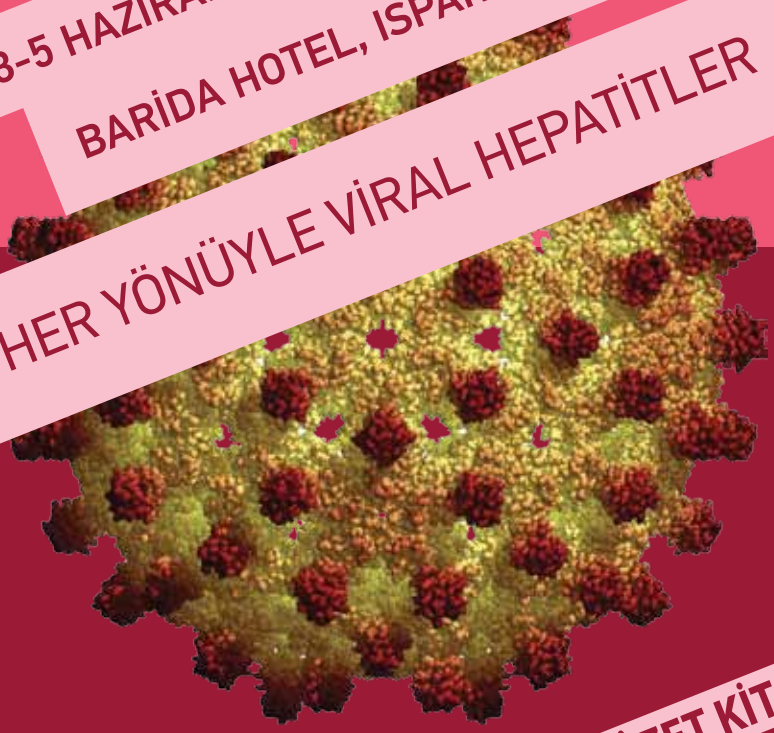
VIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

3-5 HAZİRAN 2016

BARİDA HOTEL, ISPARTA

HER YÖNÜYLE VİRAL HEPATİTLER



ÖZET KİTABI

UVHS
ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

KLİMİK
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

VIII. ULUSAL
VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

HER YÖNÜYLE VİRAL HEPATİTLER

3-5 HAZİRAN 2016
BARİDA HOTEL, ISPARTA

UVHS

VIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU

KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI (KLİMİK) DERNEĞİ

İnönü Mah. Cumhuriyet Cad. Suna Apt. No.79 D.5
34373 Şişli, İstanbul
Tel. ve Fax: 0212 219 54 82

klimik@klimik.org.tr
www.klimik.org.tr

İÇİNDEKİLER

Önsöz

11 Çağrı Yazısı
13 Kurullar

Bilimsel Program

17 Bilimsel Program

Konuşmacı Özetleri

23 Hepatit Aşılarında Son Gelişmeler
Prof. Dr. Reşit MISTIK

30 Kronik Hepatit C'de Antiviral Direncin Tedaviye Yansıması
Doç. Dr. Günay TUNCER-ERTEM

33 Akut Hepatit A ve E
Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK

42 Akut Hepatit B, D ve C
Doç. Dr. Ali ACAR

49 Akut Hepatitler : Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI

50 Akut Hepatit E Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Elif SARGIN-ALTUNOK

53 Akut Hepatit B Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN

54 Akut Delta Hepatit Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Fatma YILMAZ-KARADAĞ

55 Akut Hepatit C : Vaka Sunumu
Uzm. Dr. Nazan TUNA

57 Prediktör Testler ve Sıradışı Serolojik Profiller
Prof. Dr. Dilara İNAN

60 İmmünosüprese Hastalarda HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım
Prof. Dr. Orhan YILDIZ

63 Akut Karaciğer Yetmezliği
Yrd. Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

70 HCV'nin Değişen Epidemiyolojisi
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

73 Güncel Tedavi Önerileri ve Mevcut Durum (SUT)
Prof. Dr. Sıla AKHAN

74 Hepatit C'de Yeni Tedavilerle Türkiye Deneyimi
Prof. Dr. Necla TÜLEK

77 Zor Konakta Tedavi : Sirotik Hastalarda Tedavi
Doç. Dr. Süda TEKİN

81 Kronik Böbrek Hastalarında Hepatit B ve C Tedavisi
Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR

84 Zor Konaklarda Tedavi : Gebelik
Uzm. Dr. Ali ASAN

87 Kronik Karaciğer Hastalarında Radyolojik Görüntüleme
Doç. Dr. Nagihan İNAN GÜRCAN

90 Viral Hepatitlerin Sınıflaması
Prof. Dr. Yeşim Saliha GÜRBÜZ

95 Akılcı İlaç Kullanımı
Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

Poster Bildiri Özetleri

99 **P-01** Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Hepatit A Seroprevalansının Araştırılması

100 **P-02** Gebelerde Hepatit B Virusu İnfeksiyonu Sıklığı

101 **P-03** Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi Çalışanlarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalans

103 **P-04** Isparta Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Hastalarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı

104 **P-05** Isparta Devlet Hastanesi 2015 Yılı Kesici Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi

105 **P-06** Entekavir Tedavisi Alan Bir Hastadayan Etki Nedeniyle Tedavi Kesilmesi

106 **P-07** Akut Hepatit A ve B Koinfeksiyonu : Bir Olgu Sunumu

İndeks

109 İndeks

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halen önemli sağlık sorunu olmaya devam eden viral hepatitler, uzmanlığımızın temel ilgi alanlarından birisidir. **Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği'nin Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG)**, kurulduğu tarihten bu yana konu ile ilgili çok çeşitli bilimsel etkinlikleri başarıyla gerçekleştirmiştir. Bunlardan birisi de periyodik hale gelmiş olan Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu'dur.

Sekizincisi **3-5 Haziran 2016** tarihinde **Isparta**'da gerçekleştirilecek olan **Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (UVHS VIII)**'nun konusu **"Her Yönüyle Viral Hepatitler"** olarak seçilmiştir. Program, korunmadan tedaviye, akuttan kroniğe hatta dayanışma içinde bulunduğumuz uzmanlık alanlarına ait konuların yer aldığı geniş bir yelpazede hazırlanmıştır. Simpozyumda poster tartışmasına da yer verilmiş olup özellikle genç meslektaşlarımızın "Posterimi aldım, geliyorum" sloganıyla hareket etmelerini, en az bir çalışmalarını bizlerle paylaşmalarını da bekliyoruz.

Sizleri, katılım ve katkılarınızla başarıya ulaşacağına inandığımız bir **VHÇG** etkinliğini daha gerçekleştirmek üzere, Türkiye'nin gül bahçesi Isparta'ya davet etmekten büyük mutluluk ve onur duyuyoruz.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

UVHS VIII Düzenleme Kurulu Başkanı

DÜZENLEME KURULU VE BİLİMSEL KURUL

VHÇG BAŞKANI
Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

VHÇG BAŞKAN YARDIMCISI
Uzm. Dr. Yunus GÜRBÜZ

VHÇG SEKRETERİ
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

SİMPOZYUM BAŞKANI
Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

SİMPOZYUM BAŞKAN YARDIMCISI
Doç. Dr. İbak GÖNEN

SİMPOZYUM GENEL SEKRETERİ
Uzm. Dr. Güle ÇINAR-AYDIN

ÜYELER

Doç. Dr. Ali ACAR
Prof. Dr. Sıla AKHAN
Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR
Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI
Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN
Uzm. Dr. Ali ASAN
Prof. Dr. Celal AYAZ
Prof. Dr. Bumin DEĞİRMENCİ
Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY
Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU
Prof. Dr. Yeşim Saliha GÜRBÜZ
Prof. Dr. Dilara İNAN
Doç. Dr. Nagihan İNAN-GÜRCAN
Uzm. Dr. Fatma KARADAĞ
Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ
Yrd. Doç. Dr. Pınar KORKMAZ
Doç. Dr. Şükran KÖSE
Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM
Prof. Dr. Reşit MISTIK
Prof. Dr. Oral ÖNCÜL
Uzm. Dr. Cahide SAÇLIGİL
Uzm. Dr. Elif SARGIN-ALTINOK
Doç. Dr. Kaya SÜER
Doç. Dr. Süda TEKİN
Uzm. Dr. Nazan TUNA
Doç. Dr. Günay TUNCER-ERTEM
Prof. Dr. Necla TÜLEK
Prof. Dr. Onur URAL
Uzm. Dr. Saadet YAZICI
Doç. Dr. Taner YILDIRMAK
Prof. Dr. Orhan YILDIZ

BİLİMSEL PROGRAM

Birinci Gün 3 Haziran 2016, Cuma

08.00 - 12.30 **OTELE GİRİŞ VE KAYIT**

13.00 - 13.30 **AÇILIŞ TÖRENİ**

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

13.30-14.00 AÇILIŞ KONFERANSI

Meslek Şehitlerimiz
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

14.00 - 14.30 **OTURUM 1: Önce Koruyalım**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Haluk ERAKSOY**

Hepatit Aşılarında Güncel Durum
Prof. Dr. Reşit MISTIK

14.30 - 14.45 KAHVE ARASI

14.45 - 15.45 **OTURUM 2: Direkt Etkili Antiviraller ve Direnç Sorunu**

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Celal AYAZ, Doç. Dr. Şükran KÖSE

Direnç Gelişmesinin Nedenleri ve Mekanizmaları
Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM

Antiviral Direncin Tedaviye Yansıması
Doç. Dr. Günay TUNCER-ERTEM

15.45 - 16.45 **UYDU SİMPOZYUM** (Gilead Sciences İlaç Ticaret Ltd. Şti.)

Hepatit C'de Tek Hedefe Geri Sayım

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Sıla AKHAN**

Hedef: Her Hasta için Kür Şansı
Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Sonuç: Gerçek Yaşamdaki Başarı
Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

16.45 - 17.00 KAHVE ARASI

17.00 - 18.45 **OTURUM 3: Akut Hepatitler**

Oturum Başkanları: **Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ, Doç. Dr. Taner YILDIRMAK**

Akut Hepatit A ve E
Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK

Akut Hepatit B, D ve C
Doç. Dr. Ali ACAR

Birinci Gün 3 Haziran 2016, Cuma

Olgu Sunumları

Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI (A)
Uzm. Dr. Elif SARGIN-ALTINOK (E)
Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN (B)
Uzm. Dr. Fatma KARADAĞ (D)
Uzm. Dr. Nazan TUNA (C)

19.00 - 22.00 SERBEST ZAMAN

İkinci Gün 4 Haziran 2016, Cumartesi

09.00 - 10.30 **OTURUM 4: Hepatit B Virusu İnfeksiyonu**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Onur URAL, Doç. Dr. Kaya SÜER**

Prediktör Testler ve Sıradışı Serolojik Profiller
Prof. Dr. Dilara İNAN

İmmünosüprese Hastalarda HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım
Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Akut Karaciğer Yetmezliği
Yrd. Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

10.30 - 10.45 KAHVE ARASI

10.45 - 12.15 **OTURUM 5: Hepatit C Virusu İnfeksiyonu**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Uzm. Dr. Yunus GÜRBÜZ**

Değişen Epidemiyoloji
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

Güncel Tedavi Önerileri ve Mevcut Durum (SUT)
Prof. Dr. Sıla AKHAN

Yeni Tedavilerde Türkiye Deneyimi
Prof. Dr. Necla TÜLEK

12.15 - 13.30 ÖĞLE YEMEĞİ

13.30 - 15.00 **OTURUM 6: Zor Konaklarda Tedavi**

Oturum Başkanları: **Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK, Uzm. Dr. Saadet YAZICI**

Sirotik Hastalarda Tedavi
Doç. Dr. Süda TEKİN

KBY ve Diyaliz Hastalarında Tedavi
Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR

Gebelikte Tedavi
Uzm. Dr. Ali ASAN

15.30 - 22.00 SERBEST ZAMAN

Üçüncü Gün 5 Haziran 2016, Pazar

10.30 - 11.30 **OTURUM 7: Dirsek Teması**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Oral ÖNCÜL, Prof. Dr. Bumin DEĞİRMENCİ**

Hepatitlerde Radyolojik Bulgular
Doç. Dr. Nagihan İNAN-GÜRCAN

Hepatitlerde Histopatoloji
Prof. Dr. Yeşim Saliha GÜRBÜZ

11.30 - 12.15 POSTER TARTIŞMASI

Oturum Başkanları: **Doç. Dr. İbak GÖNEN, Uzm. Dr. Cahide SAÇLIGİL**

12.15 - 12.30 Akılcı Antibiyotik Kullanımının Önemi
Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

12.30 - 13.00 **ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTISI**

13.00 - 13.15 **DİLEKLER VE KAPANIŞ TÖRENİ**

KONUŞMACI ÖZETLERİ

Hepatit Aşılarında Son Gelişmeler

Prof. Dr. Reşit MISTIK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa

Dünyada en yaygın sarılık ve kronik hepatit nedeni olan viral hepatitlerde birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi gelişmesi geri kalmış ve/veya gelişmekte olan ülkelerde hala prevalansı yüksektir. Dünyada viral hepatit A, B, C, D ve E'ye bağlı ölümler 8. sıradadır (HIV 6., tüberküloz 11.). Aşı ile korunulabilen hepatit A (HA) ve hepatit B (HB) yanında henüz rutin aşı programına girmeyen ya da henüz aşı geliştirilemeyen hepatit C (HC), hepatit D (HD) ve hepatit E (HE) vardır. Burada rutin aşı uygulamaları ve etkinliklerinden çok aşı ve uygulamalarındaki yenilikler ile aşısı olmayan viral hepatitlerdeki aşı çalışmalarından bahsedilecektir.

Hepatit A Aşılarında Son Gelişmeler

Hücre kültürlerinde üretilen (MRC-5) veformalinle inaktive edilen alümünyum adjuvanlı tam virüs aşısı kullanılmakta ve 2 doz kas içi (i.m). olarak uzun koruyuculuk süresi bulunmaktadır bu süre 20-30 yıl kadardır [1]. Tek doz aşı salgınlarda yüksek oranda koruyucu olduğu bildirilmekte ve tek doz aşı uygulaması Nikaragua ve Arjantinde [2, 3] yaygın aşı programı olarak yapılmakta ve salgınlarda etkin olduğu bildirilmektedir . Dünya Sağlık Örgütü tek doz aşı uygulamasını önermektedir; ancak uzun dönem sonuçları hakkında net bir bilgi yoktur.

Çin'de hücre kültürüne adapte edilmiş HM175 suşundan elde edilmiş atenüe liyofilize aşı tek doz olarak deri altı (s.c). yapılmakta ve en az 8 yıl süreyle koruyucu antikor oluşturduğu bildirilmektedir [4].

Hepatit B Aşılarında Son Gelişmeler

İlk aşı plazma derivelerinden elde edilmiş ve daha sonra rekombinan DNA teknolojileri ile elde edilen hepatit B yüzey antijeni aşı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Asya'da özellikle Hindistanda hala plazma derivesi aşılar kullanılmaktadır [5,6]. Normal aşı şeması 0, 1 ve 6. aylarda i.m.enjeksiyon şeklindedir. Bazı aşılar adolesanlara iki doz önerilmektedir (recombivax; 0 ve 4-6 .aylarda) [5,6].

Aşının rutin uygulamalarında %95'in üzerinde koruyucu düzeyde (>10 mİÜ/mL) antikor oluşturduğu bilinmektedir. Bazı gruplarda aşı yanıtının yeterli olmadığı bildirilmektedir (40 yaş >, obezite, gebelik, uykusuzluk, sigara, hıv ve diğer immünsüpressif durumlar (yanıt %18-71) ve hemodiyaliz olgularında (yanıt %50-60) (5,6) . İki kür aşı yapılmasına rağmen yanıtsız olanlar aşısız gibi işlem görmelidir. Son aşıdan 1-2 ay sonra anti-HBs ölçülmelidir. Hemodiyaliz, HIV taşıyıcılarında ve immünsüpresse ve immünkomprimize hastalarda her yıl anti-HBs ölçümü yapılmalıdır.

HB aşısının uygulama yolu ile ilgili çalışmalarda yapılmış ve deri içi (i.c.) uygulamanın daha iyi anti-HBs düzeyi oluşturduğu ancak uzun dönemde farklılık olmadığı bildirilmiştir (5,6). HIV pozitif olgularda yapılan bir çalışmada 40 micg (çif doz) i.m ve 4 micg i.c. olarak 0, 4, 8 ve 24. haftalarda yapılmış ve standart 0, 1 ve 6. aylara göre özelikle i.c. yapılanlarda daha iyi yanıt oluştuğu da bildirilmiştir [7]. Bu çalışmada CP79-7909 adlı yeni bir adjuvan da kullanılmıştır.

Hemodiyaliz olgularında i.c. uygulama yanıtı arttırıyorsa da uzun dönemde i.m. uygulamadan farklı olmadığı bildirilmiştir.

IL-17 ve IL-22 polimorfizmi araştırılmış ve IL-17 rs4711998 GG genotipinin yanıtsızlarda düşük yanıtlılara göre anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmış, IL-22 ile aşı yanıtı arasında polimorfizm farklılığı saptanmamıştır [8].

Yanıtsızlara ve S mutantı olanlara pre S içeren 3. Jenerasyon aşı daha etkin antikor üretebilmesi açısından önemli olduğu ifade edilmektedir. Aşı yanıtını arttırmak için i.c. , sitokin veya yeni adjuvanlarla beraber aşı uygulama çalışmaları yapılmaktadır [9].

Nazal aşılamanın özgül mukozal immun yanıtı (sIgA) uyardığı ve hücresel ve humoral Th1/ Th2 veya bir Th1 tip immun yanıtı dengelediği ileri sürülmektedir [10].

Daha etkin bir aşı için Engerix B içindeki 3-0-desacyle-4'-monophosphoryl lipid A yerine kullanılan yeni lisans almış olan HBV-ASO4 adjuvanının daha iyi olduğu saptanmıştır [6]. Adjuvan olarak hiylurinik asit ile birlikte eski ve TLR9'uda içeren yeni adjuvanlar da kullanılmaktadır [11]. Nazal HBV aşısı mukozal immüniteyi arttırmak ve cinsel yolla bulaşı azaltmak için geliştirilmeye çalışılmaktadır [12]. GMCSF hem adjuvan hem de terapötik aşı gelişimi için kullanılan bir başka biyolojik üründür [13]. Diğer terapötik aşılar HBV protein aşıları (başarısız olduğu gösterilmiş) veya immün yanıtı ve viral klirensi arttıran özellikle kronik infekte hayvanlarda immün toleransı kıran DNA aşı çalışmaları da yapılmaktadır. .

HBV'nin pre S antijeni core streptavidin ile füsyona uğratılmış (pre S-cSA) ve E coli 'ye eksprese edilmiş. preS-cSA kompleksinin DC reseptörü CD205 karşı biotinlenmiş antikor ile DC hücrelere bağlanıp bağlanmayacağı ve ayrıca preS-cSA/biotin-alfaCD205 kompleksinin bir özel aşı olarak immun yanıtı araştırılmıştır. Sonuç olarak bu kompleks DC leri hedeflediği ve HBV'ye karşı yüksek titrede IgG2a, IgG1 ve IgG oluşturduğu ve bu kompleksle aşılamanın dişi fareleri enfeksiyondan koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca farelerde terapötik etki de sağladığı görülmüştür [14]

Bir başka çalışmada toleran fazdaki farelerde toleransı kırmak ve HBsAg 'ye karşı immun yanıtı tesis etmek için monoklonal anti-HBs ile HBsAg bağlandığında farelerde toleransın azaldığı ve arkasından yapılan Engerix-B aşısı ile B ve CD4(+) yanıtı ile birlikte koruyucu IgG oluşturduğu gösterilmiştir. Üstelik serum ve karaciğerden HBV klirensi sağladığı ve bunu HBsAg spesifik CD8(+) indükleyerek bir agonist TLR ekleyerek yaptığı saptanmıştır [15]

"a" determinantındaki mutasyonların HBsAg'nin saptanmaması, aşı kaçak mutantları ve immun kaçışa sebep olabildikleri bilinmektedir. Yedi mutasyon test edilmiş ve 4'ünde (S132P, C138Y, N146Dve C147Y) azalmış HBsAg ekspresyonu saptanmıştır [16].

İtalya'da ve Gana'da bir grup çocukta aşıya rağmen bir mutasyonla enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir [17]. Aktif veya pasif immünizasyon yapılanlarda HBsAg de "a" determinantında 145. kodondaki glisin yerine arginin (sD144A) gelmesiyle oluşan mutant suşlar; "aşı kaçak mutantları" olarak isimlendirilir. Anti-HBs'nin HBsAg'ye bağlanma gücünü azaltır. Sonuç "escape ıınfection" ("kaçak infeksiyon") olabilir, zamanla artabilir ancak klinik ve epidemiyolojik önemi belli değilidir [6, 17] .

HBsAg pozitif anneden doğup immunoprofilaksi uygulanan 161 çocuktan 4'ünde HBV enfeksiyonu gelişmiş ve bunlardan 3^ünde HBsAg gen mutasyonu saptanmıştır [18]

Etkili üniversal aşılamayı etkileyen diğer bir problem anti-viral tedavi sırasında gelişen pol mutasyonudur. Teorik olarak pol geni S geninin bir kısmını örterek etkiler ve başka bir "aşı kaçak mutantı"na neden olabilir [19] . Ancak yine de aşılı çocuklarda okült HB enfeksiyonu aşısız çocuklara göre çok daha az görülür [20]. Sonuç daha önce HBV aşısı olmak ve koruyucu anti-HBs bulunması akut hepatit B/okült HB için bir dışlayıcı kriter değildir. Nitekim HBsAg negatif, viral yük 4-8000 İÜ/mL, ALT 1800Ü/L genotip D3, escape

mutasyonve HBsAg'nin saptanmasını önleyen immun kompleks bulunmayan okült HB olgusu bildirilmiştir [21].

Aşı içerikleri de değişmiştir. Tiomersol 2001 den beri prezervatif olarak kullanılmamaktadır. Thiomersol içeren aşıların çocuklarda geç konuşmaya neden olduğu ileri sürülmüştür [22].

Hepatit D aşı gelişme çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Enfekte ördeklerde anti-D aşısı güçlü-yeterli bir T hücre yanıtı oluşturamamıştır. Ancak HIV'e karşı bu durumun tam tersi sözkonusu olup bu insanlarda etkin bir aşı yapılabileceği umudunu doğurmuştur [23].

Hepatit C Aşılarında Son Gelişmeler

Çalışmalar hepatit C virüsünün 1000 yıldan daha önce ortaya çıktığını ve 7 genotip ile 100'den fazla subtipi olduğunu göstermiştir([24,25,26,27]. HCV her replikasyon siklusunda bir nükleotid mutasyona uğrar. NS5B RNA bağımlı polimerazın tamir yeteneği olmadığı için 10-3 - 10-5 oranında her replikasyon siklusunda yanlış bir nükleotid oluşuyor demektir. Birkaç saatlik yarılanma ömrü ve yüksek replikasyon hızı (1010 - 1012 viryon/gün) sonucunda genetik farklı birçok türümsünün ortaya çıkmasına neden olur. [28]. E1 ve E2 glikoproteinler HCV proteinleri içinde enyüksek değişkenliğe sahip olanlardır. HCV HIV'den 10 kat daha değişken olduğu tahmin edilmektedir ve bu durum aşı geliştirmede büyük bir sorun teşkil etmektedir [29].

Hepatit C'ye karşı aşı çalışmaları Faz I/II düzeyinde devam etmektedir. Genotipler arasında %60-70 oranında düşük kabul edilebilecek genetik homoloji varken türümsüler arasında bu oran %80-85 civarındadır. Bilindiği üzere zarf proteinlerini kodlayan bölge E1 ve E2 bölgeleridir. Virüsün zarf proteinleri hepatositteki başlıca reseptörü CD81'e reseptöre bağlanır. E2'de "high variable region-1" 384-410 arasında aa'leri içerir ve akut enfeksiyonlardan iyileşmede önemlidir. İzolata özgüdür ve %100 değişkenlik gösterdiği için(mutasyon) aşı geliştirmede sınırlı bir etkiye sahiptir [30]. Başlangıçta hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonuna yanıt veren veya deneysel aşı ile immünize edilen şempanzeler HCV ile enfekte edildiklerinde enfeksiyonun anlamlı olarak atenüe olduğu gösterilmiştir (24). Lanford bu koruyuculuğun diğer genotip enfeksiyonlarından çapraz olarak koruyabildiğini göstermiştir [24]. Benzer olarak önceleri HC'den iyileşen i.v. ilaç bağımlılarında HCV enfeksiyonun viremik seyretme ihtimalinin çok azaldığı gösterilmiştir.[24]. Bu gözlem ve bulgular aşı oluşturma ihtimalini güçlendirmiştir.

Akut HCV enfeksiyonlu hastalarda virüsün spontan klirensi için yoğun T hücre infiltrasyonu gerekir ve bu nedenle hem CD4 hem de CD8 yanıtını uyaran bir aşıya ihtiyaç vardır [31]. HCV reenfeksiyonunda beklendiği gibi primer enfeksiyondan çapraz reaksiyon nedeniyle daha hızlı hücresel immun yanıt oluşmaktadır. [32].

Bir deneysel fare çalışmasında rekombinant DNA tekolojisi ile kodlanan genotip 3a NS3/NS4A antijenleri adjuvanlı ve adjuvansız olarak C57BL/6 farelere uygulanmış tüm deney hayvanlarında CD8, Th1 ve Th2 yanıtının arttığı görülmüş, adjuvanlı grupta Th1, Th2 ve CD8 hücreleri arasında pozitif korelasyon daha fazla görülmüştür. Th17'de değişiklik görülmemiştir [32]. Polihidroksibutirat boncuklara rC tek başına veya karma E1, E2 ve NS3 aluminyum hidroksit adjuvanı ile birlikte BALB/c farelere verilmiş, rC verilenlerde IFN-gama sekresyonu ve fonksiyonel T hücre yanıtı oluşmuştur. E1 ve E2'ye karşı potent antikor yanıtı, tümüne karşı IFN-gama ve T hücre yanıtı oluşmuş ve biopolyster boncukların antijen dağıtımında kullanılabileceği ve immunojenik olabileceği ve bu çalışmalardan efektif T ve B hücre determinantlarının tanımlanabileceği ifade edilmiştir [33].

Ancak şimdiye kadar sadece bir aşı riskli olgularda fazI/II çalışmasına çıkmış ve bu yıl içinde bir üst faza geliştirilmesi planlanmıştır [34]. Terapötik bir aşı karakterindedir. HCV genotype 1b'nin NS3, NS4, NS5A, ve NS5B proteinlerini kodlayan replikatif defectif simian adenoviral vector (ChAd3) ve bir modifiye vaccinia Ankara (MVA) virüsleri vektör

olarak kullanılmıştır. ChAd3 HCV-özgü T hücre yanıtı optimal düzeyde olurken MVA ile arttığı ve multipl HCV antijenlerine karşı çok yüksek düzeye çıktığı bildirilmiştir[34]. Birçok terapötik aşı başarılı şekilde HCV'ye özgül immun yanıtı oluşturmuş ancak hiçbiri kalıcı viral klirens sağlamamıştır [35-37]

İlk proflaktik aşı alüminyum hidrosit adjuvanlı C-terminally recombinantkısa E1 protein olan T2S-918/InnoVac-C olarak isimlendirilen aşıdır. Sağlıklılarda E1 karşı güçlü antikor oluşturmuş ancak kalıcı viremi bırakmış bu nedenle çalışma 2007 de sonlandırılmıştır [38].

Bir başka aşı MF59C adjuvantlı recombinant E1E2 heterodimer aşı üç ayrı dozda 60 gönüllüye verilmiş ve tüm olgularda E1 ve E"ye karşı nötralizan ve T hücre yanıtı oluşturmuştur. Üstelik hepatositteki HCV'nin majör reseptörünü de (CD81) bloke etmiş, iyi ve güvenli olmasına karşın proteinleri elde edilmesi zor olduğu için ticarileştirilememiştir [39].

Son olarak hasta serumlarından elde edilmiş suşların E1E2 kodlayan genlerin tümü PCR ile çoğaltılmıştır. Ekspresse edildikleri vektörde klonlanmış ve viral psödopartiküller elde edilmiştir (HCVpp). Bu virüslerin enfektiviteleri ve nötralizasyon duyarlılıkları tanımlanmıştır. E1E2 nin yaklaşık 900 klonu tanımlanmış ve farklı genotip ve hasta gruplarından 78 fonksiyonel E1E2 paneli tarama ile elde edilmi ve bunların nötralizan antikorlara duyarlılıklarının farklı olduğuna dikkat çekilmiştir[40].

Hepatit E Aşılarında Son Gelişmeler

Dört genotipten ilk ikisi insan, diğerleri hayvan vektörleri ile bulaştığı düşünülürken immün süprese, transplant hastalarında fatal seyredebilen kronik enfeksiyona tüm genotiplerin neden olduğu anlaşılmıştır [41]. Tedavide ribavirin bazen etkili olabilmektedir [41]. Genom üç ORF'i kodlar ve bunlardan aşı geliştirmek için immun dominant olan proteinler ORF 2 ' lerdir ve çalışmaların tümü bununla ilişkilidir [42]. Buradan elde edilen antijenlerle şu ana kadar sadece iki klinik çalışma ortaya çıkmıştır. Nepal'deki faz II çalışmasında aşının oldukça güvenli ve etkin olduğu gösterilmesine rağmen karlılık göstermeyebileceği için ticarileştirilememiştir [43]. İkincisi sadece Çinde kullanımı olan Hecolin adlı aşıdır [44].Bir rekombinant HEV 239 aşısı olup 16 yaşından büyüklere önerilmektedir Aşı HEV genotip 1'in ORF2 368-606 aa E coli'de ekspresyonu ile elde edilmektedir. İyi tolere edildiği bildirilmektedir [45] Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Special Advisory Group (SAGE) pre-kalifikasyonu hakkında öneriler yapmış ve sub-saharan Afrika ile Güney Doğu Asya'da salgınlarda kullanılmasını zorunluktan önermiş ancak yaygın aşı uygulamaları için daha fazla çalışma ve gebelikte, çocuklarda, kronik karaciğer hastalarında ve immünsüprese hastalarda güvenlik çalışamasının gerekliliğini vurgulamıştır.

Monoklonal antikor ile nötralizan lineer epitop araştırılırken ORF2'nin 423-437 lokasyonunda yeni bir nötralizan antikoru indükleyen lineer epitop (L2) tanımlanmış ve aşı üretiminde kullanılabileceği fere ve maymun deneyleri ile gösterilmiştir Üstelik bu epitop enfeksiyonun seyri sıraında immundominans göstermemiştir. [46]. Subünit aşı olarak üçlü aşı çalışmaları da vardır (astrovirüs, norovirüs ve HEV) [47].

KAYNAKLAR

HAV

1- Ott JJ, Irwing G, Wiersma ST. Long term protective effects of hepatitis A vaccine. A sytematic review. Vaccine 2012; 31:3-11.

2- Vizzotti C1, González J2, Rearte A1, et al . Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Dec;4(4):e62-7.

3- Averhoff F, Khudyakovy Y, and Bell PB. Hepatitis A virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 2095-2112.

4- Zheng H, Chen Y, Wang F, et al. Comparising live attenuated and, inactivated hepatitis A virüs vaccine: an

immonogenecity study after one single döşe. Vaccine 2011; 29:9908-9913.

5- Sina Ogholikhan and Kathleen B. Schwarz. Diane M. Harper, Academic Editor Hepatitis Vaccines. Vaccines (Basel). 2016 Mar; 4(1): 6.

HBV

6- Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839.

7-Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et. al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular doses and 4 intradermal low doses vs standart hepatitis B vaccine regimen in adullts with HIV-1: a randomised controlled study. JAMA; 2011; 305(14): 1432-1440.

8- . Borzooy Z1, Streinu-Cercel A2, et al. . IL-17 and IL-22 genetic polymorphisms in HBV vaccine non- and low-responders among healthcare workers.Germs. 2016 Mar 1;6(1):14-20. .

9-Tajiri K1, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. World J Gastroenterol. 2015 Jun 21;21(23):7074-83. .

10- Almeida MS, Borges O. Nasal Vaccines Against Hepatitis B: An Update. Curr Pharm Biotechnol. 2015; 16(10):882-90.

11-. Janssen J.M., Jackson S., Heyward W.L., Janssen R.S. Immunogenicity of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in subpopulations of healthy adults 18–70 years of age. Vaccine. 2015;33:3614–3618.

12- Almeida M.S., Borges O. Nasal vaccines against Hepatitis B: An update. Curr. Pharm. Biotechnol. 2015;16:882–890.

13-. Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. Med. Microbiol. Immunol. 2015;204:69–78.

14-Jing M1, Wang J2, Zhu S3, et al. Development of a more efficient hepatitis B virus vaccine by targeting hepatitis B virus preS to dendritic cells.Vaccine. 2016;34(4):516-22.

15-.Zhu D1, Liu L2, Yang D1, et al. Clearing Persistent Extracellular Antigen of Hepatitis B Virus: An Immunomodulatory Strategy To Reverse Tolerance for an Effective Therapeutic Vaccination. J Immunol.2016 ; 196(7):3079-87.

16- Powell EA1, Boyce CL2, Gededzha MP3, et al. Functional Analysis of "a" Determinant Mutations Associated with Occult HBV in HIV-Positive South Africans. J Gen Virol. 2016 Mar 31.

17-. Romanò L., Paladini S., Galli C., Raimondo G., Pollicino T., Zanetti A.R. Hepatitis B vaccination. Hum. Vaccin. Immunother. 2015;11:53–57.

18-Lee le Y1,2, Aw M1,2, Rauff M3, Loh KS4, Lim SG4,5, Lee GH4,5. Hepatitis B immunoprophylaxis failure and the presence of hepatitis B surface gene mutants in the affected children.J Med Virol. 2015 Aug;87(8):1344-50.

19- Cova L. Advances and challenges in the development of therapeutic DNA vaccines against hepatitis B virus infection. Curr. Gene Ther. 2014;14:149–160.

20-. Hsu H.Y., Chang M.H., Ni Y.H., Chiang C.L., Wu J.F., Chen H.L. Universal infant immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: A population-based study. Hepatology. 2015;61:1183–11891.

21-Powell EA1, Razeghi S1, Zucker S1, Blackard JT1. Occult Hepatitis B Virus Infection in a Previously Vaccinated Injection Drug User. Hepat Mon. 2016;16(2):e34758).

22-. Geier D.A., Kern J.K., Hooker B.S., King P.G., Sykes L.K., Geier M.R. A longitudinal cohort study of the relationship between Thimerosal-containing hepatitis B vaccination and specific delays in development in the United States: Assessment of attributable risk and lifetime care costs. Epidemiol. Glob. Health. 2015 doi: 10.1016/j.jegh.2015.06.002. [PubMed]

23- Lin H.H., Lee S.S., Yu M.L., Chang T.T., Su C.W., Hu B.S., Chen Y.S., Huang C.K., Lai C.H., Lin J.N., et al. Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. Hepatology. 2015;61:1870–1879.

HCV

24- Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1904-1927.

25. Lopalco P.L., Salleras L., Barbuti S., Germinario C., Bruguera M., Buti M., Dominguez A. Hepatitis A and B in children and adolescents—What can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? Vaccine. 2000;19:470–474.

26-. Zhang J., Zhang X.F., Huang S.J., Wu T., Hu Y.M., Wang Z.Z., Wang H., Jiang H.M., Wang Y.J., Yan Q., et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. N. Engl. J. Med. 2015;372:914–922.

27-. Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment, Practical Management of Chronic Viral Hepatitis. [(accessed on 4 March 2016)]. Available online: http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment.

28- Ghomraoui F.A., Alfaqeeh F.A., Algadheeb A.S., Al-Alsheikh A.S., Al-Hamoudi W.K., Alswat K.A. Medical students' awareness of and compliance with the hepatitis B vaccine in a tertiary care academic hospital: An epidemiological study. J. Infect. Public Health. 2015;9:60–65.

29-. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F., Zhou C., Wang Z.Z., Huang S.J., Wang H., Yang C.L., Jiang H.M., Cai J.P., et al. Efficacy and safety of a recombinant Hepatitis E vaccine in adults: A large scaled, randomized, double blinded placebo controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:895–902.

30- Abdelwahab KS and Said ZNA. Status of Hepatitis C virus vaccination: recent update. World J Gastroenterol 2016; 22(2): 862-873.

31- Mehta S.H., Cox A., Hoover D.R., Wang X.H., Mao Q., Ray S., Strathdee S.A., Vlahov D., Thomas D.L. Protection against persistence of hepatitis C. Lancet. 2002;359:1478–1483.

32-Behzadi MA1,2, Alborzi A1, Kalani M1, Pouladfar G1, Dianatpour M3,4, Ziyaeyan M1. Immunization with a Recombinant Expression Vector Encoding NS3/NS4A of Hepatitis C Virus Genotype 3a Elicits Cell-Mediated Immune Responses in C57BL/6 Mice. Viral Immunol. 2016 Apr;29(3):138-47.

33-Martínez-Donato G1, Piniella B2, Aguilar D. Protective T Cell and Antibody Immune Responses against Hepatitis C Virus Achieved Using a Biopolyester-Bead-Based Vaccine Delivery System. Clin Vaccine Immunol. 2016 Apr 4;23(4):370-8.

34- Swadling L., Capone S., Antrobus R.D., Brown A., Richardson R., Newell E.W., Halliday J., Kelly C., Bowen D., Fergusson J., et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. Sci. Transl. Med. 2014 doi: 10.1126/scitranslmed.3009185.

35-. Yutani S, Yamada A, Yoshida K, Takao Y, Tamura M, Komatsu N, Ide T, Tanaka M, Sata M, Itoh K. Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination for patients infected with hepatitis C virus (HCV) 1b who failed to respond to interferon-based therapy. Vaccine. 2007;25:7429–7435. [PubMed]

36-. Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, Hinrichsen H, Cholewinska G, Zeuzem S, Blum H, Buschle M, Jelovcan S, Buerger V, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. Gastroenterology. 2008;134:1385–1395. [PubMed]

37. Habersetzer F, Honnet G, Bain C, Maynard-Muet M, Leroy V, Zarski JP, Feray C, Baumert TF, Bronowicki JP, Doffoël M, et al. A poxvirus vaccine is safe, induces T-cell responses, and decreases viral load in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;141:890–899.e1-4. [PubMed]

38-. Leroux-Roels G, Depla E, Hulstaert F, Tobback L, Dincq S, Desmet J, Desombere I, Maertens G. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers. Vaccine. 2004;22:3080–3086. [PubMed]

39-Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, Pileri P, Ray R, Di Bisceglie AM, Rinella P, et al. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. Vaccine. 2010;28:6367–6373.

40. Urbanowicz RA1, McClure CP1, et al. A Diverse Panel of Hepatitis C Virus Glycoproteins for Use in Vaccine Research Reveals Extremes of Monoclonal Antibody Neutralization Resistance. J Virol. 2015 Dec 23;90(7):3288-301.

HEV

41-. Kamar N., Mansuy J.M., Cointault O., Selves J., Abravanel F., Danjoux M., Otal P., Esposito L., Durand D., Izopet J., et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. Am. J. Transplant. 2008;8:1744–1748.

42- Gao S., Li D., Liu Y., Zha E., Zhou T., Yue X. Oral immunization with recombinant hepatitis E virus antigen displayed on the Lactococcus lactis surface enhances ORF2-specific mucosal and systemic immune responses in mice. Int. Immunopharmacol. 2015;24:140–145.

43- Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M., Mammen M.P., Jr., Thapa G.B., Thapa N., Myint K.S., Fourneau M., Kuschner R.A., Shrestha S.K., et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N. Engl. J. Med. 2007;356:895–903.

44- Zhang J., Zhang X.F., Huang S.J., Wu T., Hu Y.M., Wang Z.Z., Wang H., Jiang H.M., Wang Y.J., Yan Q., et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. N. Engl. J. Med. 2015;372:914–922.

45-Li SW1, Zhao Q, Wu T, Chen S, Zhang J, Xia NS)The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. .Hum Vaccin Immunother. 2015;11(4):908-14.

46-Tang ZM1, Tang M2, Zhao M2, et al. A novel linear neutralizing epitope of hepatitis E virus. Vaccine. 2015 Jul 9;33(30):3504-11.

47-Xia M1, Wei C1, Wang L1, Cao D2, Meng XJ2, Jiang X3, Tan M4. A trivalent vaccine candidate against hepatitis E virus, norovirus, and astrovirus. Vaccine. 2016 Feb 10;34(7):905-13.

Kronik Hepatit C'de Antiviral Direncin Tedaviye Yansıması

Doç. Dr. Günay TUNCER-ERTEM

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Direkt Etkili Antiviral İlaç Gruplarında Direnç

Doğal dirençle ilişkili varyantların (RAV) prevalansı ilacın hedefi, bağlanma bölgesi, genotip ve subtipe göre değişir. İlaç verilmemiş kişilerde (doğal) proteaz inhibitörleri ve nükleozid inhibitörlerine majör direnç nadirdir (%1'den düşük). Oysaki bazı proteaz inhibitörleri, bazı nükleozid inhibitörleri, NS5A ve NS5B inhibitörlerine dirençli varyantlar naivlerde daha sık saptanır. İlaç etkisi kalktıktan haftalar veya yıllar içinde bazı varyantlar ortadan kalkabilmektedir [1, 2, 3].

A. NS3/4A proteaz inhibitörleri direnci: Düşük genetik bariyer göstermektedirler.GT1a ve 1b de NS3/4A proteaz inhibitörlerine karşı dirence yol açan mutasyonlar aynı veya faklı kodonlarda olabilmektedir. Grazoprevir içlerinde yüksek bariyere sahip olan tek proteaz inhibitörüdür ve RAV'ların çoğuna karşı etkilidir. İlaçlar arasındaki kimyasal farklılıklar çapraz direnç açısından önem taşımaktadır. Q80K mutasyonu, NS3 proteaz inhibitörlerinde en sık gelişen ve klinik pratiği etkileyen varyanttır. Q80K mutasyonu mevcut GT1a olgularında, simeprevir (SMV)+PegIFN+ribavirin (RBV) şeması ile alınan KVY12 oranları mutasyon saptanmayanlardan düşük bulunmuştur (%46.7 ve %78.5). Simeprevir içeren kombinasyon tedavisi başlanacaklara bazal Q80K mutasyonunun test edilmesi önerilmektedir. Q80K'nın aksine diğer RAV'ların tedaviye yansıması konusunda netlik sözkonusu değildir [1, 2].

B.NS5B polimeraz inhibitörleri direnci: Nükleozid inhibitörleri dirençli varyantları daha az seçer, tersine nonnükleozid inhibitörlerine karşı direnç daha kolay gelişir.

Nükleozid inhibitörleri: Yüksek direnç bariyerine sahiplerdir. Genellikle 282.kodon mutasyonuna bağlı olarak direnç gelişir ki bu da nadirdir. Bu mutasyon replikasyon kapasitesini düşürdüğünden bugüne kadar birkaç hastada tedaviden sonra S282T varyantı saptanmıştır. Ayrıca üç farklı mutasyon daha bildirilmiş. Sofosbuvir tedavisi başarısız olanların %2.2-4.4'ünde bu varyantlar saptanmıştır.

Nonnükleozid inhibitörleri: Direnç bariyeri düşüktür. Virüste farklı bağlanma bölgelerine sahip olduklarından direnç profilleri genellikle çakışmamaktadır. Dasabuvir ve BMS-791325, nükleozid inhibitörlerine dirençli varyantlara karşı aktiftir [4, 5].

C.NS5A inhibitörleri direnci: Potent etkilidirler ancak düşük genetik bariyer gösterirler

1.kuşak NS5A inhibitörleri arasında benzer direnç paterni görülür. G1b RAV'lar en sık L31F/V ve Y93H/N mutasyonu içerirler. Bu iki mutasyon bir arada olursa daklatasvir direncinin daha yüksek (güçlü) olduğu kabul edilir. GT1a RAV'lar arasında en yüksek dirence yol açan Y93N ve Q30E mutasyonlarıdır.

2.kuşak NS5A inhibitörleri: Elbasvir ve diğerleri (MK-8742,ACH-3102 ve GS-5816) da aynı pozisyonlardaki mutasyonları seçer. Oysaki çalışmaları devam eden MK-8408, diğer NS5A 'lara karşı çapraz direnç göstermemekte ve aktivitesini korumaktadır. NS5A 'ya spesifik mutasyonların, diğer NS5A inhibitörlerine karşı dirençle ilişkisi in vitro olarak da gösterilmiştir. Bu nedenle klinik pratikte, NS5A- RAV 'ların gösterilmesinin gerekliliği üzerine yeni verilere ihtiyaç vardır [1, 4].

Antiviral Dirençle Nasıl Başedilebilir?

DEA içeren rejimlerin başarısız olduğu durumlarda; yüksek direnç bariyerine sahip (sofosbuvir, SOF) bir ilaçla beraber çapraz direnç göstermeyen bir veya iki ilaçtan oluşan IFN'suz kombinasyon kullanılmalıdır. Kür olasılığı zor olanlarda ribavirinli kombinasyonlarda tedavi 12 hafta, ribavirinli veya ribavirinsiz kombinasyonlarda 24 hafta olmalıdır [6].

PegIFN+RBV+Telaprevir (TVR) / Boceprevir (BOC) tedavisi başarısızlığı: GT1 hastalarda, NS3 dirençli varyantların kaybolma olasılığına güvenerek aynı proteaz inhibitörünü içeren kombinasyonla tedavi pek de önerilmiyor. ION-2 çalışmasında; PegIFN + RBV+TVR/BOC deneyimli nonsirotik GT1'lerde SOF/ledipasvir (LDV) 12 hafta ile KVY %96; SOF/LDV+RBV 12 hafta ile KVY %100 oranında bulunmuş.. Sirotiklerde ise aynı kombinasyonlarla KVY oranları sırasıyla %86 ve %85 bulunmuş. Süre 24 hf.ya uzatılarak oran %100'e çıkmış. Hastaların %14'ünde bazal NS5A- RAV saptanmış. Bu olguların %89'unda KVY12 elde edilebilmiş. Hastaların %71'inde ise bazal NS3- RAV saptanmış; bu olgularda ise %98 oranında KVY12 elde edilebilmiş. Bir diğer seçenek 12 hafta süreyle SOF/Daklatasvir (DCV)±RBV kombinasyonudur. Kurtarma tedavisi (C—SALVAGE) olarak grazoprevir+elbasvir ± RBV de başarılıdır. Eğer RAV yoksa KVY12 %100 iken, varsa %75'e düşmektedir [1, 6, 7].

Sofosbuvir, SOF+RBV veya SOF+PegIFN+RBV tedavileri başarısızlığı: GT1 ve GT4'te sofosbuvir ile ledipasvir, daklatasvir veya simeprevirden biri kombine edilir. Bu ikili kombinasyona ribavirin de eklenir. SOF/LDV+RBV rejimiyle %98 oranında KVY12 elde edilebilmiş. Tedavisi başarısız olanlarda direnç testi önerilir. Diğer seçenek GT1'de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir (PROD) + RBV, GT4'te ise Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PRO) + RBV kombinasyonudur [6, 9].

Genotip 2 ve 3 olgularında ise SOF/DCV+RBV önerilir. Daklatasvirli kombinasyon başarısız olmuşsa NS5A direnç testi yapılmalıdır. SOF+PegIFN+RBV kombinasyonu ile direncin üstesinden gelinebilir. Bu kombinasyon sirotik hastalarda bile SOF+RBV ikilisinden daha başarılıdır. Genotip 5 ve 6'da SOF/LDV+RBV veya SOF/DCV+RBV kombinasyonları önerilir. Tüm genotipler için tedavi süresi siroz varlığına göre 12-24 hafta olmalıdır (10).

PegIFN+RBV+SMV rejimi veya SOF+SMV başarısızlığı: GT1 ve 4 olgularda SOF/LDV+RBV veya SOF/DCV+RBV kombinasyonları, siroz varlığına göre 12-24 hafta süreyle önerilir. COSMOS sonuçlarına göre; SOF+SMV'e başarısız olanlarda SMV direnci mevcut, ama SOF direnci bulunmamış. Bu nedenle de sofosbuvirli rejimlerle KVY elde edilebilmektedir [4, 11].

PegIFN+RBV+DCV veya SOF/DCV veya SOF/LDV rejimleri başarısızlığı: EASL uzlaşı raporuna göre GT1 ve 4 olgularında SOF+SMV+RBV kombinasyonu önerilir. GT2 ve 3 olgularında SOF/DCV+RBV rejimi uygundur. GT5 ve 6'da ise SOF/LDV+RBV veya SOF/DCV+RBV kombinasyonları önerilir. Tüm genotipler için tedavi süresi siroz varlığına göre 12-24 hafta olmalıdır. Ancak AASLD uzlaşı raporuna göre; SOF/DCV veya SOF/LDV başarısız olup minimal karaciğer hastalığı olan GT1 hastalarında yeni veriler çıkana kadar tedavi ertelenebilir. Siroz olan veya acil tedavi gereken hastalarda NS3-RAV ve NS5A -RAV testi yapılması önerilir. Direnç testi sonucuna göre NS5A- RAV negatif ise SOF/LDV+RBV, NS5A pozitif-NS3 negatif ise SMV+SOF+RBV verilebilir. Her iki varyant pozitifliğinde kişi klinik çalışmalara dahil edilebilir (6, 8). Tedavi süresini uzatarak ve/veya ribavirin ekleyerek yüksek oranlarda KVY elde edilebilmiştir [12, 13].

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir (PROD) başarısızlığı: Sofosbuvir ile ledipasvir, daklatasvir veya simeprevirden biri kombine edilir. Tedavi süresi 12-24 hafta olmalıdır. PRO başarısızlığı olan GT4 olgularında da aynı rejimler denenebilir. PROD tedavisi alanlarda bazal RAV'ların varlığı tedavi başarısını olumsuz yönde etkilememiştir [14]

Direnç testi:

Tüm DEA'lere karşı oluşan direnç standart popülasyon sekanslama veya next-generation sequencing (NGS) ile gösterilmektedir. Tedavi öncesi RAV'ları mevcut yöntemlerle saptamak zordur. Çünkü oluşan aminoasit değişiklikleri virüsün çoğalma kapasitesini düşürür. Bu nedenle NGS gibi daha duyarlı yöntemlerle saptanabilir. Hastaları tedavi bitiminden sonra aylarca takip etmek de saptama şansını artırır.

Direnç testi yapılması rutinde önerilmez, ancak iki durumda önerilir: 1. NS5A inhibitörleri tedavisi başarısız olan ve sirotik veya acil tedavi gereken hastalarda (NS3 proteaz ve NS5A inhibitör duyarlılığını azaltan varyantlar açısından). 2. Naiv veya PegIFN+RBV almış G1 siroz hastalarında SOF/SMV başlanacaksa Q80K polimorfizmi bakılmalıdır. Ancak siroz dışındaki GT1a ve GT1b hastalarında test edilmesi önerilmemektedir [4, 8].

KAYNAKLAR

1. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol. 2016; 64: 486-504.

2. Salvatierra K, Fareleski S, Forcada A, López-Labrador FX. Hepatitis C virus resistance to new specifically-targeted antiviral therapy: A public health perspective. World J Virol 2013; 2: 6-15.

3. Barth H. Hepatitis C virus: Is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade. World J Hepatol 2015; 7: 725-737.

4. Cento V, Chevaliez S, Perno CF. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance. Curr Opin HIV AIDS 2015, 10:381–389.

5. Poveda E, Wyles DL, Mena Á. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. Antiviral Research 2014; 108: 181–191.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatology 2015; 63: 199–236.

7. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483–1493.

8. AASLD / IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C

Erişim: http://www.hcvguidelines.org (01.05.2016).

9. Wyles DL, Pockros P, Morelli G, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. Hepatology 2015;61:1793-1797.

10. Foster GR, Pianko S, Brown A et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. Gastroenterology 2015; 149: 1462-1470.

11. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalibet R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014; 384: 1756–65.

12. Lawitz E, Flamm S, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. EASL 2015. Abstract O005.

13. Sulkowski MS, Gardiner DV, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV ınfection. N Engl J Med 2014;370:211-21..

14. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in Hepatitis C virus Genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5445-5454.

Akut Hepatit A ve E

Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat

Viral Hepatit A, karaciğerin kendini sınırlayan akut bir enfeksiyonudur. Etken, Picornaviridae ailesi içinde yer alan, 27–28 nm çapında, zarfsız, pozitif polariteli tek RNA sarmalına sahip hepatit A virüsü (HAV) dür [1,2]. Çevresel koşullara diğer pikornavirüslerden daha dirençli olan HAV, düşük ısılara (60° C ye 10-12 saat) ve düşük pH'ya dayanıklıdır. Tatlı su, kaynak suyu, deniz suyu ve deniz kabuklularında aylarca, eksi 20°C'de yıllarca, buzdolabında aylarca, organik maddeler içinde günlerce canlılığını devam ettirebilir. Ancak yüksek ısı, formalin ve klorda inaktive olur [1,3]. HAV tatlı su,kaynak suyu, deniz suyu ve deniz kabuklularında aylarca canlı kalabilir. HAV fekal-oral yolla bulaşan ve enfeksiyonları çok yaygın olan bir virustur [4].

Epidemiyoloji

İnsan en önemli rezervuarıdır ve primer olarak fekal oral yol ile bulaşmaktadır. En sık insandan insana, daha az sıklıkla da yiyecek ve içecekle de bulaşabilmektedir. Damar içi madde kullananlar ve erkek eşcinseller arasında, nadiren de kan ürünleri ile bulaş olabilmektedir. Tüm dünyada insandan insana bulaş yolu fekal-oral yoldur. Yakın temas ile özellikle ev içi bulaş olmaktadır [1].

Dünyada yaygın olarak bulunmakla birlikte epidemiyolojik özelliklerine göre yüksek, orta ve düşük endemisite bölgeleri bildirilmektedir. Endemisite düzeyi gelişmişlik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Hijyen ve sağlık koşulların kötü olduğu, az gelişmiş ülkelerde HAV enfeksiyonu ile erken çocukluk çağında karşılaşılmakta ve genellikle belirtisiz geçirilmektedir. Asemptomatik enfeksiyon sonucunda, toplumun büyük bölümü adolesan yaşa gelmeden enfekte olmaktadır. Yetişkinlerin çoğu bağışık olduğu için salgın az görülmektedir [1,5]. Türkiye'nin de arasında bulunduğu orta endemisite bölgeleri arasında birçok Doğu Avrupa, Ortadoğu, Kuzey Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri sayılabilir. Bu bölgelerde, sanitasyon ve hijyen durumu değişkenlik göstermektedir. Daha iyi hijyenik koşullara sahip çocuklar, erken çocukluk döneminde HAV enfeksiyonundan korunmakta, enfeksiyon ile adolesan ve erişkin dönemde karşılaşmaktadır150. Bu bölgelerde hastalık, ağırlıklı olarak toplumda epidemiler oluşturmakta, daha çok gıda kaynaklı salgınlar olarak kreş ve okullarda ortaya çıkabilmektedir. Düşük endemisiteye ve yüksek gelir düzeyine sahip Amerika Birleşik Devleti, Kanada, batı Avrupa gibi ülkelerde HAV enfeksiyonu insidansı çok düşüktür. Toplumda ve çocuk bakım evlerinde daha önce bildirilen salgınlar; çocuklarda hepatit A aşısının rutin uygulanması nedeniyle oldukça azalmıştır. Bu toplumlarda olguların çoğu, endemik ülkelere seyahat edenler, erkek eşcinseller ve damar içi madde kullananlar arasından çıkmaktadır [1,6,7].

Türkiye'nin HAV infeksiyo¬nu açısından orta endemik bölgede yer aldığı bilin¬mekle birlikte, seroprevalans yaşa, eğitim düzeyine, hijyen koşullarına, araştırmanın yapıldığı bölge ve sosyoekonomik durumuna göre büyük değişiklikler göstermektedir [8,9,10,11,12]. Kanra ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 9 ilden gelen örneklerle yaptıkları bir çalışmada ülke genelinde 25-29 yaş grubunda HAV seroprevalansını %91 olarak belirlenmiştir. Yamazhan ve ark 2010 yılıda, anti-HAV seropozitifliğini, erişkin yaş grubunda ortalama %80'ler civarında, 10 yaş altında ise %20 civarında bildirirken, Yoldaş ve ark 2012 yılında %8-88 arasında, Ertürk ve ark 2013 yılında % 35-80 arası bildirmektedirler [11,12,13,14]

Tablo 4. Türkiye'de çeşitli bölgelerde erişkin popülasyonda HAV seropozitiflik oranları

Çalışma	Yıl	Bölge/Şehir	Yaş	Sayı	Anti HAV seropozitifliği (%)
Tekeli, (17)	1991	Ankara	20-52	200	99
Dündar, (18)	1994	Adana	20 yaş ve üzeri	2132	99-100
Cesur, (13)	2001	Ankara	15-30		72,7
Tosun, (19)	2003	İzmir	15-45		92,5
Arabacı, (20)	2009	Çanakkale	42-46	113	98,2
Turker, (22)	2004-2009	4 merkezli	20-60	709	96,8
Altuntaş, (24)	2006-2011	Haseki	27-49	221	91
Tosun, (21)	2007-2009	4 merkezli	1-80	3715	74
Tosun, (23)	2011	10 merkezli	23-51	2107	91,1
Çetinkol,(16)	2011	Ünye	41-50	27	96,3
Karakaş, (25)	2012	Ankara	25+	392	86,0
Rize(bu çalışma)	2012	Rize	17-70	1112	75

Ertürk ve arkadaşlarının, çeşitli bölgelerde yapılmış çalışmaların sonuçlarını özetledikleri tabloda aşağıda görülmektedir [11].

Ülkemizde, enfeksiyonun genellikle 2-6 yaş arasında pik yaptığı ve seroprevelansın 14 yaşta erişkin düzeyine ulaştığı bildirilmiştir. Yaş arttıkca enfekte kişi sayısı artmaktadır [11,15] Erzurum ve Diyarbakır illerinde 9-10 yaşlarında, Türkiye'nin üç büyük ilinde (Ankara, İstanbul, İzmir) 15-19 yaşları arasında ve Edirne-Trabzon gibi illerde ise 20-24 yaşlarında seropozitiflik %91 oranına ulaşmaktadır. Türkiye'nin batısında bulunan şehirlerde gelişmiş ülkelerdekine benzer bir seropozitiflik oranı görülmüştür [12]. Badur ve arkadaşlarının 2010 yılında sundukları çok merkezli bir çalışmada on yaşındaki çocuklarda seroprevalansın %50'ye düştüğü, 15 yaştan sonra seropozitifliğin %90'lara ulaştığı gösterilmiştir. [12]. Tosun ve ark. 2007-2009 yılları arasında yaptıkları dört merkezin katıldığı bir çalışmada seropozitiflik oranını %74 olarak saptamış, seropozitif ve seronegatif olguların 10-14 yaş civarında eşit oranlarda olduğu, daha küçük yaş gruplarında ise seropozitifliğin belirgin olarak azaldığını bildirmiştir. Tosun ve ark 2012 yılındaki on merkezli çalışmasında ise anti-HAV pozitifliğini %91,1 olarak bulmuştur. Bu çalışmada 20 yaş altında ki genç olgularda HAV seronegatifliğinin yüksek olduğu, bu yaş grubunu 21-30 yaş grubundakilerin izlediği ve ülkemizde HAV ile karşılaşmanın ileri yaşlara kaymakta olduğu sonucuna varmışlardır [12].

Yozgat bölgesinde, 17-25 yaş arası 423 Sağlık Yüksek Okulu öğrencisinde yapılmış olan ve henüz yayınlanmamış bir çalışmada ise anti HAV IgG pozitiflik oranı % 15,4 olarak bulunmuştur.

Patogenez

Hastalığın inkübasyon dönemini kesin olarak saptamak zordur, çünkü hepatitin erken dönemdeki semptomları sıklıkla silik ve nonspesifiktir. İlk fark edilen ve hastayı doktora götüren semptom idrar renginde koyulaşmadır. İnkübasyon dönemi, ortalama 28 [15-50] gündür. İnkübasyon periyodu, alınma yolundan bağımsız, enfeksiyöz doz ile ilişkilidir. HAV genellikle fekal-oral yol ile bulaşmaktadır. Virüs aside dirençli olduğu için mideyi geçmekte, barsaktan karaciğere ulaşıp hepatositlerde çoğalmaktadır. Daha sonra barsağa salgılanmakta ve dışkı ile atılmaktadır. Dışkının bulaştırıcılığı, sarılık ortaya çıkmadan 14-21 gün önce başlamakta, sarılık oluştuktan sonra 8 güne kadar uzamaktadır [1].

Hepatositlerin çoğu enfekte olmasına rağmen virüsün kendisi sitopatik etki göstermez. Hayvan ve insan modellerindeki gözleme dayandırılan hipoteze göre, HAV ile enfekte hücreler üzerindeki hücresel immün mekanizmalar aracılığı ile sitopatik etki oluştuğu düşünülmektedir.

Klinik Bulgular

Hepatit A karaciğerin akut bir enfeksiyonudur. Enfeksiyonun klinik yansıması oldukça değişkendir. Kendi kendini sınırlayabildiği gibi, subklinik seyretmekte, çoğunlukla da sarılık ile belirti vermektedir. En önemli belirleyici faktör, enfeksiyonun geçirildiği yaştır. Beş yaştan önce geçirilen enfeksiyonların çoğu sessizdir ve yaş ilerledikçe semptomatik enfeksiyon görülme oranı artmaktadır.

Hepatit A geçiren hastalarda, 1-7 gün süren prodrom döneminde hafif bir klinik tablo oluşmaktadır. Semptomlar genellikle hastaları doktora götürecek şiddette değildir. Üşüme, hafif başağrısı, halsizlik, 40° C ye kadar çıkabilen ateş gibi grip benzeri semptomlar sık görülmektedir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı olabilir. Çocuklarda sıklıkla diyare, öksürük, burun akıntısı ve artralji gibi atipik semptomlar görülebilir. Hastalığın ilk spesifik belirtisi, hastayı doktora götüren koyu renkli idrardır. Bilirübinüriyi birkaç gün içinde akolik gaita ve sarılık izler. Gaita rengi hastalık başlangıcından 2-3 hafta sonra normale döner. Bu hastalığın iyileştiğinin bir göstergesidir. Kaşıntı, kolestaz belirtisidir ve hastaların % 50' sinden azında oluşmaktadır. Fizik muayenede hastanın karaciğeri büyük ve hassas olabilir. Dalak hastaların % 5-10'unda palpe edilebilir. Spider nevi görülebilir ve konvelasan dönemde kaybolur. Hastalık süresi değişmekle birlikte üçüncü haftada birçok hasta kendini daha iyi hisseder, karaciğer boyutları küçülür, ALT ve AST normal sınırlara döner. Birçok hastada sarılık ortaya çıktıktan sonra semptomlar hızla düzelir. Klinik tablo gebelikte ve HIV enfeksiyonunda farklı değildir. Ancak kronik karaciğer hastalığı olanlarda hastalık daha ciddi seyirlidir ve hepatik komaya kadar gidebilir [(1)].

Komplikasyonlar

Hepatit A'nın kliniği genellikle iyi seyirlidir ve iyileşen hastalarda uzun dönemde sekel kalmaz. Ancak, kolestaz, akalküloz kolesistit, hemoliz, hastalığın uzaması ve relaps, fulminan hepatit, pankreatit, kronik aktif otoimmün hepatititin, otoimmün ekstrahepatik hastalık tetiklenebilir. Komplikasyonlar, 40 yaş üzerindeki erişkin hastalarda (% 25) daha sık görülmektedir. Kolestatik hepatit, çok sık görülmeyen, ateş, kaşıntı, uzamış sarılıkla karakterize bir komplikasyonudur. Relaps hem çocuklarda hem de erişkinlerde bildirilmiştir. Tipik bir klinik başlangıçtan sonra olguların % 3-20'sinde, relaps bildirilmiştir. Semptomlar azalmakla birlikte iyileşme döneminde tam olarak düzelmez ve relapsta hastalık genellikle ilkinden daha hafif seyreder. Relaps sırasında viral salınım olduğu saptanmıştır. Bu olgular sekelsiz iyileşir [(1)].

Hepatit A nın ekstrahepatik bulguları arasında nadiren kardiyak tutulum olmaktadır. Hastalarda bradikardi, PR uzaması ve hafif T depresyonu olabilir ancak konvelesan dönemde bu bulgular düzelir. Az görülen diğer ektrahepatik komplikasyonlar arasında, postviral ensefalit, Guillain-Barré sendromu, kolesistit, akut pankreatit, intertisiyel nefrite bağlı akut böbrek yetmezliği, aplastik veya hemolitik anemi, agranülositoz, trombositopenik purpura, pansitopeni bildirilmiştir. Bazı hastalarda depresyon görülebilir ancak kendini sınırlayabilir.

Hepatit A nın en ciddi komplikasyonu fulminan karaciğer yetmezliğidir. Huzursuzluk, iritabilite, uykusuzluk, konfüzyon, aşırı kusma, laboratuvar bulgularından karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde nadir görülmekte, ABD de fulminan hepatit olgularının %4.5'unu oluşturmaktadır. Ancak hepatit B veya C mevcut olan hastalarda hepatit A çok daha ciddi seyredebilir [(1)].

Tanı

Hepatit A klinik olarak diğer hepatitlerden ayırt edilemez. HAV enfeksiyonunun tanısı genellikle klinik semptomlar, bilinen bir enfeksiyon kaynağının tanımlanması ve spesifik serolojik testlerle konur. Karaciğer fonksiyon testlerinden aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotranferaz (ALT) karaciğer parankim hasarını gösterirler ancak hepatit A ya spesifik değildir. Transaminazlarda yükselme prodromal dönemde başlar ve klinik belirtilerin ortaya çıkışını takiben üç-on gün içinde pik yapar. ALT düzeyleri ortalama 7.4 haftada (1-29 hafta) normale döner. Pıhtılaşma faktörlerinden parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanının uzaması önemli kriterlerdir. Alkalen fosfataz düzeyleri orta derecede yükselir, yüksek düzeylerde sebat etmesi hepatit ile ilişkili kolestazı düşündürür. Bilirübin düzeyleri yaş ile birlikte yükselmektedir [(1)].

Akut hepatit A tanısı akut dönemde alınan tek bir serum örneğinde spesifik IgM saptanması ile konulur. Hepatit A'ya spesifik IgM antikoru, genellikle başlangıç döneminde mevcuttur ve ALT deki ilk yükselme sırasında saptanabilmektedir. Başlangıçta % 10 hastada negatif olabilir ancak hepatit A dan şüphe ediliyorsa tetkik daha sonra tekrarlanmalıdır. Anti-HAV IgM, ALT pikinden en az 2 gün sonra akut hepatit A'lı hastaların %100'ünde saptanmakta ve çoğunda 3-6 ay arasında pozitif kalmaktadır. Nadiren bu pozitiflik 2 yıla uzayabilmektedir. Anti HAV IgG, 6-12. ayda pik yapar, enfeksiyondan sonra yıllarca devam eder. Anti HAV total düzeyinin akut hepatit tanısında anlamı yoktur, çünkü IgG yıllar boyunca pozitif kalmakta ve geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir [(1)].

HAV veya viral antijen, semptomlar ortaya çıkmadan 1-2 hafta önce gaitada saptanabilir ancak rutin klinik tanıda kullanılmamaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) gibi nükleik asit temelli testler araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır. PZR çevresel örneklerin araştırılmasında, plazma havuzlarından hazırlanan plazma ürünlerinin hepatit A açısından taranmasında faydalıdır.

Akut hepatit A tanısı açısından karaciğer biyopsisi önerilmemektedir. Hem girişim risklidir, hem de histopatoloji tanısal değildir [(1)].

Tedavi

Hepatit A için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır, destek tedavisi uygulanmaktadır. Hastaların büyük bölümünün hastaneye yatması gerekmemektedir. Fulminan hepatit, koagulopati, ensefalopati, karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı bulantı, bilirubin ya da transaminaz yüksekliği olanlar hospitalize edilerek izlenir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda seçilmiş hastalarda transplantasyon yapılabilmektedir.

Yatak istirahatinin veya fiziksel aktivite kısıtlamasının hastalık prognozunu etkilediğine dair objektif bir kanıt bulunmamaktadır. Alkol sarılığın nüksetmesine sebep olduğu için önerilmemektedir [(1)].

Korunma

Hepatit A ve diğer enterik enfeksiyonlardan korunmada hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve temiz suya ulaşımın sağlanması önemlidir. Gıda sektöründe çalışanların el hijyenine uyumları, hasta olanların çalışmalarının kısıtlanması çok önemlidir. Nozokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir ancak sık değildir ve bulaş genellikle hepatit A olduğu bilinmeyen hastalardan kaynaklanmıştır. Hastaneye yatmış olan olası veya kesin tanılı hastalar için rutin önlemler alınmalıdır. Küçük çocuklar, gaita inkontinansı veya ishali olan hastalara, ayrı bir oda, ayrı bir tuvalet sağlanmalı, temas izolasyon önlemleri alınmalıdır.

Hepatit A için endemik bölgeye seyahat edecek olanlar için iyi pişirilmiş gıda tüketmeleri, pişmemiş sebze ve deniz ürünleri konusunda dikkatli olmaları önerilebilir [(1)].

Pasif İmmünizasyon

Hepatit A aşısı ruhsat almadan önce Hepatit A immünprofilaksisinde serum IG kullanılmaktaydı. İmmunglobinin, seyahate edenleri, Barış Gücü Gönüllülerini ve askeri personeli korumada, ev içi salgın sırasında maruziyet sonrasında hepatit A ya karşı korumada etkili olduğu gösterilmiştir. IG, halen hem temas öncesi, hem de temas sonrası profilakside etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak Hepatit A aşısı lisans aldıktan sonra kullanımı bazı durumlarla sınırlandırılmıştır. Temas sonrası profilakside, Hepatit A aşısı önerilmekle birlikte IG 12 aydan küçük çocuklarda, immün yetmezliği olanlarda, aşının kontrendike olduğu kişilerde tercih edilmelidir. Aşı kullanılabilmesine rağmen 40 yaşın üstündeki kişiler için de tercih edilebilmektedir. Benzer şekilde, temas öncesi profilaksi için de endemik bölgelere seyahat edecek olanlara, 12 aydan küçük bebeklerde, aşıya kontrendike durumu olanlarda, 2 hafta içinde seyahate çıkacak olan yaşlı veya immün yetmezlikli kişilerde aşı yanında önerilmektedir. Önerilen IG dozu 0.02 veya 0.06 mL/kg tek doz kas içi enjeksiyondur. Düşük doz 3 ay, yüksek doz da 6 ay boyunca korunma sağlamaktadır. Maruziyet süresi uzarsa 5 ayda bir tekrarlamak gereklidir. Bu durumda kontrendike durum yoksa aşı daha iyi bir seçenek olacaktır.

IG ile ciddi yan etki nadirdir, IgA eksikliği olanlarda tekrarlayan uygulamada anafilaksi bildirilmiştir. Ancak gebelikte, laktasyonda kontrendikasyonu yoktur [1].

Aktif İmmünizasyon

Hepatit A aşıları, hücre kültüründe üretilmiş ve formalinle inaktive edilmiş tam virüs aşılarıdır. İnaktif, attenue ve kombine olmak üzere üç farklı tip aşı mevcuttur. Amerika, Avrupa ve dünyanın diğer ülkelerinde kullanılan 4 inaktif aşının güvenli, immünojenik ve etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak aşıların hiçbiri <1 yaş çocuklar için lisanslı değildir [10,16]. Aşılama 2 doz olarak intramuskuler uygulanmaktadır. İlk dozdan 6-18 ay sonra ikinci doz önerilmektedir. Hepatit B aşısı ile kombine edilmiş Twinrix ise 0,1 ve 6. Ayda olmak üzere 3 doz önerilmektedir. Hepatit A aşılarının hepsi son derece immunojeniktir ve sağlıklı erişkinlerin büyük kısmında tek doz aşı uygulandıktan 1 ay sonra %100' e yakın koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluşturmaktadır. Koruyucu antikor seviyesinin en az 20-30 yıl devam edeceği tahmin edilmektedir.

2000 yılından beri sadece belli bölgelerde ve yüksek risk gruplarına hepatit A aşısı uygulayan ABD, 2010 yılından itibaren tüm çocuklara rutin hepatit A aşısı başlatmıştır. Rutin aşılama ile hepatit A insidansında dramatik azalma sağlanmıştır.

CDC'nin 0-18 yaş için Ocak 2016 itibari ile önerdiği aşı takviminde;

Rutin aşılama için;

- En erken 12. ayda olmak üzere 12-23 ay arası çocuklar için 2 doz hepatit A aşı uygulanmalı. İkinci doz ilk dozdan 6 - 18 ay sonra yapılmalı.

- 24 aydan önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış çocuk için, ilk dozdan 6 ila 18 ay sonra ikinci doz uygulanmalı.

- Daha önce aşı yapılmamış 2 yaş ve üstündeki kişilerin hepatit A'ya karşı bağışıklanması isteniyorsa 6-18 ay ara ile 2 doz hepatit A aşısı uygulanabilir.

Telafi aşı:

- İki doz arasındaki minimum 6 ay süre olmalıdır [10,17].

CDC (Center for Disease Control and Prevention) 12-23 ay arasındaki tüm çocuklara, orta ya da yüksek hepatit A prevalansı gösteren ülkelere seyahat eden 2-18 yaş arası çocuk ve yetişkinlere, homoseksüellere, ilaç bağımlılarına, pıhtılaşma faktör konsantreleri kullananlara, kronik karaciğer hastalığı olanlara ve evlat edinme ya da çocuk bakım evlerinde çalışanlara aşılanmayı önermektedir [18].

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2012 yılında Hepatit A aşısını rutin aşı programına dahil etmiştir. Aşı Mart 2011 ve sonrasında doğanlara 18. ayın bitiminde birinci doz, 24. ay bitiminde 2. doz olarak 0.5 ml uygulanmaktadır. Ayrıca bazı riskli birimlerde görev yapan HAV açısından seronegatif sağlık çalışanlarının da risk grubu kapsamında aşılanmalarına başlan¬mıştır. Ülkemizde kullanılan inaktif Hepatit A aşıları Avaxim (Sanofi Pasteur, Fransa), Epaxal (Berna, İsviçre, Türkiye'de Yeni Şark), Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Belçika), Vaqta (Merck Sharp&Dohme, ABD)'dır. Ayrıca, aşılamada hepatit A ve B aşılarının kombine edildiği Twinrix'te (GlaxoSmithKline Biologicals, Belçika) kullanılmaktadır [19,20].

Korunma önerileri

Temas sonrası profilakside hepatit A aşısının tek antijen içeren formu önerilmektedir. Hepatit A lı hasta ile aynı evde yaşayanlara, cinsel temas öyküsü olanlara mümkün olan en kısa zamanda uygun temas sonrası profilaksi verilmelidir. Sınıf arkadaşı veya iş arkadaşı gibi durumlarda yakın temas yoksa temas sonrası profilaksi önerilmemektedir. Anaokulu, kreş gibi çocuk bakım evlerinde, çocuklardan veya çalışanlardan birisinde hepatit A tanısı konulduysa salgını önlemek için hızla temas sonrası profilaksi uygulanmalıdır. Hastane, diğer bakım merkezlerinde salgın nadiren oluşmaktadır. Gıda sektöründe çalışan birisinde hepatit A saptanması durumunda diğer çalışanlara da aşı veya IG ile temas sonrası profilaksi önerilmelidir.

Temas öncesi profilaksi ise Hepatit A için risk taşıyan, duyarlı, bir yaş üstünde olanlara, bağışık olmak isteyenlere önerilmektedir. IG, 12 aydan küçük çocuklara ve Hepatit A aşısı olamayacak kişilere uygulanmalıdır. Aşı öncesi bağışıklık kontrol edilecekse maliyet etkin olup olmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Aşıya yanıt çok iyi olduğu için aşı sonrası test önerilmemektedir [1].

Kaynaklar

1- Averhoff F, Khudyakov Y, Bell B.P Hepatitis A Virus Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Eigth edition . Churchıll Livingstone, Philadelphia 2015;2095-2112.

2- Akbulut A. HAV enfeksiyonu. Balık İ, Tekeli E ed. Viral Hepatit–2002. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2002:35–68.).

3- Mıstık R. Viral Hepatitler. Ed. Altındiş M. Hemşireler İçin Mikrobiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2010; 268-269

4- Yoldaş ve ark. Hepatit A Enfeksiyonlarında Güncel Yaklaşım Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(3): 81-6).

5- WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012 Wkly Epidemiol Rec. 2012;87: 261-76.

6- Çitil BE ve ark. Adıyaman İlinde Hepatit A Seroprevalansı Çağdaş Tıp Dergisi 2015;5(3): 157-162.

7- WHO. The Global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility:A systematic review. Available from URL: whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.01_eng.

8- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A. 2007.

9- Aşçı Z. ve ark. Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı Göztepe Tıp Dergisi 2014; 29(2):94-98.

10- Avcı HH ve ark. Türkiye' de Yeni Bir Aşı Uygulaması: Hepatit A Euras J Fam Med 2014; 3(1):9-14)

11- Erturk A ve ark. Rize İlinde Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı Viral Hepatit Dergisi 2013; 19(2): 85-88.

12- Yoldaş Ö ve ark. Hepatit A Enfeksiyonlarında Güncel Yaklaşım Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(3): 81-6.

13- Yamazhan T. Hepatit A:Epidemiyoloji, Bulaşma Şekli ve Korunma. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010;3(1):7-10.11.

14- Sharapov UM. Infectious Diseases Related To Travel Hepatitis A. [place unknown]: CDC Yellow Book; 2014. 688 p.

15- Aygen B: Hepatit A Virusu. Ed: Willke Topcu A, Soyletir G,Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II.,Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008;1871-1882.

16- WHO (World Health Organization). Hepatitis A Vaccine Weekly Epidemiological Record 2000;75:38-42.

17- http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf

18- Vaccine Information Statement Hepatitis A Vaccine [Internet]. [place unknown]: Centers for Disease Control and Prevention; c2011. [cited 2013 Jan 19]. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/ hcp/vis/vis-statements/hep-a.html

19- TOSUN S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2013;27(Ek 2):128-134.

20- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Hepatit A Aşısı Uygulaması. 06.09.2012 tarih ve B.10.1.HSK.0.13.00.00/131.9 9/944 sayılı yazı.

Akut Hepatit E

Hepatit E virüsü (HEV), küçük, zarfsız, tek iplikli bir RNA virüsüdür [1,2,3]. Hepatitis E Virus (HEV)'ü tropikal ve subtropikal ülkelerde akut viral hepatit olgularının en yaygın etkenlerinden biridir. Geçmişte gelişmekte olan ülkelerde yaygın olduğu düşünülen HEV'nün, son zamanlarda gelişmiş ülkelerde de görüldüğü, zoonotik geçişi olduğu bildirilmektedir [4, 5] Sağlıklı kişilerde klinik olarak ya genellikle sessiz seyreder ve bağışıklık oluşturur ya da akut kendini sınırlayan bir karaciğer inflamasyonuna neden olur. Gebelerde ve daha önce karaciğer hastalığı olanlarda fulminan karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. İmmün yetmezlikli kişilerde ise kronik enfeksiyon oluşturmaktadır [1,4,5]

Hastalığın epidemik formları, gelişmekte olan ülkelerde, esas olarak dışkı ile kontamine olmuş içme sularından kaynaklanan salgınlar şeklinde, sporadik formları ise gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Bu olguların çoğunda endemik bölgelere seyahat öyküsü saptanmıştır. Ayrıca sık kan nakli yapılanlarda,hemodiyalize giren hastalarda ve transplasental yolla da bulaşın olabileceğine dair çalışmalar vardır [3,4,5] .

Epidemiyoloji

Her yıl dünyada 20 milyon hepatit E enfeksiyonu olduğu, 3 milyon üzerinde semptomatik seyrettiği ve 56.600 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (6). HEV enfeksiyonunun sıklığı coğrafi bölge, sosyoekonomik düzey, yaş ve farklı risk faktörlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Hastalık daha çok genç ve orta yaş grubunda görülmektedir. Virüsün bu epidemiyolojik farklılıklarına neden olan beş farklı genotipi bulunmaktadır. Genotip 1, 2, 3 ve 4 memelilerde, genotip 5 ise kuşlarda (Avian HEV) tanımlanmıştır. Genotip 1 genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülmekte, salgınlara neden olmaktadır. Genotip 3 ise gelişmiş ülkelerde görülmekte, salgın oluşturmamakta ve insan, domuz, geyik ve kemiriciler gibi çeşitli türlerde enfeksiyon oluşturabilmektedir. En sık salgın görülen bölgeler Doğu ve Güney Asyadır. [1,3,4,5,6].

Ülkemizde HEV enfeksiyonuna sporadik olarak rastlanmakta ve seroprevelans %2,4-29 arasında bildirilmektedir. En yüksek atak hızı genç erişkinlerde (%1-15) olup gebelerde fatalite yüksektir. Bölgelere göre de anti HEV prevalansı %10 civarındadır. Hepatit E virüs infeksiyonu daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilmektedir Thomas ve arkadasları, Türkiye'de 5 farklı ilde yaptıkları çalısmadaHEV seroprevalansını %5.9 olarak saptamıstır. Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda, anti-HEV pozitifliği, Ankara'da %3.8, Malatya'da %9.8, Gaziantep'te %11.2 olarak bulunmuştur. Üç ili kapsayan bir başka çalışmada Ankara Elmadag'da seroprevelans %2.7, Manisa'da %3.8 saptanırken, Diyarbakır'da (%11.7) bulunmuştur. Bu üç ildeki toplam anti-HEV seroprevalansı %6.3 tespit edilmiş ve seropozitiflik oranlarının yaşla birliktearttığı belirlenmiştir. Eker ve arkadaşlarının Edirne'de yaptıkları çalışmada HEV seroprevalansı %2.4 olarak bildirilmiştir [3,7].

Asıl bulaş yolu fekal-oral yoldur. Su kaynaklarının fekal materyal ile kirlenmesi nedeniyle oluşmaktadır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, Kuzey Uganda'da gelişen bir salgında ve Avrupa'da hematoloji servisinden insandan insana bulaş bildirilmiştir. Zoonotik bulaşın, gelişmiş ülkelerdeki HEV'in esas bulaş yolu olduğu düşünülmektedir. HEV ile enfekte evcil hayvanlarla ve gıda ile direkt temas sonrası olabileceği düşünülmektedir. Gıda ile bulaşı önlemek için etlerin 70°C üzerinde ısılarda pişirilmesi gerekmektedir. Saptanan diğer bulaş yolları arasında; endemik bölgelerde vireminin olduğu dönemde verilen kan ürünleri ile, gebeden bebeğine vertikal geçiş olduğu bildirilmektedir. Okült hepatit E si olan bir hastadan yapılan karaciğer nakli ile bulaş bildirilmiş tek bir olgu mevcuttur Hepatoloji 2015.

Klinik Bulgular

Hepatit E virüsünün inkübasyon dönemi, maruziyetten sonra 3-8 hafta,ortalama 40 gündür. Özellikle çocukluk çağında olmuş ise olguların çoğu, asemptomatik seyreder.

Semptomatik formu ise çoğunlukla 15-40 yas grubunda gözlenmektedir. Semptomatik olgularda, sarılık başlamadan 10 gün önce halsizlik, bulantı ve ateşin görüldüğü prodrom dönemi olabilir. Daha sonra sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginin açılması, yorgunluk, iştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, eklem ağrıları, ateş, hepatomegali ve kusma gelişir. Bilirübinüri, karaciğer enzimlerinde, bilirübin ve alkalen fosfataz artışı saptanır. Bu bulgular genellikle 1-2 haftada geriler. Daha çok erişkinlerde olmak üzere kolestatik dönem uzayabilir. Gebelerde veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fulminan karaciğer yetmezliğine neden olabilir.

Gebelik sırasında oluşan hormonal ve immünolojik değişiklikler, ağır seyir göstermesinin nedeni olabilir. Mortalite oranı erkekler ve hamile olmayan kadınlarda ortalama %1-3 iken gebe kadınlarda %12-65,4arasındadır. Özellikle üçüncü trimesterde fulminan hepatit ve koagülopati sonucu ölüme neden olmaktadır.

Karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonu yapılmış immünsüprese hastalarda kronik hepatit E olguları bildirilmiştir.

Hepatit E enfeksiyonlarının karaciğer değişiklikleri dışında, farklı organ ve dokularda da hasarlara yol açtığı bildirilmektedir.Kas zayıflığı, poliradikülopati, Guillain Barre sendromu, ensefalit,glomerulonefrit ve kriyoglobulinemi HEV enfeksiyonunda rastlanan bulgular arasındadır [1,4,5,6].

Tanı

Akut hepatit E olguları, klinik olarak diğer akut viral hepatitlerden ayırt edilmez. Dolayısı ile hepatit E enfeksiyon tanısı, serumda virüse spesifik IgM ve IgG antikorlarının saptanması ile konulmaktadır. Ayrıca, serumda ve/veya dışkıda revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile hepatit E virüs RNA saptanabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda HEV enfeksiyonu tanısı için HEV RNA kullanılabilir. Ancak bu tetkik için gelişmiş labotuarlar gerekmektedir [4,6].

Tedavi

İmmün yetmezliği olmayan hastalarda akut HEV enfeksiyonu, kendini sınırlayan, iyi seyirli bir tablo oluşturmaktadır. Bu nedenle çoğu zaman destek tedavisi haricinde tedavi gerekmemektedir. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ribavirin tedavisi ile iyi sonuçlar elde edilmiş. Hamile kadınlarda etkin tedavi ile maternal morbidite ve mortalite azaltılabilir ancak tedavinin anne ve bebek için daha güvenilir olması gerekmektedir. Fulminan seyirde hasta karaciğer transplantasyonuna gidebilir [1,5,6,8]

Kronik hepatit E enfeksiyonu olan immün yetmezlikli hastaların tedavisinde ilk seçenek mümkünse immün süpresyonun azaltılmasıdır. Diğer tedavi seçenekleri arasında, pegile interferon alfa 2a, alfa 2b veya ribavirin kullanımı mevcuttur. Tedavinin suresi 3 ile 12 ay arasında değişmektedir. Ancak ribavirin ya da interferon tedavisinin etkinliği ile ilgili olarak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır [1,4,5].

Korunma

Hepatit E enfeksiyonundan korunmada su kaynaklarının ve besinlerin dışkı ile kontaminasyonunun önlenmesi, salgın sırasında suların kaynatılarak ya da klorlanarak kullanılması, zoonotik bulaşın önlenmesi için yiyeceklerin hijyenik ve pişirme

kurallarına uyularak hazırlanması, yüksek endemik bölgelere seyahatlerde yiyecek-içecek tüketiminde dikkatli olunması sayılabilir [1,5,6,8]

Aktif immünizasyon açısından umut verici çalışmalar devam etmektedir. Çin dışında henuz lisans almamış, klinik deneme aşamasında iki farklı aşı bulunmaktadır. Birinci aşı, HEV ORF2'nin proteinlerinden elde edilmiş rekombinan aşı, daha fazla araştırılmaya gereksinim bulunmaktadır. İkincisi ise virüsün ORF2 sindeki p239 proteininin Escherichia coli'de ekspresyonu ile hazırlanan bir rekombinant aşıdır. Üç dozdan sonra aşının etkinliği %100 olarak bildirilmektedir. Aşı 2012 başlarında Çin'de ruhsat almıştır ancak aşının Çin dışında kullanım onayı yoktur. ABD de FDA aşıyı onaylamamıştır. Buna rağmen aşı diğer ülkelerde de kullanılabilir hale gelebilir [1,4,5].

Kaynaklar

1- Walsh S R. Hepatitis E Virus Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Eigth edition . Churchıll Livingstone, Philadelphia 2015;2131-2141.

2- Demirdal T Hepatit E virüsü. Viral Hepatit 2013. Editörler Fehmi Tabak, Selma Tosun İstanbul 2013 sayfa 407-411

3- Eker A ve ark Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E Virus Enfeksiyonu Epidemiyolojisi Mikrobiyol Bul 2009; 43: 251-258

4- Pischke S and Wedemeyer H. Hepatitis E: an underestimated problem? Hepatology 2015 A Clinical Textbook Editors Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer. Sixth Edition 2015. Sayfa 62-74.

5- Kırdar S. Hepatitis E Virus Infection Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(1): 1-5).

6- WHO, Hepatitis E Factsheet No 280, Updated July 2015 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/ [Accessed 23 May 2016

7- Mıstık R. HEV, HGV, TTV ve SEN Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2013. Editörler Fehmi Tabak, Selma Tosun İstanbul 2013 sayfa 113-126.

8- CDC Hepatit E Factsheet http://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm

Akut Hepatit B, D ve C

Doç. Dr. Ali ACAR

Mevki Asker Hastanesi, Ankara

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünya çapında bir sağlık problemidir. Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı, 248 milyon kronik taşıyıcısı olduğu ve yılda yaklaşık 600 000'inin HBV ilişkili karaciğer hastalıklarından öldüğü tahmin edilmektedir (1,1). Global HBsAg prevalansı %3,6 olarak bildirilmiştir ancak coğrafi değişkenlik gösterir. Kronik HBV prevalansı, yüksek prevalans bölgelerinde (Ör; Bati Afrika, Güney Sudan) ≥8, orta prevalans bölgelerinde (ör: Akdeniz ülkeleri, Japonya, Santral Asya) % 2-7, düşük prevalans bölgelerinde (ör: USA, Kanada, Batı Avrupa) < %2 arasında değişmektedir [1,3].

Hepatit B enfeksiyonunun kliniği, akut ve kronik hastalık tablolarına göre çeşitlilik gösterir. Akut faz sırasında subklinik hepatitten anikterik, ikterik ve fulminan hepatite; kronik fazında ise asemptomatik taşıyıcılıktan kronik aktif hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere kadar değişen klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Viryonun yapısı: HBV hepadnavirüs ailesinde yer alan zarflı bir DNA virüsüdür. Dane partikülü olarak da adlandırılan tam viryon, 42 nm çapındadır. Zarf (virüs tarafından kodlanan proteinler ve konaktan kaynaklanan lipit bileşenleri) ve kor partikülü (nükleopkapsid protein, viral genom ve polimeraz proteininden oluşur) içerir. HBV genomu gevşek sirküler, kısmen çift sarmallı, yaklaşık 3200 baz çifti uzunluğundadır. Zarf (pre-S/S), kor (precore / core), polimeraz ve X proteinlerini kodlayan kısmen örtüşen dört açık okuma bölgesi (ORF) bulunur [4]. HBV nükleotid sekanslarındaki %8 ve daha fazla oranda görülen farklılığa dayandırılarak10 genotipe (A-J) ayrılır.

Replikasyon: Replikasyon döngüsü viryonun hepatosit membranına tutunması ile başlar [4]. Viryon hepatosit sitoplazmasında soyunduktan sonra, genomu hepatosit nükleusuna girer. Hepatosit nükleusunda viral genom kovalent olarak kapatılmış sirküler DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. Pregenomik RNA aracı RNA vazifesi görür, revers transkripsiyon ile HBV genomu sentezlenir. Pregenomik RNA, nükleokapsid ve polimeraz proteinleri virüs kor partikülleri içerisinde enkapsidasyona uğrar ve burada revers transkripsiyon gerçekleşir. Kapsid içerisinde negatif sarmallı DNA'nın sentezini pozitif sarmalın sentezi izler ancak pozitif sarmalın sentezi tamamlanamaz. Kısmen çift sarmallı DNA içeren nükleokapsidlerin bir kısmı daha fazla cccDNA üretmek için hepatosit nükleusuna gidebilir veya zarf proteinleri ile kaplandıktan sonra sekrete edilirler.

Patogenez: HBV ile ilişkili karaciğer hastalığı genellikle enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücre aracılı lizisi ile ilişkilidir. Bununla birlikte non-sitolitik T hücre yanıtı da önemlidir [5,6]. Fulminan hepatitin enfekte hepatositlerin masif immün aracılı lizisi sonucu geliştiğine inanılmaktadır. HBV karşı gelişen T hücre ve antikor yanıtı hepatik hasara yol açmanın yanında enfeksiyonun kontrolünde de rol alır.

Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon fazında ilk yanıtın NK aktivasyonu olduğunu bunu HBV spesifik T hücre yanıtının takip ettiği gösterilmiştir [7]. HBV DNA seviyesindeki maksimum azalma ALT'nin zirveye ulaşmasından önce görülmektedir ki bu viral kontrolde sitolitik mekanizmalar kadar nonsitolitik mekanizmaların da aracılık ettiğini düşündürmektedir. Kronik enfeksiyona ilerleyen hastalarda HBV epitoplarına karşı zayıf ve sınırlı immün yanıt vardır [8,9,10]. Bazı çalışmalarda konak immün süpresif mekanizmaların aktivasyonunda göreceli olarak artış olduğu da bulunmuştur [11].

Akut Hepatit B Seyri: Akut HBV insidansı, çocukluk çağı rutin HBV aşısı, kan dönerlerinde HBV taraması, gebelerde HBV taraması ve pozitif annelerin yeni doğan çocuklarına

immünoprofilaksi ve aşı stratejilerinin uygulandığı bölgelerde belirgin azalmıştır. ABD'de akut HBV insidansi 1990-2006 yılları arasında %81 oranında azalmıştır (15). Akut hepatit B vakalarının yaklaşık %70'i subklinik veya anikterik iken, %30'unda ikterik hepatit tablosu gelişir. Diğer hepatit virüsleri ile koenfekte veya altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda hastalık daha ağır seyretme eğilimindedir [12].

Fulminan hepatik yetmezlik, akut olguların yaklaşık %0,1-0,5'inde görülür. Enfekte hepatositlerin masif immün aracılı lizisi sonucu gelişmektedir [13]. Bazı hastalarda HBV enfeksiyonun fulminan seyretmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Madde bağımlılarında görülen bir akut HBV salgınında, fulminan seyir gösteren grupta; hastalık süresince asetaminofen kullanımı (p=0,08), öncesinde alkol (p=0,03) ve metamfetamin (p=0,04) kullananımı ve hastalıktan altı ay öncesine kadar belirgin kilo kaybı varlığı (p=0,04) anlamlı yüksek bulunmuştur [14].

İnkübasyon periyodu 1-4 ay kadardır. Prodromal periyotta bazı olgularda ateş, deri döküntüleri, artralji veya artrit belirtileri ile karakterize serum hastalığına benzer sendrom gelişebilir. Bunu konstitüsyonel semptomlar anoreksi, bulantı, sarılık ve sağ üst kadranda rahatsızlık hissi takip eder. Sarılık ve diğer semptomlar genellikle 1-3 ay içerisinde kaybolur. Ancak bazı hastalarda yorgunluk daha uzun sürebilir ki hatta serum transaminaz konsantrasyonları normalleştikten sonra bile devam edebilir.

Akut fazda ALT ve AST seviyeleri 1000-2000 IU|L seviyelerine kadar yükselir. Tipik olarak ALT seviyeleri AST'den daha yüksektir. Anikterik hastalarda serum bilürubin seviyeleri normal sınırlarda olabilirken ikterik hastalarda yükselir. Protrombin zamanı prognoz açısından en iyi göstergedir. İyileşen hastalarda 1-4 ay içerisinde serum amino transferaz normalizasyonu görülür. ALT yüksekliğinin altı aydan daha uzun sure devam etmesi kronik hepatite ilerlemenin göstergesidir.

İyileşen hastalarda virüsün antiviral antikorlar ve spesifik T lenfositler ile tam olarak temizlendiği düşünülmektedir. Ancak, yüksek antikor ve HBV spesifik sitotoksik T hücre seviyelerine sahip akut hepatitden iyileşmiş hastalarda yıllar sonra bile kanda PCR ile HBV saptanabilmektedir [16]. Klinik ve serolojik olarak düzelmeden 23 yıl sonrasına kadar izlenen hastalarda, HBV spesifik T lenfositlerin aktivasyon markırları eksprese ettiği gösterilmiştir, bu immün hücrelerin antijen uyarılara maruz kalmaya devam ettiğini işaret etmektedir. Bir başka çalışmada, anti-HBc ve anti-HBs pozitif 14 sağlıklı karaciğer vericisinin 13'ünün karaciğerinde HBV DNA saptanmıştır [17]. Bu bulgular akut HBV enfeksiyonundan sonra HBV'nin tam eradikasyonun nadiren gerçekleştiğini göstermektedir.

Akut olguların kronik hepatite ilerlemesinde en önemli etken enfeksiyonun edinildiği yaştır. Perinatal bulaşta kronikleşme yaklaşık %90 [4], 1-5 yaşlarında edinilen enfeksiyonlarda %20 -50 [18, 19], yetişkinlerde ise %5'den az oranlarda görülür [20].

Tedavi: Akut HBV'nin tedavisi esas olarak destek tedavisidir. İlave olarak temas edenlere bulaşı önlemeye yönelik uygun önlemler alınmalıdır. Hastaların hospitalizasyon gereksinimi olgu bazında değerlendirilmelidir. Kuagülopatisi, derin sarılığı veya ensefalopati bulguları olan olgular hospitalize edilmelidir. Bunun yanında yaşlı, ciddi komorbiditesi olanlar, oral alımı tolere edemeyenler ve zayıf sosyal desteği olanlar için de hospitalizasyon düşünülmelidir.

Akut hepatit olgularına antiviral (nükleozid\nükleotid) tedavinin faydalı olduğunu ileri süren az sayıda çalışma olmasına rağmen genel kabul görmüş bir yaklaşım değildir. Akut HBV'de antiviral tedavi etkinliğinin değerlendirildiği 71 olgudan oluşan randomize plesebo kontrollü bir çalışmada, üç ay süreyle olguların 31'ine lamivudin, 40'ına plesebo verilmiş, tedavinin klinik veya biyokimyasal faydası görülmemiştir [21]. Ayrıca, 12 ay sonrasında HBsAg kaybı (%94 lamuvidin, %97 plesebo grubu) açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Genel bir kural olarak, kliniği ağır seyreden (örneğin kuagulopatisi olanlar: INR>1,5) veya kiniği uzamış (4 haftadan uzun süren belirtileri olan veya belirgin sarılığı olan [bilirubun>10 mg/dl]) hastalar tedavi edilir. Bunun yanından, fulminan hepatit B hastaları, bağışıklığı baskılanmış olgular, HCV veya HDV ile eşzamanlı enfeksiyon varlığında, öncesinde karaciğer hastalığı olanlar ve yaşlılara tedavi önerilmektedir.

Tedavide interferondan kaçınılmalıdır. Çünkü hepatik nekroinflamasyon riskinde artışa yol açar. Telbuvidin, lamivudin, adefovir, entecavir veya tenefovir monoterapi olarak uygun seçeneklerdir. Tedavi 4 hafta aralarla ile iki ardışık test ile HBsAg klirensi doğrulandıktan sonra sonlandırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ott JJ, Stevens GA, at al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.

2. Schweitzer A, Horn J, at al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386(10003):1546-55.

3. Zhang Q, Qi W, at al. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. Clin Infect Dis. 2016;62(3):305-12.

4. Stevens CE, Beasley RP, at al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975;292(15):771.

5. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in themolecularbiology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol 1996; 10:207.

6. Perrillo RP. The management of chronic hepatitis B. Am J Med 1994 96:34S.

7. Webster GJ, Reignat S, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. Hepatology 2000; 32:1117.

8. Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:115.

9. Rehermann B, Chang KM, et al. Differential cytotoxic Tlymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients. J Virol 1996; 70:7092.

10. Penna A, Artini M, et al. Longlasting memory T cell responses following selflimited acute hepatitis B. J Clin Invest 1996; 98:1185.

11. Stoop JN, van der Molen RG, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2005 41:771.

12. Liaw YF, Tsai SL, at al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Am J Gastroenterol 1998;93(3):354.

13. Wright TL, Mamish D, at al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. Lancet 1992;339(8799):952.

14. Garfein RS, Bower WA, at al. Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B. Hepatology 2004;40(4):865

15. Wasley A, Grytdal S, at al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. MMWR SurveillSumm 2008;57(2):1

16. Yotsuyanagi H, Yasuda K, at al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. Hepatology 1998;27(5):1377

17. Marusawa H, Uemoto S, at al Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antige. Hepatology 2000;31(2):488

18. Beasley RP, Hwang LY, at al. incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. J Infect Dis 1982;146(2):198

19. Coursaget P, Yvonnet B, at al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). J Med Virol 1987;22(1):1

20. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, at al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987;92(6):1844

21. Kumar M, Satapathy S, at al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. Hepatology 2007;45(1):97

Akut Hepatit D Virüs Enfeksiyonu

Hepatit D virüsü defektif bir virüstür. HDV replikasyonunu otonom olarak gerçekleştirdiği halde, tam viryon yapısını oluşturmak ve konaktan sekrete olabilmek için HBV'nin varlığına gereksinim duyar (1). Doğal olarak hepatit D ile enfekte kişi aynı zamanda hepatit B ile de enfektedir.

Viryon: Genomu 1676-1683 nükleotid büyüklüğünde küçük bir RNA molekülüdür ve bazı bitki viroid ve virosidleri ile yapısal benzerlik gösterir [(1)]. Farklı HDV izolatları arasında yüksek oranda dizi heterojenitesi (%39) vardır ve 8 genotip içerisinde sınıflandırılmıştır [(2)].

Virüs hepatosit içine girdikten sonra, çekirdekte tamamlayıcı RNA sentezlenir. İki anti-genomik HDV RNA formu vardır. Bunlardan biri 0.8 kb RNA olup HDAg sentezleyen mRNA olarak işlem görür. Tam uzunluktaki 1,7 kb RNA ise HDV genomunun transkripsiyonu için kalıp görevi görür [(1)]. Konak RNA polimerazII'nin HDAg'nine doğrudan bağlanarak 0,8 kb'lik mRNA'nın transkripsiyonunda rol aldığı düşünülmektedir [(3)]. Buna ek olarak tam uzunluktaki genomik ve anti-genomik RNA'larin transkripsiyonu selüler RNA polimeraz II tarafından gerçekleştirilir [(4)]. HD viryonun tamamlanarak düzenlenmesi ve hücreden salınımı HBV'nin eş zamanlı varlığına bağlıdır.

Enfeksiyonu seyri: HDV enfeksiyonları daima HBV ile birlikte ortaya çıkar. HBV ve HDV'nin koenfeksiyonunda akut hepatit B+D ortaya çıkar. Klasik akut HBV enfeksiyonundan klinik olarak ayırt edilemez ve genellikle geçici ve kendini sınırlayıcıdır. Ancak özellikle IV madde kullanıcılarında daha fazla olmakla birlikte fulminan hepatite daha sık neden olur [(6)]. Enfeksiyonun persistansi HBV enfeksiyonun persistansına bağlı olduğundan, kronikleşme oranı klasik akut HBV'nin kronikleşme oranlarından fazla değildir [(1)].

Kronik HBV taşıyıcılarında HDV'nin süper enfeksiyonu, HBV taşıyıcılığı bilinmeyen olgularda ağır akut enfeksiyon veya var olan kronik HBV'nin alevlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Hemen tüm hastalar HDV kronik enfeksiyonuna ilerler. Bununla birlikte HBV replikasyonu genellikle HDV tarafından baskılanır [(7)].

HDV'nin neden olduğu karaciğer hasarının ayrıntılı mekanizması bilinmemektedir. Patogenezde, genotip ve spesifik HDAg türlerinin ekspresyonu gibi HDV ile ilişkili faktörler, konağın immün durumu gibi konakla ilişkili faktörler ve HBV genotipi ve replikasyon seviyesi gibi yardımcı virüs ile ilgili faktörler ve bunların birbirleri ile etkileşimleri rol almaktadır [(5)]. Akut enfeksiyon esnasında HDV'nin direkt sitopatik hasara yol açtığı, kronik enfeksiyon esnasında ise immün aracılı hasarın baskın olduğu düşünülmektedir [(1)].

HDV enfeksiyonun klinik tabloları fulminan karaciğer yetmezliğinden asemptomatik taşıyıcılığa kadar değişen geniş bir spektrumda ortaya çıkar. Klinik gidişin ağırlığını etkilen birçok faktör tanımlanmıştır. Farklı HDV genotiplerinin prognozu etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Karaciğer yetmezliğine gidişte en uygun zemini hazırlayan sürecin HBV ve HDV aktif replikasyonlarının bir arada görüldüğü durum olduğu bildirilmiştir [(5)]. HBV nedenli siroz hastalarında HDV süperenfeksiyonun HSK gelişimini hızlandırdığı konusu henüz tartışmalıdır. Bununla beraber, %20'sinde anti-HDV seropozitifliği olan HBV ile ilişkili kompanse sirozlu 200 hastada; HDV enfeksiyonunun HSK riskini üç kat ve mortaliteyi iki kat artırdığı bulunmuştur [(8)].

HDV enfeksiyonu tanısı için mevcut en pratik test total anti-HDV tespitidir. Akut HDV enfeksiyonunda anti-HDV oldukça geç ortaya çıkar. Eğer test tekrarları yapılmaz ise tanı atlanabilir. Bu nedenle akut HDV enfeksiyonun gerçek sıklığı düşünülenden daha yüksek olabilir. Bu durum, özelliklede bağışıklığı baskılanmış (ör; anti-HIV pozitif olgular) hastalarda, HDV'ye karşı antikor yanıtı gecikmiş veya olmadığından daha sık ortaya çıkar. Ayrıca akut hepatit tablosu düzedikten sonra anti-HDV zamanla kaybolabilir. Bu durumda da geçirilmiş HDV enfeksiyonunu tanımlanması mümkün olmayabilir.

HDV süperenfeksiyonunda yüksek titrede anti-HDV bulunur ve kronik HDV enfeksiyonu prevelansı güvenilir şekilde tespit edilebilir. Dünya genelinde HBV taşıyıcıların yaklaşık %5'i HDV ile enfektedir [10]. Yaklaşık 300 milyon kronik HBV taşıyıcısının 15 milyonunun HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.

HDV enfeksiyonu Akdeniz ülkelerinde endemiktir. Bu bölgelerde, enfeksiyon erken yaşta görülme eğilimindedir ve esas olarak çocuk ve genç yetişkinler etkilenir. Bulaş başlıca perkütan veya mukozal (küçük-belirsiz sıyrık, kesiklerden) yolla olur ama yinede büyük oranda belirsizdir. Aile içi bullaş sıktır ve kötü hijyen koşulları bu tarz bulaşı artırmaktadır. Uzak Doğu ülkelerinde prevalans belirgin farklılık gösterir. Pasifik adalarında %90 gibi yüksek oranlarda iken Japonya'da %5 civarındadır [10]. Batı ülkelerinde HDV enfeksiyonu sık değildir ve büyük ölçüde yüksek risk gruplarında (IV madde kulanıcıları, sık transfüzyon) sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Bichko V, Netter HJ, at al. Pathogenesis associated with replication of hepatitis delta virus. Infect Agents Dis 1994; :94

2. Le Gal F, Gault E, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. Emerg Infect Dis 2006; 12:1447

3. Yamaguchi Y, Filipovska J, at al. Stimulation of RNA polymerase II elongation by hepatitis delta antigen. Science 2001;293(5527):124

4. Chang J, Nie X, at al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. J Virol 2008;82(3):1118

5. Smedile A, Rosina F, at al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology 1991;13(3):413

6. Smedile A, Farci P, at al Influence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet 1982;2(8305):945

7. Smedile A, Dentico P, at al. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. Gastroenterology. 1981;81(6):992

8. Fattovich G, Giustina G, at al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut 2000;46(3):420

9. Wu JC, Chen TZ, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. Gastroenterology 1995 108:796

10. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. Prog Clin Biol Res. 1991;364:1

Akut Hepatit C Enfeksiyonu

Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %3'ünün HCV ile enfekte olduğu, 170 milyondan fazla kronik taşıyıcının varlığı ve her yıl yaklaşık 500 bin kişi HCV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından öldüğü tahmin edilmektedir [1].

Akut HCV enfeksiyonu maruziyet sonrası altı ay içerisinde gelişen HCV'ye bağlı enfeksiyon olarak tanımlanır. Genellikle klinik olarak sessiz seyreder ve nadiren hayatı tehdit eden tabloya yol açar. Akut HCV enfeksiyonunda ilk altı ay içerisinde kendiliğinden iyileşme (spontan klirens) %15-45 arasında görülür. Geri kalan %55-85 hastada hayat boyu devam eden kronik enfeksiyona yol açar.

Viryon: Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusuna ait küçük, sferik yapıda, pozitif sarmallı, yaklaşık 9,6 kb boyutlarında zarflı bir RNA virüsüdür [2].

HCV genomu tek bir açık okuma bölgesi ve 2 translasyona uğramayan korunmuş bölgeden oluşur. Genom yaklaşık 9,5 kb boyutundadır ve kadladığı 3011 amino asitten oluşan tek bir poliproteinden yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir. Yapısal proteinleri kor ve 2 zarf glikoproteinden (E1 ve E2) oluşur. Yapısal olmayan komponentleri NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ve p7 proteinleri olup helikaz, proteaz ve RNA bağımlı RNA polimeraz işlevi görürler [3].

Viral RNA dizi analizler ile 6 majör genotipe ve 100'den fazla subtipe vardır. Genotipler nükleotid seviyelerine göre %25-35 farklılık gösterir. Dünya genelinde genotip 1 majör HCV genotipidir ve tüm izolatların %40-80'inini oluşturur [1,3].

HCV bulaş yolları açsından kaynakları sınırlı ülkelerde kontamine tıbbi ekipmanlar, orta ve ileri gelir düzeyi ülkelerinde ise IV madde kullanımının enfeksiyonu edinmede birincil sebepler olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonun Seyri: Akut HCV enfeksiyonu ileri derecede dinamik seyir izler. Her ne kadar akut HCV, temas sonrası altı ay içerisinde başlayan bir enfeksiyon olarak tanımlansa da HCV RNA ve ALT dalgalanmaları gösteren akut faz bazı hastalarda daha uzun sürebilir [4]. Enfeksiyondan hemen sonra viral seviye çok düşüktür ve kanda saptanabilir seviyenin altında olabilir. Bu evre yaklaşık 7-21 gün sürer, yine de bazı olgularda aralıklı düşük seviyede viremi 2 aya kadar uzayabilir [5]. Bu evreden sonra 8-10 gün süren HCV RNA'nın logaritmik olarak arttığı dönem başlar bunu 40-60 gün süren plato fazı takip eder. Bundan sonra ya spontan klirens gelişir ya da kronik enfeksiyona ilerleme olur. Plato fazına karaciğer enzimlerinin artışı eşlik eder. ALT genelde 500 IU/ml kadar yükselir [6]. ALT yükselmesine viral yükte azalma eşlik eder. Viral klirens gelişen hastalarda ALT seviyesi normale dönerken kronikleşen olgularda genellikle yükseklik devam eder [5,6]. HCV serokonverisyonu ALT seviyelerinin yükselmesinden sonra genelde plato fazının ikinci yarısında görülür, bu enfeksiyon sonrası 7-12 haftalara tekabül eder [7]. Anti- HCV oluşması ile HCV RNA seviyesinde azalma olur.

Akut HCV enfeksiyonunda semptomlar hastaların %20-33'de görülür. Genellikle transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı olup ortalama 9. haftada (2-12 haftalar) görülür. Semptomlar non-spesifiktir. Sarılık, bulantı, idrarda koyulaşma, karın ağrısı, miyalji, iştahsızlık ve yorgunluk en sık bildirilen semptomlardır [8,9]. Fulminan hepatiti vakaları bildirilmiştir ancak son derece azdır [10].

Tanı: Temas öyküsü vermeyen asemptomatik hastalarda akut HCV'nin tanısı oldukça güçtür. Aşağıdaki durumların varlığında güvenilir tanı konulabilir.

1. Öncesinde HCV RNA negatif olduğu bilinen kişide yeni ortaya çıkan HCV RNA pozitifliği,

2. Öncesinde anti-HCV negatif olduğu bilinen kişide yeni ortaya çıkan anti-HCV pozitifliği,

3. HCV RNA pozitifliği (öncesinde bilinmeyen) ile birlikte; başka bir nedene bağlanamayan akut hepatit semptomların olması, karaciğer enzimlerinin yeni ve belirgin olarak yüksekliği (sıklıkla belirgin dalgalanma gösteren), yakın zaman riskli temas (ör; IV madde kullanımı, penetran yaralanma) varlığı [11].

Tedavi: HCV enfeksiyonu hastaların %20-50'sinde kendiliğinden temizlenir. Bu durum hastaların yaklaşık üçte ikisi altı ay içerisinde görülürken sadece %11'inde altı aydan sonra her hangi bir zamanda olabilir. Spontan klirens için semptomatik hastalık (sarılık varlığı vb.), yüksek ALT seviyesi, HBV pozitifliği, kadın cinsiyet, genç yaş, genotip 1 ile enfeksiyon ve genetik polimorfizim (IL28B) ön görücü faktörlerdir.

Akut enfeksiyon süresince aspirin ve alkol kullanımından kaçınılmalıdır. Şiddetli bulantı ve kusma yok ise hospitalizasyon gerekli değildir. Akut karaciğer yetmezliği <%1 oranlarında olmasına rağmen varlığında ciddi bir durumdur ve mortaliteye yol açabilir. Hastalardan INR 1.5 yüksek veya akut karaciğer yetmezliği bulguları olanlar tranplant merkezi ünitesi olan merkezlerde takip edilmelidir.

Antiviral tedavi başlanma zamanı ile ilgili tam bir konsensüs yoktur. EASL rehberine göre; akut HCV hastalarının tedavi edilmesi önerilmektedir. Ancak tedaviye başlanma zamanı için kesin bir öneri yoktur. ALT yükselmesinin başladığı esnada veya 4 hafta spontan klirens için beklenip gerçekleşmeyen olgulara tedavi başlanabileceğini önermektedir. Pegile IFN-α (Pegile IFN-α2a 180 µg/hafta veya PGIFN- α2b 1,5 µg/hafta) monoterapi olarak 24 hafta

süre önerilmektedir. Kombine tedavinin (IFN ve ribavirin) monoterapiye üstünlüğü yoktur. Yeni tedavi rejimlerinin (sofosbuvir, simepreir veya daclatasvir) akut HCV tedavisindeki yeri konusunda yeterli veri yoktur [12]. IDSA/AASLD rehberine göre ise hastaların sponton klirens için altı ay izlenmesi, altı ay sonra tedavi için karar verilecek ise kronik hepatit C için önerilen tedavi prensipleri doğrultusunda seçim yapılması önerilmektedir [13].

Kaynaklar

1. Lozano R, Naghavi M, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-2128

2. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature. 2005;436(7053):933–8

3. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. J Am Acad Dermatol. 2001 44(2):159-82

4. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33:321–7

5. Glynn SA, Wright DJ, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. Transfusion 2005;45:994–1002

6. Mosley JW, Operskalski EA, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. Hepatology 2005;42:86–92

7. Thimme R, Oldach D, at al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. J Exp Med 2001;194:1395–406

8. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:401–12

9. Gerlach JT, Diepolder HM, at al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. YGAST 2003;125: 80–8

10. Farci P, Alter HJ, at al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1996;335:631–4

11. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. J Hepatol 2012;57: 1349–60

12. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014 http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf.

13. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. January 2014 http://www.hcvguidelines.org/.

Akut Hepatit A: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu

38 yaşında kadın hasta, yaklaşık iki haftadır olan bulantı, kusma, kaşıntı ve halsizlik ve yüksek ateş şikayetleriyle acil servise başvuruyor. Tarafımıza konsülte ediliyor.

Yapılan tetkiklerde Anti-HAV IgM'nin pozitif saptanması üzerine akut viral Hepatit A enfeksiyonu ön tanısı ile hastaneye yatırıldı.

Fizik muayene:

Genel durumu iyi

Ateş 38 °C

Arteriyel tansiyonu 110/70 mmHg

Cilt ve skleralar ikterik

Hepatosplenomegali saptanmadı.

Laboratuvar tetkikleri: hemogramda lökopeni ve lenfomonositoz mevcuttu, biyokimyasal tetkiklerinde ALT: 518 U/L, AST: 205 U/L, ALP: 205 U/L, GGT: 72 U/L, total bilirubin: 16,16 mg/dL, direkt bilirubin: 8,46 mg/dL idi. Eritrosit sedimentasyon hızı: 14 mm/saat, CRP: 0,824 mg/dL idi.

İdrarda bilirubin 3+, ürobilinojen normaldi.

Batın ultrasonografisinde özellik yoktu.

Tekrarlanan serolojik tetkiklerinde Anti-HAV IgM ve Anti-HAV IgG pozitif, diğer viral hepatit ve otoimmün hepatit göstergeleri negatif olarak bulundu.

İzleminde bilirubin değerleri giderek yükseldi ve üçüncü haftada en yüksek seviyesine ulaşarak, total bilirubin: 26,85 mg/dL'ye, direkt bilirubin: 13,85 mg/L'ye yükseldi. AST: 86 U/L, ALT: 78 U/L, ALP: 299 U/L, GGT: 32 U/L olması ve tekrarlanan batın ultrasonografisinde patoloji saptanmaması üzerine hastada kolestatik hepatit düşünülerek 40 mg/gün intravenöz prednizolon tedavisi başlandı. 1 hafta boyunca 40 mg intravenöz prednizolon alan hastanın bilirubin değerlerinin gerilemeye başlamasının ardından oral prednizolon tedavisine geçildi. Prednizolon dozu haftada 10 mg azaltılarak kesildi. Tedavi sonrasında hastanın kaşıntısı azaldı. Kolestiramin kullanılmadı. Total bilirubin seviyesi 6 mg/dL'ye, direkt bilirubin seviyesi de 2,2 mg/dL'ye düşen hasta, yakınmalarının gerilemesi, genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edildi.

Akut Hepatit E Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Elif SARGIN-ALTUNOK

Bitlis Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bitlis

Akut hepatit E infeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde salgınlara neden olabilenHepatit E virusunun neden olduğu inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlamakla birlikte özellikle Hindistan gibi bazı coğrafi bölgelerde,gebelerde fulminan karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilen şiddetli hastalık tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir [1-3]. Burada akut hepatit E infeksiyonu olan üç olgu sunulmuştur.

Olgu 1: 24 Yaşında 32 haftalık gebe bulantı, kusma, halsizlik ve miyaljişikayetleri ile dış merkezde bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne ayaktan başvurmuş.Hasta sarılık nedeniyle aynı gün içinde acil servise sevk edilmiş. Yapılan tetkiklerinde karaciğer enzim yüksekliği ve hiperbilirubinemi olması üzerine doğum indüksiyonu yapılarak doğum gerçekleştirilmiş, sağlıklı bir kız bebek dünyaya gelmiş. Doğumu takip eden 12 saat içinde ensefalopati gelişmesi üzerine hasta Yoğun Bakım Ünitesi'ne devir edilmiş. Pakistan'lı olan hasta 3 yıldır Portekiz'de yaşayan, evli, 2 yaşında sağlıklı bir çocuk annesi idi. Özgeçmişinde ikispontanabortus öyküsü mevcut olup, ilaç,toksik madde yada alkol kullanımı yoktu. Gebeliği sırasında 3 ay süre ile Pakistan'da kalma öyküsü olan hasta başvurusundan üç hafta önce Portekiz'e dönmüş. Pakistan'da iken Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından yapılan takiplerinde fetal ultrasonografi normal olarak bildirilmiş. Seyahati sırasında hepatit öyküsü olan akraba yada hastalar ile temas sonrası herhangi bir şikayeti olmamış. Fizik muayenesinde glasgov koma skalası 6 olan, grade III ensefalopatisi olan hastanınbelirgin sarılığı mevcut idi, vücut ısısı hipotermik (34.7 C), hemodinamik olarak stabil, karaciğer nonpalpabl, uterussimfizispubis üzerinde 3 cm palpabl olarak saptandı.Laboratuvar incemesinde AST: 406 IU/L, ALT: 569 IU/L, LDH: 1358 IU/L, total bilirubin: 41.2, indirekbilirubin: 10.6, INR: 5.4, ALP: 354 IU/L, GGT: 63 IU/L saptandı. Batın ultrasonografisinde özellik yok, kranıal bilgisayarlı tomografisi normal, hepatit A, B, C ve G, sifiliz, CMV, HSV, toksoplazmozis, leptospirosis, ANA, SMA ve anti-LKM1 taramaları negatif idi. Hepatit E Virus-RNA PCR kuvvetli pozitif saptanması nedeniyle hastada akut hepatit E'e bağlı akut karaciğer yetmezliği düşünüldü. Genotip analizinde birden fazla genotiple maksimum benzerlik göstermekteydi, yeni bir genotip olabileceği düşünüldü. Hasta acil olarak kadavradan karaciğer nakli için listeleye alındı. Hemen, ekstrakorporeal albümin diyalizine (Prometheus®) başlandı. Hastada 48 saat içinde klinik kötüleşme ve mekanik ventilasyonihtiyacı oldu. Başvurusundan dört gün sonra kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Greft fonksiyonları transplantasyon sonrası normal olup, nakil sonrası iki ay HEV RNA PCR negatif seyretti.Yeni doğan ise doğumda ikterik idi; total bilirubin:14.8 mg/dL, anti-HEV IgG pozitif, anti-HEV IgM negatif idi. Fototerapi ve kan değişimi uygulamaları ile bilirubinleri normal seviyelere geriledi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde üç hafta takip edilen hasta pediyatri servisine transfer edildi. Doğumdan yedi hafta sonra taburcu edildi [4].

Olgu 2:24 yaşında 31 haftalık gebe, 11 gündür devam eden halsizlik, karın şişliği, sarılık şikayetleriile başvurdu. Fizik muayenede; kan basıncı 150/90 mmHg, periferal ve fasialödemi mevcut, skleralarikterik idi. Fetal kalp hızı 140 atım/dk saptandı. Laboratuvar bulguları; beyaz küre sayısı normal, trombosit: 76×109/L, hemoglobin: 10 g/dL, albümin 2.6 g/dL, bilirubin33.8 mg/dL, ALT 158 IU/L, protrombin zamanı aktivitesi (PTA)% 21,5 idi.Hepatit A, C ve D negatif, anti-HBs pozitif, anti-HEV IgM pozitif saptandı. Hepatit E infeksiyonuna bağlı gebeliğin fulminan karaciğer yetmezliği düşünüldü. Yoğun Bakım Ünitesi'nde

takip edilen hastanın ve fetusun hayati risk taşıması nedeniyle gebeliğin sonlandırılması amacıyla doğum indüksiyonu yapılarak doğum gerçekleştirildi,1300 gr ağırlığında erkek bebek çocuk servisine gönderildi. Hastada postpartum masif hemoraji gelişti (3500 ml), hipotansif seyreden ve ölüm riski olan hastaya bilateraluterin arter embolizasyonu yapılarak kanama kontrolü sağlandı. Kan ve albümin replasmanları ile hastanın normotansif olması sağlandı. Fizik muayenesinde ateş (38.9°C), oligüri (<400 ml/gün), konfüzyon mevcuttu, tüm vücutta ciddi ödem, karın duvarında cilt altı hemoraji, masif hemorajik asit saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre28.8×109/L, serumkreatinin 6.6 mg/dl, BUN: 67.8 mg/dl, trombosit: 42×109/L, uzamış PT (32.8 sn,normal11-14 sn), uzamış APTT (88.5 sn, normal 25-36 sn),hipofibrinojenemi (0.23 g/L) saptandı. Hastada hepatikensefalopati, hepatorenalsendrom, puerperal bakteriyel infeksiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) düşünüldü. Tedavide antifibrinolitik ajanlar, protrombinkompleksi, infeksiyon kontrolü için antibiyotikler, albuminreplasmanı, hemodiyaliz ve yapay karaciğer destek tedavisi (artificialliversupporttherapy)uygulandı. Takiplerinde karaciğer, böbrek ve koagülasyon fonksiyonları düzeldi.Sonuçta anne ve bebek şifa ile iki ay sonra taburcu edildi [5].

Olgu 3:27 Yaşında kadın hastaEkim 2011 tarihinde lökositoz, trombositopeni ve kanama eğilimi ile başvurdu.Beyaz küre: 17,830/µL (APL cells: 98%), hemoglobin: 10.2 g/dL,trombosit: 3.5× 104/µL, fibrinojen: 34 mg/dL, D-dimer: 77.4 µg/mLsaptandı. HastayaDIC ile komplike akut promiyelositik lösemi tanısı ile All-trans retinoik asit (ATRA; 45 mg / m2), proteaz inhibitörleri, masif taze donmuş plazma transfüzyonu (günde 10-20 adet) başlandı. Yatışının dördüncü gününde hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Hastada diferansiasyonsendromu, intestinal ve alveoler kanama, solunum yetmezliği gelişti. Pulsesteroid tedavisi yapıldı (üç gün metilprednisolon, 1 g / gün), ATRA tedavisi durduruldu, indüksiyon kemoterapisi (sitarabin ve daunorubisin) başlandı. Toplam 232 ünite TDP, 26 üniteeritrosit süspansiyonu, 190 ünitetrombosit süspansiyonu verildi. Sonuçta hematolojik tam remisyon sağlandı. Aralık 2011; 1. konsolidasyon kemoterapisi (mitoxantrone + cytarabine). Ocak 2012; 2. konsolidasyon kemoterapisi (daunorubicin + cytarabine), mart 2012; 3. konsolidasyon kemoterapisi (idarubicin + cytarabine) verildi. Nisan 2012 tarihinde hastada koagülaz-negatif stafilokok kaynaklı sepsis gelişti, antibiyeterapi başlandı. Ancak hastadamayıs 2012 tarihinde transaminaz yüksekliği gelişti. Antibiyotikler kesildi, ancak transaminazlar yükselmeye devam etti, 35. gün pik yaptı (AST 697 IU/L, ALT 972 IU/L). Sonrasında yavaş yavaş kendiliğinden geriledi. HBV, CMV, EBV, HHV-6, HSV, VZV ve Parvovirus B19 DNA negatif, HCV RNA negatif, HEV-RNA pozitif (3.1log kopya/mL) saptandı. Hastada akut hepatit E düşünüldü. Aylık olarak saklanan serumları kullanılarak HEV RNA bakıldı. HEV-RNA Ekim 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında negatif; 2012 Şubat ayında pozitif saptandı,temmuz 2012 tarihinde ise negatifleştiği görüldü. Anti-HEV IgM ve IgG antikorları negatif seyretti, temmuzda anti-HEV IgGpozitifleşirken, anti-HEV IgMise hep negatif kaldığı görüldü. Hasta tarafından alınan tüm kan ürünleri örnekleri geriye dönük olarak HEV-RNA için test edildi. 232 Ünite taze donmuş plazma, 50 ünite eritrosit süspansiyonu ve 525 ünite trombosit süspansiyonu, toplam 177 donör kanları incelendi. 2011 Ekim ayı sonunda bağışlanan tek bir taze donmuş plazma numunesinde HEV RNA pozitif tespit edildi, genotip 3saptandı. Hastada transfüzyondan 3 ay sonra HEV viremi geliştiği ve hepatit gelişmeksizin 4 ay vireminin sürdüğü görüldü. Aynı donörden HEV ile kontamineeritrosit süspansiyonu hazırlanarak jinekolojik cerrahi geçiren orta yaşlı bir kadına transfüzyon yapıldığı ancak, takiplerinde hepatit E gelişmediği görüldü. Hasta2012 Haziran sonu taburcu edildi. Ayaktan ATRA idame tedavisi ve tam remisyon sağlandı [6].

Kaynaklar

1. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB. PrevalenceandSeverity Of Acute Viral Hepatitis And Fulminant Hepatitis During Pregnancy: A ProspectiveStudyFrom North India. Indian J MedicalMicrobiol. 2003; 21:184–5.

2. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. Int J GynaecolObstet. 2004; 85:240–4.

3. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternalandfetaloutcomes in pregnantwomenwithacutehepatitis E virusinfection. AnnInternMed. 2007; 147:28–33.

4. Velosa M, Figueiredo A, Gloria H, Morbey A, Mateus E, Neves Z. Fulminanthepatitis E in a pregnantwomen. GE J PortGastrenterol2013; 20:210-4.

5. Jia ZS, Xie YM, Yin GW, Di JR, Guo WP, Huang CX, Bai XF. Successfulrescuing a pregnantwomanwith severe hepatitis E infectionandpostpartummassivehemorrhage. World J Gastroenterol 2003;9(3):631-632.

6. Fuse K, Matsuyama Y, Moriyama M, Miyakoshi S, Shibasaki Y, Takizawa J, et al. LateOnset Post-TransfusionHepatitis E DevelopingduringChemotherapyforAcutePromyelocyticLeukemia. InternMed. 2015;54(6):657-61.

Akut Hepatit B Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN

Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır

6 yıldır tip 2 diyabet tanısıyla tedavi gören 58 yaşında kadın hastada yedi-sekiz ay önce, halsizlik ve yorgunluk yakınmalarıyla başvurduğu dış merkezde anemi tespit edilmiş. Ancak anemi etyolojisine yönelik ileri inceleme yapılmadan eritrosit süspansiyonu uygulanmış. 15 gün önce bu şikayetlere tüm vücutta sarılık şikayeti eklenen hasta, tekrar hastaneye başvurmuş. Acil servisten, yoğun bakım ünitesine yatırılan hastanın yapılan tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST)= 442 U/L, alanin aminotransferaz (ALT)= 756 U/L, gama glutamiltransferaz (GGT)= 665 U/L, alkalen fosfataz (ALP)= 162 U/L, total bilirubin= 13.7 mg/dL, direkt bilirubin= 9.7 mg/dL bulunmuş. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmış. Patolojisinde diffüz blastik hücre infiltrasyonu belirlenmiş. Hematoloji tarafından takip edilen hastaya akut miyeloid lösemi-M4 tanısı konmuş. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nin yüksek seyretmesi üzerine yatışının 10. gününde istenilen hepatit göstergelerinde HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc IgM pozitif, antiHBs negatif bulunmuş, akut hepatit B infeksiyonu tanısıyla kliniğimize devir edildi. Batın ultrasonografi (USG)'de karaciğer parankim ekojenitesinin grade II-III düzeyinde (hepatosteatoz) artmış olduğu saptandı. Protrombin zamanının normal sınırlarda olduğu belirlendi . Destek tedavisiyle 15 gün sonunda KCFT gerileyen (AST= 59 U/L, ALT= 40 U/L) hasta KT başlanmadan önce lamivudin 100 mg/gün ile profilaksi yapılması önerilerek tekrar hematolojiye devredildi.

Akut Delta Hepatit Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Fatma YILMAZ-KARADAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Lenfoplazmositer lenfoma tanısı ile takip edilen 66 yaşındaki erkek hasta 3. kür CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisi almak üzere 06.11.2015 tarihinde hematoloji servisine yatırılmıştı. Hastanın yatış şikayetleri arasında sol bacakta ağrı, halsizlik, iştahsızlık, öksürük ve nadiren balgam çıkarma vardı. Fizik muayenede genel durum iyi, bilinç açık, konjuktiva soluk ve sklera normal olup sadece patolojik bulgu olarak dinlemekle akciğerde yaygın ronküs mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde sadece anemi saptanmıştı. Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri normaldi. Lökositoz veya trombositopeni yoktu. Hastanın özgeçmişinde 10 yıldır KOAH ve 5 yıldır kronik inaktif hepatit B taşıyıcılığı mevcuttu. Kemoterapi başlamadan önce hepatit serolojik belirteçlerine bakılan hastanın HbsAg, anti-HBcIgG, anti HBe pozitif, delta antikoru negatif ve HBV DNA değeri 166 IU/ml tespit edilmesi üzerine profilaktik amaçlı tenofovir tedavisi başlanmıştı. Ayrıca anti-HCV değeri düşük titrede pozitif olmasına rağmen HCV RNA viral yük negatif saptanmıştı.

Üçüncü kür kemoterapi uygulamasının yedinci gününde hastanın genel durumunda bozulma, solunum sıkıntısında belirginleşme, balgam kıvamında koyulaşma ile birlikte miktarında artma ve ateş yükselmesi (38,20C) olması sebebiyle ampirik olarak piperasilin-tazobaktam başlanmıştı. Genel durumu gittikçe bozulan hasta, ertesi gün dahiliye yoğun bakım servisine devir edilmişti. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takiplerinde ateş olmamıştı, genel durumu orta olan hastaya maske ile oksijen tedavisi verilmişti. YBÜ'de yatışının beşinci gününde karaciğer enzimlerinde yükselme ve balgam kültüründe Acinetobacter baumannii üremesi nedeni ile enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmıştı. Hastanın ALT (990 U/L) değeri normalin 20 katı, AST (424 U/L) değeri ise 10 kat yükselmişti. Albumin, GGT ve ALP değerleri normal sınırlardayken total bilirubin düzeyi minimal düzeyde artmıştı. Protrombin zamanı ve INR değerleri ise normal değerin üst sınırına yaklaşmıştı. Bu dönemde istenilen hepatit serolojik belirteçleri ; HbsAg pozitif, anti HBc Ig M negatif, anti Hbc IgG pozitif, HbeAg negatif, anti HBe pozitif ve HBV DNA viral yük negatif saptanmıştı. Düşük titrede anti HCV pozitif saptanan hastanın kontrol HCV RNA viral yükü negatif bulunmuştu. Hepatobilier ultrasonografide patolojik bulgu saptanmamıştı. Delta antikoru pozitif saptanan hastanın dış merkeze bakılan HDV RNA viral yük ise 3965 IU/ml tespit edilmişti. Hastaya akut delta hepatit tanısı konulmuştu ancak pegileinterferon tedavisi başlanmamıştı ve mevcut antiviral tedavisine devam etmesi önerilmişti. Ayırıcı tanı için istenilen CMV IgM / Ig G , EBV VCA Ig M/ Ig G ve EBNA Ig M/ Ig G negatif saptanmıştı.

Genel durum orta olan hastanın toraks tomografisinde her iki akciğer alt loblarda bronşektazik alanlar ve mukus tıkaçları, sol akciğer alt lob superior segmentte plevral tabanlı hafif nodüler formasyon olması ve balgam kültüründe asinetobakter üremesi sebebiyle piperasilin tazobaktam kesilerek meropenem başlanmıştı. Hastanın yoğun bakım takiplerinde AST ve ALT değerleri düşmeye başlamıştı. Albumin, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri normal seyretmişti. İki hafta süre ile YBÜ'de takip edilen hastanın genel durumu stabil olması, yoğun bakım ihtiyacı kalmaması nedeni ile hematoloji bölümüne devir edilmişti. Karaciğer enzimleri tamamen normale dönen hastanın performans durumundan dolayı bundan sonra kemoterapi verilmemesine ve antibiyotik tedavisi 14 günü tamamlandıktan sonraki takiplerinde pnömoni lehine bulgu tespit edilmemesi sonucu ayaktan takip edilmek üzere hasta taburcu edilmişti.

Taburcu edildikten yaklaşık 10-15 gün sonra solunum sıkıntısı ile acile başvuran hastada solunum arresti gelişmesi sonucu eksitus meydana gelmişti.

Akut Hepatit C : Vaka Sunumu

Uzm. Dr. Nazan TUNA

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya

A.K.

40 yaşında, kadın

Halsizlik yorgunluk, bulantı kusma ,sarılık şikayetiyle başvurdu.

Bir ay önce diş tedavi öyküsü vardı.

Operasyon, kan transfüzyon , IV drug kullanım veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu.

23.5.2015

AntiHCV (+) HBsAg(-), AntiHBcIgM(-), antiHAVIgM(-),antiHIV(-)

ALT:538 IU/L AST:420 IU/L GGT:35 U/L ALP:110U/L

T.Bil:3.2mg/dL D.Bil: 2.1mg/dL

PTZ:12.5 sn INR:1.0

Albümin:3.8 g/dL

WBC:5400 k/uL PLT:238.000 k/uL

USG: Normaldi.

Bu bulgularla hastadan HCVRNA istendi. HCVRNA:230.000IU/mL di.

Bir hafta sonra

30.5.2015

T.bil:5.3 mg/dL D.bil:3.5 mgdL

ALT: 1030 U/L AST:830 U/L' ye yükseldi.

Hastanın birinci ayda HCVRNA: 10.000 IU/mL e geriledi.

ALT:200 IU/L AST:180 IU/L oldu.

Hastanın 2ay sonra

31.7.2015

AntiHCV negatifti. ALT:35 IU/L AST:28 IU/L idi .

HCV RNA :Negatifti. Bilirubin değerleri normaldi.

Hepatit C virüsü akut ve kronik enfeksiyona neden olur. Akut süreç kendi kendini sınırlar nadiren hepatik yetmezliğe neden olur. Akut hepatit C(AHC) , hepatit virüsüne maruziyetin ilk altı olarak kabul edilmektedir[1]. AHC'li vakaların sadece %15'i semptomatiktir. Büyük çoğunluğu asemptomatik seyreder. Semptomatik hastalarda sarılık, bulantı kusma, idrar renginde koyulaşma, sağ üst kadran ağrısı gözlenir[2]. AHC'de tipik olarak yüksek aminotransferaz seviyeleri tespit edilebilir. Tipik olarak HCV maruziyetini takiben 2-26 hafta sonra ortalama 7-8 hafta sonra semptomlar gelişir. Akut hastalık genelde 2-12 hafta arası sürer[3]. AHC'nin erken tanı ve tedavisi hepatit C virüsünün eliminasyonu için iyi bir şanstır. AHC teşhisi için HCV RNA testi mutlaka gereklidir. Çünkü anti HCV testi pozitifleşmeden önce HCV RNA saptanır. AHC'de HCV RNA bulaştan sonra serumda en erken 2 hafta sonra tespit edilebilir. Hastalarda orta derecede transaminaz yüksekliği gözlenir. Normal üst sınırın 10-20 katı kadar transaminaz yüksekliği olabilir[4]. Akut enfeksiyon sırasında aminotransferazlar 1000 IU/mL' ye pik yapabilir normale döner, bu

değişkendir. AHC' de total bilirubin orta derecede yükselir[5].

HCVRNA seviyesindeki dalgalanma AHC' yi düşündürmelidir. Bu çalışmada 10 hafta içersinde Akut hepatit C viral yükteki dalgalanma >1log dan daha fazla %86, kronik hepatit C de çoğunlukla 0.5 log.dan daha az dalgalanma saptanmıştır[6].

Spontan klerens HCV viremisinin temizlenmesi olarak tanımlanır HCV RNA düzeyinde hızlı düşme spontan klerens lehine bir gösterge olabilir. Genelde semptomlardan 12 -20 hafta sonra spontan klerens gözlenir[2]. Son zamanda yapılan birkaç çalışmada AHC'nin spontan viral klerensi %50 civarında saptanmıştır[7]. Spontan klerens semptomatik enfeksiyonlarda asemptomatik enfesiyonlara göre daha yüksekti[r(2)]. Hastalığın başlangıcından 3-4 ay spontan viral klerens gözlenmezse antiviral tedavi (IFN monoterapisi) 12-24 hafta süreli verilmelidir. Spontan klerens gelişimi için 12 hafta beklenip sonra tedavi verilmesi önerilmektedir[8].

KAYNAKLAR

1.Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. Hepatology 2008; 47:321.

2.Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003; 125:80.

3.Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 1999; 31 Suppl 1:9.Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Hepatology 1997; 26:21S.

4.Deterding K, Wiegand J, Grüner N, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. Z Gastroenterol 2009; 47:531.

5.Corey KE, Ross AS, Wurcel A, et al. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1278.

6.McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. Clin Infect Dis 2009; 49:1051.

7.Ferreira Ade S, Perez Rde M, Ferraz ML, et al. Acute hepatitis C in Brazil: results of a national survey. J Med Virol 2011; 83:1738.

8.Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, et al. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. J Viral Hepat 2010; 17:201.

Prediktör Testler ve Sıradışı Serolojik Profiller

Prof. Dr. Dilara İNAN

Akdeniz ÜTF, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Antalya

Hepatit B virüsünün (HBV) özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe'dir [1, 2].

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg): HBV yüzeyinde bulunan bir proteindir; akut ve kronik HBV infeksiyonu sırasında yüksek düzeylerde saptanabilir. HBsAg'nin pozitif bulunması hastanın bulaştırıcı olduğunu gösterir. HBsAg, HBV ile karşılaştıktan sonra infekte olan kişinin kanında ortalama 4 hafta (1-9 hafta) sonra saptanabilir. HBsAg pozitifliği akut veya kronik HBV infeksiyonunu gösterebilir. Ayırt etmek için anti-HBc IgM araştırılmalıdır. Akut hepatit B'de klinik HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir.

Vücut infeksiyona karşı normal immun cevabın bir parçası olarak HBsAg'e karşı normalde antikor oluşturur. Altı aydan uzun süre HBsAg'nin pozitif bulunması kronik B hepatitini gösterir.

Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs): HBV infeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Hepatit B'ye karşı başarılı aşılamanın göstergesi de anti-HBs'dir.

Total hepatit B core antikoru (anti-HBc Total): akut hepatit B semptomlarının ortaya çıkmasıyla saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalır. Anti-HBc pozitif bulunması geçirilmiş veya süregiden HBV infeksiyonunu gösterir.

HBc antijenine karşı IgM antikoru (anti-HBc IgM): Pozitifliği yakın zamandaki (≤6 ay) HBV infeksiyonunu gösterir. Akut infeksiyon göstergesidir. Akut infeksiyonda ilk gelişen antikordur, infeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde oluşur.

Hepatit B e antijeni (HBeAg): HBV nükleokapsit geninin salgılanan bir ürünündür. Akut ve kronik hepatit B sırasında bulunabilir. Pozitifliği virüsün replike olduğunu, infekte kişilerde yüksek düzeyde HBV bulunduğunu gösterir. Akut olgularda HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve ondan önce kaybolur.

Hepatit B e antikoru (HBeAb veya anti-HBe): Akut hepatit B sırasında geçici olarak veya viral replikasyon sırasında ya da viral replikasyon sonlandıktan sonra sürekli olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. Antiviral tedavi alanlarda HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine serokonversiyon uzun süre HBV'nin baskılanacağını ve düşük HBV düzeylerini işaret eder.

HBV DNA PCR (kantitatif): Kandaki HBV miktarını ölçer (viral yük). Akut hepatit B'de serumda HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki 3 haftadan itibaren saptanabilir. HBV DNA; inaktif HBsAg taşıyıcısı ile kronik hepatit B hastalarını ayırt etmede yardımcı olur. Ayrıca antiviral tedavi kararı için ve tedavi etkinliğini izlenmesi için kullanılır. Ülkemizde HBeAg negatif kronik B hepatiti oranları yüksektir; hasta yönetimi için kantitatif HBV DNA testleri gerekmektedir [1, 2].

Hepatit B infeksiyonunda görülen farklı klinik formlarda serolojik testlerin görülmesi beklenen sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. HBV'de klinik formlar ve serolojik test sonuçları.

Serolojik Testler	Aşılanmış	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif taşıyıcı	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti-HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-	-	-
Anti-HBc Total	-	+	+	+	+	+/-
HBeAg	-	+	-	+/-	-	+/-
Anti-HBe	-	-	+	+/-	+	+/-
HBV DNA	-	+	-	>2000 IU/ml	<2000 IU/ml	<2000 IU/ml

Sıradışı serolojik profiller

HBV infeksiyonlarının serolojik testleri değerlendirilirken bazen beklenmedik sonuçlarla karşılaşılabilir. Bunlar aşağıda özetlenmiştir:

İzole anti-HBc pozitifliği: İkinci bir serumla teyit edilmiş olmalıdır. Yorumu net değildir, 4 olasılık söz konusu olabilir [1]:

1. İyileşmiş infeksiyon; en sık neden budur, anti-HBs ölçülebilen değerin altındadır. Hastaların çoğunda HBV DNA da negatiftir. Bu tür hastalarda anti-HBe geçirilmiş infeksiyonun göstergesi olabilir.

2. Yanlış pozitif; bu durumda kişi HBV'ye duyarlı demektir.

3. "Düşük düzeyde replike olan" kronik infeksiyon; HBsAg ölçülebilen değerin altındadır. Bu tanıyı doğrulayabilmek için HBV DNA bakılmalıdır, düşük düzeyde pozitif olduğu görülür. Okült HBV infeksiyonudur.

4. İyileşmekte olan akut infeksiyon; pencere dönemi olarak adlandırılan dönemde HBsAg serumdan kaybolmuş ama henüz yeterince anti-HBs oluşmamıştır.

İzole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi ve yaklaşım kişinin klinik durumuna göre değişir. Önerilen yaklaşım şu şekildedir:

1. Hepatit B için risk faktörü olmayan kişilerde izole anti-HBc pozitifliği yalancı pozitif olarak değerlendirilmeli ve kişi HBV'ye duyarlı kabul edilmelidir.

2. HBV için risk faktörü olan kişilerde belirli bir konsensus yoktur ancak şu seçenekler uygulanabilir: a) hiç aşı yapılmaz, b) bir doz hepatit B aşısı yapılır, bir ay sonra anamnestik anti-HBs yanıtı için bakılır (≥10 IU/mL) veya c) tam doz aşı şeması uygulanır, özellikle hasta HIV ile koinfekte ise bu yol seçilmelidir (3).

3. Eğer hastanın belirgin ALT ve AST yüksekliği var, HBV ile olası temas öyküsü mevcut ise izole anti-HBc pozitifliği akut HBV infeksiyonu sırasındaki pencere dönemini gösteriyor olabilir. Anti-HBc IgM pozitifliğinin değişken olabildiği unutulmamalıdır, ancak pozitifse zaten akut infeksiyondur. Birkaç hafta sonra tekrarlanacak testlerde anti-HBs pozitif saptanacaktır.

4. Daha az rastlanan bir durum, açıklanamayan persistan aminotransferaz yüksekliğinde okült HBV infeksiyonu akla gelmelidir. Bu durumda HBV DNA bakılmalı, pozitif test HBsAg negatif varyantın neden olduğu kronik hepatit B infesiyonu tanısını

düşündürmelidir.

HBsAg/anti-HBs birlikte pozitifliği: Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda HBsAg pozitifliğinin yanı sıra anti-HBs pozitifliği görülebilir. Bu paradoksik durumun nedeni olarak önceleri şu açıklama getirilmiştir: HBsAg subtipi ve heterolog anti-HBs. Yapılan çalışmalarda anti-HBs'nin koruyucu olmadığı, kişindeki HBsAg'ye bağlanmadığı, ancak HBsAg'nin farklı bir antijenitesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oluşan anti-HBs'nin ikinci bir hepatit B virüsüne karşı oluştuğu, bu ikinci virüsün çalışmalarda saptanamadığı düşünülmüştür (4). Aşının keşfiyle birlikte farklı bir açıklama gündeme gelmiştir: Çeşitli çalışmalarda HBsAg/anti-HBs birlikte pozitif olanlarda HBsAg'nin s geninde escape mutasyon saptanmıştır (4). Ancak farklı bir çalışmada anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu kişilerde bu mutasyonun fazla olmadığı gösterilmiştir [5]. HBsAg/anti-HBs birlikte pozitif olanlarda viral yük yüksek ise s geni varyasyonları daha az ancak viral yük düşük ise escape mutantların seçilmesi daha fazla olabilmektedir. Escape mutantların oranı düşük ve topluma çok yayılmamıştır. Fakat hastada belirgin immunsupresyon varsa, escape mutantlar reaktive olmakta ve anti-HBs varlığında bile çok yüksek seviyelere ulaşmaktadır (>108 kopya/mL) [6].

KAYNAKLAR

1. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54(No. RR-16):1-23.

2. Altındiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S (eds). Viral Hepatit 2013. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013:161-80.

3. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207.

4. Lada O, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of "a" determinant variants. J Virol 2006;80:2968-75.

5. Zhang JM, Xu Y, Wang XY, et al. Coexistence of hepatitis b surface antigen (HBsAg) and heterologous subtype-specific antibodies to HBsAg among patients with chronic hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2007;44:1161-9.

6. Gerlich WH. The Enigma of Concurrent Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Antibodies to HbsAg. Clin Infect Dis 2007;44:9: 1170-2.

İmmünosüprese Hastalarda HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Kronik hepatit B infeksiyonunun doğal seyrinde ilk basamak immuntoleran dönemdir. Bu dönem normal karaciğer histolojisi, yüksek HBV DNA ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir. Yıllar içerisinde nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamış olan immun klirens dönemine geçilir. Virus immun sistem tarafından tanınmaya ve hepatositlerden temizlenmeye başlar. Bu dönemde ALT düzeylerinde artış ve HBV DNA düzeylerinde dalgalanma saptanır. HBeAg serokonversiyonu ile sonlanan bu dönemi uzun yıllar sürecek olan ve immun kontrol veya nonreplikatif dönem izler. Bu dönemde ALT normal, HBV DNA düzeyleri düşük, hatta negatif olabilir. Bazı olgularda HBsAg serokonversiyonu da gelişebilir [1]. Ancak immun kontrol sağlanmış olan bu olgularda immun klirensten bahsetmek mümkün değildir. Çünkü HBsAg kaybolmuş olsa da hepatositlerde çok düşük düzeylerde HBV DNA replikasyonu devam eder. Bunun nedeni hepatosit nükleusuna entegre olarak replikasyonun sürmesine neden olan ''covalently closed circular DNA" (cccDNA)'dır. Bu dönemde oluşan adaptif immun yanıt hepatit B'ye özgü T hücrelerinin viral replikasyonu kontrol altında tutulmasını sağlar. Uzun yıllar sürebilen immun kontrol dönemi araya giren bir immunosüpresyonla veya bazen kendiliğinden sona erer ve viral replikasyon yeniden hız kazanarak hepatit B reaktivasyonu gelişir. İmmunrekonstriksiyon dönemi olarak bilinen bu dönemde HBV DNA ve ALT düzeyleri artar; HBeAg ve HBsAg rekonversiyonu ve karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen hepatik alevlenme gelişebilir [2,3].

Bu nedenle immunosupressif ve sitotoksik tedavi alacak olan tüm hastalara tedavi başlamadan önce HBsAg ve anti-HBc testleri yapılmalı ve seronegatif olgular mutlaka aşılanmalıdır (4-6). HBsAg ve HBV DNA negatif, ancak anti-HBc pozitif olan ve kemoterapi veya immunosupressif tedavi alacak olan hastalara antiviral proflaksisi başlanması tartışmalı bir konudur ve HBV reaktivasyon oranları %5'ten azdır. Bu hastaların ALT ve HBV DNA düzeyleri 1-3 ay arayla yakından izlenmeli; HBV DNA pozitifliği veya ALT yüksekliği saptanırsa tedavi edilmelidir (4-6). HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeylerinin kemoterapiden önce ve PZR temelli bir yöntemle ölçülmesi önerilmektedir [4-6].

HBsAg pozitif hastalarda bu tedavilerle HBV reaktivasyon oranı %20-50 arasında değişmektedir. Bazal HBV DNA düzeyleri yüksek, HBeAg negatif veya monoklonal antikor (rituksimab, infliksimab) ya da yüksek doz steroid alanlarda bu oranlar daha yüksektir [7-9]. Romatizmal hastalıklar veya inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle anti-TNF alfa tedavisi alan hastalar da HBV reaktivasyon riski taşımaktadırlar [7,8,10]. Solid organ transplantasyonları arasında HBV bulaş riski en yüksek karaciğer transplant alıcılarındadır. Donör anti-HBc pozitif ve anti-HBs negatifse, transplantasyondan sonra hastaya en az bir yıl lamivudin proflaksisi önerilmektedir. Bu hastalarda nükleozid analoglarıyla birlikte hepatit B hiperimmunglobülini verilmesi önerilmekte, ancak bu proflaksinin süresi henüz net değildir [11-14]. Eğer alıcının anti-HBs düzeyi 10 IU/mL'nin üzerindeyse antiviral proflaksiye gerek yoktur. Bağışık olmayan bir donörden kemik iliği transplantasyonu yapılan olgulara da nükleozid analoglarıyla proflaksi önerilmektedir [15].

HBV reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir, ancak bazı hastalarda sarılık, hatta fulminan hepatite kadar ilerleyen fatal karaciğer yetmezliği gelişebilir. Hepatik alevlenmeler

genellikle tedavi sırasında (kemoterapinin ikinci-üçüncü siklusundan sonra) veya tedavi bitiminden kısa süre sonra ve hastanın immunkompetan duruma gelmesini takiben ortaya çıkar.

Nükleozid analoglarıyla koruyucu tedavi HBV reaktivasyon riskini azaltmada güvenilir ve etkindir. Lamivudin düşük HBV DNA düzeylerine sahip ve direnç riski düşük hastaların pre-emptif tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir nükleozid analoğudur [16,17]. İnterferonlar hematopoetik toksisiteleri ve bu hasta grubunda düşük etkinlikleri nedeniyle önerilmezler. EASL rehberi HBV DNA düzeyi yüksek olgularda entekavir veya tenofovir gibi genetik bariyeri yüksek ve potent etkili antiviralle tedavi önermektedir. Lamivudin veya eğer gerekliyse daha potent bir antiviral, immunosupressif tedavi veya kemoterapiden en az birkaç gün önce pre-emptif olarak başlanır ve bu tedaviler kesildikten sonra antivirale 3 ila 12 ay daha devam edilir [4,5,15,18,19]. Eğer immunosupressif tedavi veya kemoterapinin bitiminden 6 ay sonrasında da HBV DNA düzeyleri 2000 IU/mL üzerindeyse antiviral tedaviye HBV DNA negatifliği ve ALT normalizastyonu elde edilinceye kadar devam edilmelidir. Eğer uygulanan immunosupressif tedavilerin süresi 12 ay veya daha kısa olacaksa lamivudin veya telbivudin tercih edilebilir, planlanan tedavi süresi 12 aydan uzun ise adefovir, entekavir veya tenofovir gibi düşük direnç riski olan antiviraller kullanılmalıdır. Bu ilaçlardan entekavir ve tenofovir HBV replikasyonunu adefovire göre daha hızlı baskıladığı için ve özellikle HBV DNA düzeyleri yüksek olgularda tercih edilmelidir [4,5,7,20].

KAYNAKLAR

1. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006;43:S173–S181.

2. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy.Gastroenterology. 2004;126:1750-1758.

3. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology. 2009; 49: S156-S165.

4. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167-185.

5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):1-35.

6. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5(3):323-339.

7. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. J Clin Oncol. 2015;33(19):2212-2220.

8. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006; 43:209-220.

9. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int 2008;2:152-162.

10. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airò P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. J Rheumatol 2009; 36:1188-1194.

11. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. Liver Transpl 2005;11:716-732.

12. Marusawa H, Imoto S, Udea Y, Chiba T. Reactivation of latently infected hepatitis B virus in a leukemia patient with antibodies to hepatitis core antigen. J Gastroenterol 2001;36:633-636.

13. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):72-82.

14. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. Am J Transplant 2001;1:185-191.

15. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, et al. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007;21(Suppl C):5C-24C.

16. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int 2008;2:152-

162.

17. Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology 2008;47:844-853.

18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50:227-242.

19. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):215-219.

20. Senturk H, Tahan V, Canbakan B, Uraz S, Ulger Y, Ozaras R, et al. Chronic hepatitis C responds poorly to combination therapy in chronic hepatitis B carriers. Neth J Med 2008;66:191-195.

Akut Karaciğer Yetmezliği

Yrd. Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi EAH Kütahya

Akut karaciğer yetmezliği; bilinen karaciğer hastalığı olmayan bireylerde ani başlangıçlı hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati ve koagulopati ile karakterize yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinik bir tablodur [1]. Aynı zamanda fulminan karaciğer yetmezliği, akut hepatik nekroz, fulminan hepatik nekroz, fulminan hepatitis olarak da adlandırılabilir [2]. Akut karaciğer yetmezliği ile kronik karaciğer yetmezliği arasındaki ayrımı yapmada zaman konusu çeşitli yayınlar arasında değişim gösterse de yaygın olarak kabul gören hastalık süresinin 26 haftanın altında olduğu durumları akut olarak tanımlamaktır. Akut karaciğer yetmezliği ise hastalığın ortaya çıkış süresine göre kendi içinde hiperakut (<7 gün), akut (7-21 gün) veya subakut (>21 gün) olarak sınıflandırılmaktadır [3].

Etyoloji:

Akut karaciğer yetmezliğine yol açan nedenler: viral hepatitler, ilaçlara bağlı hepatotoksisite, toksinlere bağlı hepatotoksisite ve diğer nedenler olarak gruplandırabilir. Otoimmun hepatit, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu, veno-okluziv hastalık, gebenin akut yağlı karaciğeri/HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit) sendromu, malign infiltrasyon, parsiyel hepatektomi, sepsis diğer nedenler arasında sayılabilir [4]. Yetişkinlerde Birleşik Devletler'de akut karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenleri asetaminofen toksisitesi iken Asya ve bazı Avrupa ülkelerinde viral hepatitler önde gelen nedenleri oluşturmaktadır [5]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada çocukluk yaş grubunda hepatit A, yetişkinde ise hepatit B akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenleridir. Yine aynı çalışmada kriptojenik nedenler ikinci sırada yer alırken, bunu sırasıyla metabolik nedenler ve intoksikasyonlar izlemektedir. Ülkemizde parasetamol toksisitesi akut karaciğer yetmezliği nedenlerinin yalnızca %1'den azını oluşturmaktadır ve en sık ilaca bağlı hepatotoksisite anti-tüberküloz tedavi sırasında izlenmektedir [6].

Viral nedenler:

Hepatit A, B, C, D, E, herpes simpleks virus, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, adenovirus ve sitomegalovirus akut karaciğer yetmezliğine neden olan viruslar arasında sayılabilir. Akut karaciğer yetmezliği hepatit A olgularının %0.35'inde hepatit B olgularının ise %0.1-0.5'inde gelişebilmektedir [1, 5]. Risk en az hepatit A olguları ile görülmektedir, ancak hepatit A enfeksiyonununda da yaş arttıkça akut karaciğer yetmezliği riski de artmaktadır. Hepatit B viral nedenlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır [7]. Akut hepatit B olguları dışında özellikle inaktif hepatit B olgularının immunsupresyon sağlayan tedaviler sonucunda reaktivasyonu ile akut yetmezlik tablosu oluşabilmektedir [8]. Hepatit C nadir olarak akut karaciğer yetmezliğine neden olurken, hepatit E özellikle endemik bölgelerde gebelerdeki akut karaciğer yetmezliğinin önemli nedenlerindendir. Delta hepatitinde hem koinfeksiyonda hem de süperenfeksiyonda akut karaciğer yetmezliği riski artmaktayken, koinfeksiyonda risk daha yüksektir [7, 9, 10].

İlaçlara bağlı hepatotoksisite:

Etyolojide en sık karşılaşılan nedenlerden biri olan ilaç ve toksinlere bağlı hepatotoksisite;

en sık parasetamol, izoniazid, halotan, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, sulfonamidler ile görülmektedir [2]. Asetaminofen en yaygın karaciğer hasarına neden olan ilaçtır ve 7-10 gr/gün üzerindeki dozlar ile direkt karaciğer nekrozu gelişebilmektedir. İzoniazid, ketokonazol, disülfiram, valproik asit ve amiadaron gibi bazı ilaçlar tedavi bitiminden haftalar sonrasında dahi idyosenkrazik ilaç reaksiyonlarına yol açabilir [7].

Toksinlere bağlı hepatotoksisite:

Mantar zehirlenmesi, hidrokarbonlar, aflatoksin ve herbal ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilir [4].

Diğer nedenler:

Akut otoimmun hepatit, Wilson hastalığı, iskemik karaciğer hasarı (shock liver), Budd-Chiari sendromu, sepsis, gebeliğin yağlı karaciğeri, karaciğerin tümör infiltrasyonları, milyer tüberküloz akut karaciğer yetmezliğine neden olabilen diğer nedenler arasında sayılabilir [7, 11-15].

Klinik:

Akut karaciğer yetmezliği bir multiorgan yetersizliğidir [15]. Erken dönemde klinik bulgular nonspesifiktir (yorgunluk, halsizlik, letarji, anoreksi, bulantı-kusma, sağ üst kadran ağrısı, kaşıntı, sarılık, asit nedeniyle abdominal distansiyon) [15, 5].

Fizik muayene:

Hepatik ensefalopati akut karaciğer yetmezliğinin karakteristik bulgularından biridir. Davranış değişikliklerinden komaya kadar değişen bir spektrumda bulunabilir.

Derece 1: davranış değişiklikleri, ılımlı konfüzyon, konuşma bozukluğu, uyku düzensizliği.

Derece 2:letarji, orta konfüzyon

Derece 3: belirgin konfüzyon (stupor), tutarsız konuşma, uykuya eğilim ama uyaranla kalkma

Derece 4: koma, ağrılı uyarana yanıt yok.

Flapping tremor ise derece 1 de hafif şiddette olmasına rağmen, derece 2 ve 3 de tipik olup, derece 4 hepatik ensefalopatide ise bulunmamaktadır [10,16]. Beyin ödemi akut karaciğer yetmezliği olan olgularda en önde gelen ölüm nedenleri arasındadır ve intrakraniyal basınç artışına neden olmaktadır. Pupil değişiklikleri, sistemik hipertansiyon, bradikardi, solunumun baskılanması, paralizi, felç ve diğer beyin kökü refleksleri bulgular arasında sayılabilir [10, 15, 16]. Diğer fizik muayene bulguları: sarılık, herpes simpleks virusun neden olduğu olgularda veziküler cilt lezyonları, ateş, sağ üst kadran hassasiyeti ve hepatomegali, asit sayılabilir [10].

Laboratuvar bulguları:

Akut karaciğer yetmezliği olan olgularda tipik olarak görülebilen laboratuvar anormallikleri: uzamış Protrombin zamanı (PT), International normalized ratio (INR) $\geq$ 1.5, artmış aminotransferaz düzeyleri, artmış bilirubin düzeyi, trombositopeni (150.000/mm3) [10]. Serum aminotransferaz yüksekliğinin derecesi ve iyileşme hızı prognoz için bir gösterge değildir. Aminotransferazlarda gerilemeye rağmen bilirubin ve PT, INR değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir [7]. Anemi, artmış kreatinin ve kan üre azotu, amilaz ve lipaz artışı, hipoglisemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi, asidoz veya alkaloz, artmış amonyak düzeyi, artmış laktat dehidrogenaz düzeyi diğer laboratuvar bulguları arasında sayılabilir [10,16].

Klinik izlem, tedavi ve prognoz:

Akut karaciğer yetmezliği olan olguların erken dönemde tanınması ve gereken önlemlerin alınarak karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi önem taşımaktadır. Bu hastalar aktif karaciğer transplantasyonunun uygulandığı ve bu konuda uzman bir ekibin görev yaptığı merkezlerde izlenmelidir. Akut karaciğer yetmezliği gelişen olguların %40'ı spontan olarak iyileşebilirken, diğer olguların transplantasyon ihtiyacı olmaktadır. Bu hastaların hastalığın erken döneminde bu merkezlere transferi önemlidir, ilerleyen dönemde hepatik ensefalopati ve ciddi koagulopati nedeniyle transfer tehlikeli olabilir. Akut karaciğer yetmezliğinde N Asetil Sistein (NAC) tedavisini çıkarırsak, onyıllardır süren araştırmalara rağmen, tek bir tedavi yönteminin tüm akut karaciğer yetmezlikli hastalarda klinik gidişi iyileştirdiği gösterilememiştir, NAC sistemik dolaşım parametrelerini düzelterek etki göstermektedir ama bu etki tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Çok merkezli, randomize bir çalışmada asetominofene bağlı olmayan akut karaciğer yetmezliğinde hepatik komanın erken derecesindeki hastalarda transplantasyon yapılmadan sağ kalımın NAC alanlarda plasebo grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir [9, 17-19].

Hepatik ensefalopati önlemler, tedavi:

Hepatik ensefalopati akut karaciğer yetmezliği için tanımlayıcı olmasına rağmen mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. En çok kabul gören teori artmış amonyak üretimi sonucu geliştiğidir. Ensefalopatinin erken dönemlerinde barsak temizliğinin sağlanması amacıyla laktuloz oral veya rektal yoldan kullanılabilir, ancak abdominal distansiyona yol açarak transplant cerrahisini zorlaştırabilir. Yüksek derece (derece 3 ve 4) hepatik ensefalopatide ise endotrakeal entubasyon önerilmektedir. Hastalığın seyrinde gelişebilen felçler fenitoin ve benzodiazepin kullanılarak tedavi edilebilir. Yüksek derecede hepatik ensefalopatisi olan hastalarda deneyimli merkezler tarafından intrakraniyal basınç ölçümü uygulanabilir, ancak bu yöntem uygulanamıyorsa saatlik nörolojik muayene önerilmektedir. Intrakraniyal hipertansiyonun tedavisinde mannitol önerilir. Serebral ödem için yüksek risk taşıyan hastalarda profilaktik olarak hipertonik salin solüsyonu ile hipernatremi sağlanması önerilmektedir. Kısa etkili barbituratlar osmotik ajanlara refrakter intrakraniyal hipertansiyon olgularında önerilmektedir. Kortikosteroidler intrakraniyal basıncın kontrol altına alınmasında önerilmemektedir [9, 10, 20-27].

İnfeksiyon tedavi ve önlemler:

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar infeksiyon ve sepsis için artmış riske sahiptir. En sık solunum yolu, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonları görülmektedir. Periyodik olarak surveyans kültürleri önerilirken, antibiyotik tedavisi aktif enfeksiyonunun en erken belirtisinde veya klinik bozulmada (yüksek derece ensefalopatiye ilerleme veya SIRS kriterlerinin varlığı) hemen başlama önerilmektedir. Profilaktik antibiyoterapi ve antifungal kullanımı overall mortalitede iyileşme göstermemektedir ve bu nedenle tüm hastalarda önerilmemektedir [9, 10, 28-30].

Koagulopati tedavi, önlemler:

Artmış INR düzeyi akut karaciğer yetmezliği tanı kriterlerinden olmakla beraber kanama diyatezinin altında yatan nedenin büyük bir kısmı tanımlanamamıştır. Bu hastalarda koagulasyon faktörleri azalır ve trombosit sayısının $\leq$ 150.000/mm3'dır. Artmış INR düzeylerine rağmen bu hastalarda tromboelastografi sonuçları normaldir. Bu nedenle trombositopeni ve/veya uzamış protrombin zamanı için replasman tedavisi yalnızca kanama olması veya invaziv girişim öncesinde önerilmektedir [31, 32].

Kanama önlemler:

Akut karaciğer yetmezlikli hastalarda spontan kanamalar sık değildir ve klinik olarak ciddi kanamalar nadirdir. Yoğun bakım ünitelerinde gastrointestinal kanamayı önlemeye yönelik tedavilerin uygulanmasıyla karaciğer yetmezliği olan hastalarda da kanamalar daha az görülmektedir. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda gastrointestinal kanamanın önlenmesinde H2 reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri önerilmektedir [33, 34].

Hemodinami ve renal yetmezlik tedavi, önlemler:

Sıvı resüsitasyonu ve yeterli intravaskuler volümün sağlanması akut karaciğer yetmezlikli hastalarda önerilmektedir. Hastalığın seyrinde renal yetmezlik gelişir ve diyaliz endikasyonu ortaya çıkarsa devamlı olan uygulama tercih edilmelidir. Yeterli volüm sağlanmasına rağmen hipotansiyon devam ettiğinde sistemik vasopressör tedavi önerilmektedir. Vasopressör olarak da norepinefrin önerilmektedir. Akut karaciğer yetmezlikli bir hastada dolaşım desteğinin hedefi ortalama arteriyel basıncın ≥75 mm Hg ve serebral perfüzyon basıncının (ortalama arteriyel basınçtan intrakraniyal basınç çıkarılarak hesaplanmaktadır) 60-80 mmHg olmasıdır [9, 35, 36].

Transplantasyon:

Karaciğer transplantasyon kararı hastanın spontan hepatik iyileşme olasılığı gözönünde bulundurularak verilmelidir. Karaciğer transplantasyonundan fayda görecek hastaların doğru bir şekilde tanımlanması sadece optimal organ paylaşımı için değil, aynı zamanda hastanın ömür boyu immunsupresyon almasının da önüne geçmesini engellemek için gereklidir. Transplant sonrası 1 yıllık sağ kalım oranı %80'den fazla olarak bildirilmektedir [37]. Genel kural olarak ensefalopatinin derecesi arttıkça akut karaciğer yetmezliğinde beklenen spontan iyileşme şansı azalmaktadır [38]. Akut karaciğer yetmezliğine yol açan etyolojinin çok farklı olabilmesi nedeniyle hastaların transplantasyon sonrası sağ kalım oranı ve gelişebilecek komplikasyonları öngörmedeki zorluklar hangi hastanın transplantasyon olmadan iyileşebileceği tahminini zorlaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada karaciğer yetmezliğine yol açan nedenin klinik gidişi belirleyen en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [9, 39]. Spontan iyileşmeyi öngörmede çok sayıda prognostik model tanımlanmıştır. Ancak bunlardan herhangi biri tam anlamıyla başarılı değildir. Bu da bize karaciğer nakli sonrasındaki sağ kalımın multifaktöriyel olduğunu, etyolojiye göre değiştiğini, hastanın kabulündeki komanın derecesi, sağlıklı bir karaciğeri rejenere etme kapasitesi, ciddi ve sıklıkla beklenmeyen komplikasyonların yokluğuna göre değişebildiğini göstermektedir. Bu konuda en yaygın kullanılan prognostik sistem King College Hospital kriterleridir [9,38].

Asetaminofen toksisitesi dışı nedenlere bağlı olgular için:

1. Protrombin zamanı >100 sn (INR >6.5) olması (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın): veya, 2. Aşağıdaki değişkenlerden üçünün varlığı (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın):

a) <10 yaş ya da >40 yaş olmak

b) Etiyolojik nedenin non-A, non-B hepatitis; halotan hepatitis veya idyosinkratik ilaç reaksiyonu olması

c) Ensefalopati gelişmeden önceki sarılık süresinin 7 günden kısa olması

d) Protrombin zamanının >50 sn (INR > 3.5) olması

e) Serum bilirubin düzeyinin > 17.6 mg/dl (300 µmol/L) olması

Asetaminofen toksisitesine bağlı olgular için:

1. pH değerinin < 7.3 olması

veya,

2. Evre III veya IV ensefalopatiye sahip olgularda protrombin zamanının > 100 sn (INR >6.5) ve serum kreatinin düzeyinin > 3.4 mg/dl (300µmol/L) olması. Yapılan bir meta-analizde King College Hospital kriterlerinin sensitivitesi %68-69, spesifitesi %82-92 olarak tespit edilmiştir [40,41]. Yapılan bir meta-analizde King College Hospital kriterleri ve model for end stage liver failure (MELD) skorlamasının transplantasyon sonrası mortaliteyi tahmindeki etkileri değerlendirilmiş, King College Hospital kriterleri asetominofen ilişkili akut karaciğer yetmezliğinde MELD skorlamasına göre daha üstün bulunmuştur. Yine aynı analizde asetominofen dışı akut karaciğer yetmezliğinde MELD skorunun bir rolü olabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada ise önemli prognostik değişkenlerin günlük değerlendirilmesinin tanı koydurucu değeri standart King College Hospital kriterlerine göre daha üstün bulunmuştur. Sonuç olarak bu prognostik skorlama yöntemlerinden hiçbiri hastalığın heterojenitesi nedeniyle tüm hastalar için optimal bulunmamaktadır [42-45].

Karaciğer destek sistemleri:

Karaciğer destek sistemleri karaciğer fonksiyonları düzelene kadar ya da karaciğer trasplantasyonu yapılacak süreye kadar destek amacıyla kullanılan sistemlerdir. Karaciğer destek sistemleri non-biyolojik, biyolojik ve biyo-artifisiyel (hibrid) yöntemler olarak 3 gruba ayrılmaktadır. non-biyolojik karaciğer destek sistemleri daha çok kullanılmaktadır. Biyolojik olmayan sistemler başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır; sürekli renal replasman tedavileri (sürekli veno-venöz hemodiyaliz, sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon, sürekli yavaş ultrafiltrasyon, sürekli yüksek değişimli diyaliz, sürekli plazmafiltrasyon adsorbsiyon), plazmaferez ve plazma değişimleri, hemoperfüzyon, karaciğer replasman tedavisidir [4,7]. Karaciğer destek sistemleri ile ilgili olgu serilerinde yarar sağladığına dair sonuçlar mevcuttur, bazı sistemler için ise yarar sağladığına dair kanıt olmamasına rağmen klinik kullanım devam etmektedir, hastalığın heterojenitesi, nadir görülmesi, ciddiyeti ve çalışmaların pahalı olması sonucunda bu sistemler ile ilgili randomize klinik çalışma yapmayı güçleştirmektedir. [9, 46].

Sonuç olarak; akut karaciğer yetmezliği olan hastaların erken tanınması ve karaciğer transplantasyonunun yapılabildiği bu konuda uzman merkezlere yönlendirilmesi, mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tedavi edilmesini sağlayabilir. Karaciğer destek sistemleri konusunda gelişme sağlanmasına ihtiyaç vardır, karaciğer destek sistemleri akut karaciğer yetmezliği olan hastalara spontan iyileşme için zaman sağlamakta aynı zamanda organ ihtiyacı olan hastalar ile transplantasyon arasındaki köprü görevi görebilmektedir.

Kaynaklar

1. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. Liver Transpl 2005;11: 594-605.

2. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology 2008;47: 1401.

3. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North Am 1993;22: 257.

4. Topaloğlu S, Yankol Y, Küçükkartallar T, ve ark. Karaciğer yetmezliği tedavisinde non-biyolojik destek sistemlerinin yeri. Yoğun Bakım Derg 2010;1:14-20.

5. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis 2008;28:142.

6. Kayaalp C, Eran V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. Turk J Gastroenterol 2014;25:35-40.

7. Bayram Y, Türkay C. Akut karaciğer yetmezliği. Güncel Gastroenteroloji 2010;14(3).138-144.

8. Aydın M, Aygen B, Mıstık R, ve ark. Fulminan hepatit B tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Derg 2013;26(1):2-11.

9. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf (Assessed on 18.05.2016)

10. http://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis. (Assessed on 18.05.2016)

11. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. Semin Liver Dis 1996;16: 343-348.

12. Godwin JE, Coleman AA, Sahn SA. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. Chest 1991;99: 752-754.

13. Asada Y, Hayashi T, Sumiyoshi A, Aburaya M, Shishime E. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. Hum Pathol 1991 ;22: 92-94.

14. Hussain W, Mulimer D, Harrison R, Hubschcr S, Neuberger J. Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis. Gut 1995;36: 792-794.

15. Özdemir S, Akın P. Fulminan karaciğer yetersizliği: etyolojik, klinik ve prognostik özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003;34(1):58-66.

16. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. J Clin Gastroenterol 2001;33:191.

17.http://istanbultip.istanbul.edu.tr/ogrenci/wpcontent/uploads/attachments/012_akut.karaciger.yetersizligi.tan%C4%B1.ve.tedavi.yaklasimlari.pdf (Assessed on 18.05.2016)

18. Lee WM. Acute liver failure. N Engl Med 1993;329:1862.

19. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-864.

20. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997; 337:473.

21. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology 2004; 39:464.

22. Alba L, Hay JE, Lee WM. Lactulose therapy in acute liver failure. J Hepatol 2002;36:33A.

23. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology 2004; 39:464.

24. Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. Lancet 1999; 354:1164.

25. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. Gastroenterology 2004; 127:1338.

26. Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, et al. Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. Gut 1980; 21:866.

27. Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. Dig Dis Sci 1991; 36:1223.

28. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. Lancet 1997; 349:1081.

29. Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. Hepatology 1993; 17:196.

30. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:1942.

31. Schiodt FV, Balko J, Schilsky MC, Harrison EH, Thornton A, Lee WM and the ALFSG. Thrombopoietin in acute liver failure. Hepatology 2003;37:558-561.

32. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. J Hepatol 2012;56:129–136.

33. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. Hepatology 1986;6:79-86.

34. Macdougall BR, Bailey RJ, Williams R. H2-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. Lancet 1977;1:617-619.

35. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:542-553.

36. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. Gut 1981;22:585-591.

37. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:257.

38. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439.

39. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137: 947-954.

40. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. Crit Care Med

2003;31:299-305.

41. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. J Hepatol 2010;53:492-499.

42. Cholongitas E, Theocharidou E, Vasianopoulou P, et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl 2012;18:405–412.

43. McPhail MJ, Farne H, Senvar N et al. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:516-525.

44. Kumar R, Shalimar Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. Gut 2012;61:1068–1075.

45. Bernal W, Wang Y, Maggs J, et al. Personalised transplantation decisionmaking in acute liver failure; development and validation of a novel dynamic outcome prediction method for paracetamol-induced disease. J Hepatol 2014;60:S18.

46. William Bernal, William M. Lee, Julia Wendon, et al. Acute liver failure: A curable disease by 2024 ? Journal of Hepatology 2015; vol. 62: 112–120.

HCV'nin Değişen Epidemiyolojisi

Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Kayseri

Hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açan en önemli nedenlerden biridir. HCV ile enfekte kişilerde %80'e varan oranlarda kronik enfeksiyon gelişmektedir. Yaş, hastalığın süresi, HCV genotipi, karaciğerin durumu ve diğer hepatit virusları ile koenfeksiyon gibi etkenler kronik enfeksiyon gelişmesinde rol oynamaktadır [1].

HCV'nin temel bulaş yolu parenteraldir. Kan ve kan ürünlerinde tarama uygulamasının başlamasından sonra intravenöz uyuşturucu kullanımı temel parenteral bulaş yolu haline gelmiştir. HCV enfeksiyonlarının temel risk faktörleri arasında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, hemodyaliz, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi girişim öyküsü, kontamine iğne batması ve HCV pozitif olgulardan yapılan organ nakilleri sayılabilir. Yine de olguların bir bölümünde bulaş yolu bilinmemektedir [2].

Dünyada 15 yaş üstü kişide anti-HCV prevalansı %2 (%1.7-2.3); tüm yaş gruplarında anti-HCV prevalansı %1.6 (%1.3-2.1) olduğu tahmin edilmektedir [3]. Dünyada 75 milyon erişkinde viremik olgu prevalansı %1.4; tüm yaş gruplarında 80 milyon kişide viremik olgu prevalansı %1.1 olarak bulunmuştur [3]. Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %1 olarak bulunmuştur [4]. Ülkemizde Tigen ve ark. [5] 2004-2011 yılları arasında kan donörlerinde anti-HCV pozitifliğini araştırmışlar ve 8 yıllık sürede anti-HCV pozitifliğini %0.38 olarak bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar yıllar geçtikçe kam donörlerinde anti-HCV pozitiflik oranında azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları karşılaştırılarak incelendiğinde, virüs genomunda gözlenen DNA ya da protein dizisi benzerlikleri esas alınarak, bunları grup ve altgrup olarak sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma daha sonra genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Günümüzde kabul edilen sınıflandırmaya göre, genotipler rakamla [1,2,3,..] alttipler ise küçük harflerle ifade edilmektedir [2]. Buna göre HCV'nin yedi genotipi 67 alttipi olduğu belirlenmiştir [6]. Bazı HCV genotipleri [1,2,3] tüm dünyada yaygın görülürken, bazıları (4,5,6) sınırlı coğrafi bölgelerde görülmektedir (7). HCV genotip 7 enfeksiyonu Kanada 'da Orta Afrika göçmeninden izole edilmiştir [6].

Global olarak HCV genotipleri değerlendirildiğinde, HCV genotip 1 en baskın HCV genotipidir ve tüm HCV enfeksiyonlarınının %46'sında genotip 1 saptanmıştır. Genotip 3 %30.1, genotip 2,4, 6 %22.8; genotip 5 <%1 oranında bulunduğu belirtilmektedir [8]. Sadece genotip 1b tüm enfeksiyonların %22'sinden sorumludur (3). Kuzey ve Latin Amerika, Avustralya ve Avrupa'da hakim genotip 1 iken, Asya'daki bütün enfeksiyonların %40'ı genotip 3 ile oluşmaktadır. Kuzey Afrika ve Ortadoğu'da genotip 4 (%71) hakimdir, Güney Afrika'da genotip 5 daha sık görülmektedir . Güney Doğu Asya ülkelerinden Laos ve Vietnam'da ise genotip 6 baskındır (3). Son yıllarda Avrupa kaynaklı çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2c'de azalma saptanırken; genotip 1a, 3a ve 4a'da artış gözlenmektedir [8].

Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda global yaygın genotiple uyumlu olarak, genotip 1 en sık görülen tip olarak saptanmıştır. Türkiye'de HCV genotiplerini belirlemeye yönelik çalışmalarda, genotip 1'in görülme yüzdeleri bölgelere bağlı olarak %60-100 aralığında bildirilmiştir [9,10]. Ülkemizde genel olarak genotip 2,3,4 düşük sıklıkta bildirilmektedir. Ancak özellikle genotip 2,3 ve 4 son yıllarda bazı bölgelerde artan yayılım göstermektedir.

Nevşehir'de yapılan bir çalışmada genotip 1 %45.1; 1b %37; genotip 2 %14.5; genotip 3 %1.2;

genotip 4 %0.6 oranında bulunmuştur [11]. Ülkemizde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında belirtilen çalışmada genotip 2 oranı yüksek bulunmaktadır. Ancak ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda genotip 2 oranlarının yükseldiği göze çarpmaktadır [12-14].

Genotip 3 diğer yörelerde %0-11 arasında görülürken, Maraş bölgesinde %40 oranında bulunmuştur [15]. Maraş bölgesinde yapılan başka bir çalışmada 2014 yılında %51.7 oranında genotip 1; %46 oranında genotip 3; %1.3 oranında genotip 2; % 1 oranında genotip 4 pozitif bulunmuştur [16]. Aynı çalışmada 65 hastada ilaç kullanımı tespit edilmiş olup, bu hastaların 61(%93.8)'inde genotip 3 bulunmuştur.

Adana'da yapılan bir çalışmada genotip 1 %78.3, genotip 2 %6.2; genotip 3 %14.6; genotip 4 %0.8 oranında bulunmuştur [12]. Aynı çalışmada genotip 2 veya 3'e sahip hastaların %89.6'sında intravenöz ilaç bağımlılığı olduğu belirtilmektedir.

HCV genotip 4 sıklığı ülkemizde yapılan çalışmalarda %0.6-35.6 aralığında bildirilmiştir. Kayseri bölgesinden yapılan iki ayrı çalışmada genotip 4 görülme oranları %32 ve %35.6 olarak bildirilmiştir [17,18]. Kayseri bölgesinde izole edilen genotip 4 izolatlarının moleküler epidemiyolojisi incelenmiş olup genotip 4d alttipi olduğu belirlenmiştir [19,20]. Her iki çalışmada da genotip 4d izolatlarının ayrı bir küme oluşturduğu belirtilmektedir. Cicozzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [21], Kayseri'de izole edilen genotip 4d izolatları ve Avrupa'da farklı ülkelerden izole edilen genotip 4d izolatları ile birlikte Bayesian analizi yapılmış olup; Kayseri izolatlarının Avrupa'daki izolatlardan ayrı bir küme oluşturduğu ve genotip 4d izolatlarının Kayseri'ye 1967 yılında girdiği belirtilmektedir. Kayseri'de genotip 4 izolatları ile yapılan çalışmalarda genotip 4 bulaşının güvenli olmayan tıbbi girişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir [19,20].

Gaziantep'te yapılan bir çalışmada ülkemizde ilk defa genotip 5, Suriyeli hastalardan izole edilmiş olup, oran %0.58 olarak bulunmuştur [22].

Son yıllarda rekombinant HCV kökenleri de tanımlanmaktadır. İlk kez St. Petersburg'da intravenöz uyuşturucu kullananlarda tanımlanan ve giderek yayılmakta olan 1b/2k'nın yanı sıra Avrupa'da 2/5, Filipinler'de 2b/1b ve Vietnam'da 2i/6h rekombinant kökenleri bildirilmiştir. Son zamanlarda ülkemizde yapılan çalışmalarda rekombinantlar suşlar bildirilmektedir [23]. Bu tür kökenler genotiplemede ve genotiplere bağlı klinik kararlarda sorunlara neden olabilir.

Kaynaklar

1- Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. Virol J 2012;9:57.

2-Abacıoğlu YH, Öktem MA. Hepatit C virüsü. In:Us DA, Ergünay K(eds) Moleküler ve Klinik Tanısal Viroloji. 2012, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, s.335-371.

3-Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virüs infection. Journal of Hepatology 2014 ;61:s45-S57.

4-Tozun N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoğlu S. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection 2015;21:1020-26.

5- Tigen ET, Doğru A, Karadağ FY. Hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virüs prevalences among first time blood donors in İstanbul, Turkey. Transfusion and Apheresis Science 2015;53:176-179.

6-Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014;59(1):318-27.

7-Külah C. Hepatit C genotipleme. In: Altındiş M, Tabak F (eds) Hepatit Mikrobiyolojisi. 2015, Ekspress Basımevi, İstanbul, s.183-192.

8-Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virüs genotypes. Hepatology 2015;61:177-87.

9-Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. J Viral Hepat 1995;2(6):297-301.

10-Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı. Viral Hepatit Derg 2000;6.83):164-7.

11-Borcak D, Çağır Ü, Yalçıner A. Nevşehir ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi. Ankem Derg 2015; 29(1):36-40.

12-Kuşcu F, Kömür S, İnal AŞ, et al. Changing epidemiology of chronic hepatitis C in Adana. Viral Hepatitis Journal 2014; 20(1);15-18.

13-Karslıgil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5' UTR nucleotide changes in hepatitis C virus. Balkan Med J;2011;2883).232-6.

14-Öztürk AB, Doğan ÜB, Akçaer Öztürk N, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. Turk J Med Sci 2014;44 (4):661-5.

15-Kirişci Ö, Çalışkan A, Koçtürk SA, Erdoğmuş P, Gül M. Kahramanmaraş ili hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi. Viral Hepatit Dergisi 2013;19(2):67-70.

16-Çalışkan A, Kirişçi Ö, Özkaya E, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in Hepatitis C virus carriers in the Province of Kahramanmaraş, Turkey. Hepat Mon 2015;15(4):e25142.

17-Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Derg 2011;33:99102.

18-Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012;42(1);21-26.

19-Kayman T, Polat C, Ergör G, Abacıoğlu YH. Characterizaton of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey. Turk J Med Sci 2015;45:547-552.

20-Gökahmetoğlu S, Polat C, Atalay MA, Can Sezgin G, Ergör G, Aygen B, Gürsoy Ş, Abacıoğlu H. Kayseri bölgesinde saptanan HCV genotip 4 izolatlarının moleküler epidemiyolojisi. 1. Ulusal viroloji Günleri ve Kursu, 25-28 Şubat 2016, Ankara, sözlü bildiri, s:166.

21- Ciccozzi M, Zehender G, Polat C, et al. Phylogenetic analysis of HCV-4d in Turkey: The curious case of Kayseri province. J Med Virol 2014;86:454-460.

22-Yıldırım MS, Yayla B, Cirit OS. Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi HCV genotip verileri: Türkiye'de ilk genotip 5 tespiti mi? 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013; Antalya PS:432.

23-Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, Korkmazgil BG, Öztürk ŞB, Ömürlü İK. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda hepatit C virüsü genotiplerinin dağılımı. Meandros Med Dent J 2015;16:108-13.

Güncel Tedavi Önerileri ve Mevcut Durum (SUT)

Prof. Dr. Sıla AKHAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Tedavi 1993-2011 arasında pegile interferon ve ribavirin ile yapılan immun cevabı düzeltmeye yönelik iken; 2011'de telaprevir ve boseprevirin tedaviye girmesi ile virus yaşam siklusundaki enzimleri bozmaya yönelik bir hale gelmiştir. HCV tek zincirli RNA virusu olup, NS3/4A proteaz enzimi HCV RNA'yı 4 ayrı yerden ayırır. Eğer bu enzim inhibe edilirse translasyonu yapılmış virus ayrılamaz ve replikasyonu engellenmiş olur. Diğer genotiplerde bağlanma yerleri değişken olduğu için sadece genotip 1'de etkilidir. İkinci hedef NS5A proteinidir. Benzersiz bir protein olan NS5A'nın enzimatik aktivitesi yoktur ama replikasyon için şarttır. İnhibe edilmesi ile endoplazmik retikulumdan yağ damlacıklarına geçer. Böylelikle virusun hem sentezi, hem birleşmesi, hem de sekresyonu engellenmiş olur. Üçünü hedef ise Yeni viral RNA'ların oluşumundan sorumluNS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz olup, iki grup: nükleosid/nükleotit inhibitörleri ve non-nükleotid inhibitörlerinden oluşur. Nükleotid inhibitörleri erken zincir sonlandırıcı olarak non-nükleotid inhibitörleri ise polimeraz enzimine bağlanıp protein yapılanmasında değişiklik yaparak etki gösterir.

Anti-HCV pozitif saptanan hastada HCV RNA sayısı (>50 İÜ/mL) tedavi gerekliliğini belirleyen ana faktördür. Karaciğer enzimlerinin normal sınırlarda ya da yüksek olması tedavi kararında belirleyici değildir. Karaciğer hasarının düzeyini gösteren karaciğer biyopsisidir. Albümin/globulin oranın ters dönmesi, trombosit düşüklüğü, AST'nin ALT'den daha yüksek olması kronikleşmenin ipuçlarıdır.

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr: Telaprevir,Boseprevir, Asunaprevir, Grazoprevir, Simeprevir, Paritaprevir

NS5A inhibitörleri

-asvir: Daklatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir

NS5B polimeraz inhibitörleri

-buvir

Nükleosid analogları: Sofosbuvir

Non-nükleosid analogları: Dasabuvir, Beklabuvir

Şu an için dünyada kullanılan kombinasyonlar:

1. Sofosbuvir+Ledipasvir
2. Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir
3. Daklatasvir+Asunaprevir
4. Elbasvir+Grazoprevir

Sağlık Uygulama Tebliği'nde yer almasını beklediğimiz ilaçlar 4 grupta yer almaktadır.

Hepatit C'de Yeni Tedavilerle Türkiye Deneyimi

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Kronik hepatit C tedavisinde son yıllarda büyük bir değişim ve gelişme yaşanmıştır. Önce 2011 yılında ilk proteaz inhibitörleri olan bocepravir ve telapravir, FDA tarafından interferon ve ribavirinle birlikte kullanım için onay almış, hızla üçlü tedavi rejimi ülkemiz dahil tüm dünyada kullanıma girmiştir. Çok geçmeden 2013 yılında simepravir, sofosbuvir önce interferon ve/veya ribavirinle kombinasyon olarak kısaltılmış tedavide onay almışlardır. Ekim 2014'te sofosbuvir/ledipasvir, Kasım 2014'te simepravir + sofosbuvir kombinasyonu genotip 1 hastalar için doğrudan etkili antiviral ajanlar (DAA) olarak onay almışlardır. Kasım 2014'te ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; dasabuvir kombinasyonu, HCV/HIV ko-infeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda ve kompanse sirozlularda kullanım için onaylanmıştır. Birçok klinik çalışmalar sonucu peş peşe diğer DAA'ların onayı gelmiştir; genotip 4 için ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (+ribavirin), genotip 3 için daclatasvir- sofosbuvir kombinasyonu, 2016 Ocak ayında elbasvir+ grazoprevir kombinasyonu onaylanmıştır [(1)]. Bu süreç içerisinde gelen geri bildirimlere göre de yan etki, süre, birlikte kullanılabilecek ilaçlar ilgili ek uyarılar yapılmaya başlanmıştır. Uzak Doğu'da kullanılan asunaprevir ve daclatasvir de dahil olarak DAA'lar rehberlerde yerini almıştır ve sürekli güncelleme de yapılmaktadır [(2-5)].

Türkiye'de durum

Henüz doğrudan etkili yeni antiviraller, Sağlık Uygulama Tebliğinde geri ödeme listesinde yer almamıştır. Bazı ilaçların ise ruhsatı alınmıştır; Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ve Daclatasvir, çok yeni olarak da Asunaprevir. Hastalar bu ilaçlara ancak reçete yazılıp onaylandıktan sonra parasını ödeyerek erişebilmektedir.

İlaçların geri ödemesinin henüz olmaması, mevcut ilaçların maliyet sorunu nedeni ile yeni tedavilerle genel bir deneyimden bu aşamada söz etmek mümkün değildir. Ancak Faz III ve diğer çalışmalara, insani amaçlı erken erişim programlarına alınan ve az sayıda kendi olanakları ile ilaci sağlayabilen hastaların izlemi ile elde edilen sonuçlar mevcuttur. Bu yazıda, yukarıdaki programlardan biri ile elde edilen sonuçlardan ulaşılabilenler sunulmaya çalışılmıştır.

Daclatasvir + Asunaprevir kombinasyonu: Ekim 2014'te erken erişim programı çerçevesinde seçilen genotip 1b'li 65 hastadan 62'si 24 hafta tedavi almış, üçü tedaviyi reddetmiş, üçü çeşitli nedenlerle (iki ölüm ve genotip 2) tedavi dışı kalmış, 59'u Eylül 2015'te tedaviyi tamamlamıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 57,6±12,5 olup, 35 (%59,4)'inde siroz mevcuttur, 10 (%16,9)'u naif hastadır. Tedavi deneyimli 49 hastanın 41'i daha önce pegile interferon +ribavirin, 8'i pegileinterferon+ribavirin+ birinci kuşak proteaz inhibitörlü tedavi almıştır. Bu hastaların hepsi ya yanıtsız ya relaps ya da interferon açısından uygun değildi. Hastaların %44,1'inde HCV RNA<800000 IU/mL, diğerlerinde ≥800.000 IU/mL olarak bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında ko-morbid koşullar (diabet, kronik böbrek yetmezliği ve diğer) mevcuttur. On ikinci hafta sonunda %96'sında (%88'i; 4 hafta sonunda) HCV-RNA negatifleşmiş ve %93,2'sinde kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilmiştir. Naif hastalarda tedavi

başarısı sirotikler dahil %100 bulunmuştur. Sirotik ve nonsirotikler arasında KVY açısından fark bulunmamıştır. Viral yükü daha düşük, <65 yaş altı ve daha önce tedavi deneyimli olup relaps olan hastalarda başarı biraz daha yüksek olmuştur. Hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki ya da ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir [6].

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir; Genotip 1 farklı hasta gruplarında kullanılmıştır. Verisi sunulan 55 hastanın 15'i sirotik, 29'u naif hasta grubundadır. On hasta ek olarak ribavirin de almıştır. Bu hastalarda tedavi başarısızlığı henüz gözlenmemiş, hastaların izlemi sürmektedir [7]. Bu tedavi ayrıca bireysel olanaklarla ilacı temin edebilen, bir kısmı yurt dışı kökenli, çoğu tedavi deneyimli, yaklaşık yarısında siroz bulunan hastalara da uygulanmıştır. Hastaların hepsinde hızlı virolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir [8]. Genotipi 1b ve 1a olan diyaliz hastalarında yapılan uluslararası bir çalışmaya da ülkemizden 85 hastanın dahil edildiği öğrenilmiştir. Beş yıllık bir süreci kapsayan ve ribavirinli ya da ribavirinsiz genotip 1 hastalarının dahil edildiği TOPAZ çalışması henüz devam etmektedir [9]. İlk veriler tüm hastalarda kalıcı viral yanıtın oluştuğunu göstermektedir (AbbVie firması ürün yöneticisi ile kişisel görüşme).

Elbasvir/Graziprevir: Uluslararası çalışmaya alınan toplam 255 hastanın 20'sine Türkiye'den çeşitli bölgelerden hastalar dahil edilmiştir [10]. Bu 20 hastanın 19'u genotip 1 olup, biri genotip 4'tür. Hastaların 14'ü tedavi naif, 8'i sirotikdir. Yirmi hastanın 12'si elbasvir/graziprevir ve 8'i sofosbuvir + pegileinterferon + ribavirin tedavisi için randomize edilmiştir. Elbasvir/graziprevir 12 hafta kullanılmış, bir hasta hariç hepsinde kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Kalan bir hasta interferon yan etkisine bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Bu çalışmanın genel sonucunda elbasvir/graziprevir kombinasyonunun, sofosbuvir+ interferon+ ribavirin kombinasyonuna göre etkinliğinin sirotik hastalar, viral yükü yüksek olan hastalar dahil yüksek olduğu, yan etkisinin de daha az olup güvenli profile sahip olduğu bildirilmiştir [10].

Sofosbuvir/Ledipasvir: İnsani amaçlı erken erişim programı çerçevesinde çoğunluğu sirotik 200 hastada kullanılmış ama tüm verilerin henüz analiz edilmediği bildirilmiştir. Kişisel görüşmelerle elde edilen sonuçlara göre; sirotik ve daha önce iki kez pegile interferon –ribavirin tedavisi ile relaps ve üçlü tedavi rejimine yanıtsız olan, MELD skoru 16 olan bir hastada LDV-SOF + RBV 600 mg/gün tedavisi ile KVY elde edilmiş, yan etki gözlenmemiştir. Başka bir merkezde toplam 15 hastanın (2'si fibroz 3, diğerleri siroz) 14'ünde (biri 4. haftada HCV RNA negatif ama ex) HCV RNA(-) tespit edilmiştir [7]

Bu arada ledipasvir/sofosbuvir (muadil) kullanan hastalar da bulunmakta olup, ilk verilerde erken virolojik yanıt elde edilmiş, izlemlerinin sürdüğü öğrenilmiştir.

Sonuç olarak; kronik hepatit C tedavisinde tüm uluslararası rehberlerde önerilen ilaçlar halen ülkemizde geri ödeme kapsamına alınmamıştır. Bununla birlikte gerek erken erişim programları, gerek faz çalışmaları, gerekse bireysel erişimle önemli sayıda hasta grubunun bu tedavileri aldığı, sonuçların da başarılı olduğu görülmektedir. Gerçek yaşam verilerin paylaşılması, irdelenmesi ülkemizde kronik hepatit C tedavisinde hazırlanacak rehberlere yön verecektir.

Teşekkür

Verilerini ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Seyfettin Köklü, Prof. Dr. Bilgehan Aygen, Prof. Dr. Reşit Mıstık, Dr. Ayşe Yavuz, Dr. Ercan Yenilmez, Bristol Myers Squibb firmasından Dr. Fahrettin Albayrak ve AbbVie firmasından Berna Ferman'a teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1- http://www.fda.gov/Drugs/default.htm

2- Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.World Health Organization 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1 Erişim; 25 Mayıs 2016.

3- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. Hepatology. 2015; 62(3): 932-54.

4- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63:199–236.

5- Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, İbrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. Hepatol Int published on line. 29 Apr 2016. http://apasl.info/apasl-hcv-guideline-treatment-2016.pdf. Erişim 20 Mayıs 2016.

6- Köklü et al. Daclatasvir plus Asunaprevir in difficult to treat HCV Gt1b population, EAP Turkey Experience. Poster No:10840. February 21;APASL 2016, Tokyo-Japan.

7- Dr. Seyfettin Köklü. Hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviraller: Türkiye'de varolan uygulamalarda karşılaşılan sonuçlar. Sunum. HEBİBA 2016 Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2016, Antalya.

8- Çakaloğlu Y. G1b kronik C hepatiti tedavisi «Viekirax/Exviera» Gerçek Hayat Verileri. Sunum. Klimik Hepatölye III: Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Tedavisinde Yeni Antiviraller (4-6 ARALIK 2015, İSTANBUL. http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2015/12/Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir-%E2%80%93-Dasabuvir-Deneyimi-Y%C4%B1lmaz-%C3%87AKALO%C4%9ELU.pdf. Erişim 20 Mayıs 2016

9- EASL C-EDGE H2H SVR12 Final _Oral_Presentation_15Apr 2016, Spain

10- Sperl I, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, et al. Efficacy and safety of Elbasvir/Grazoprevir versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin(PR) in treatment-naïve and prior PR treatment failure subjects with chronic HCV GT1 or 4 infection. ILC 2016, Barcelona

Zor Konakta Tedavi : Sirotik Hastalarda Tedavi

Doç. Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

Hepatit B Virusu

Hepatit B virusu (HBV), dünya nüfusunun üçte birini infekte etmiş ve bu kişilerin önemli kısmında karaciğer sirozu ve kanserine yol açan bir infeksiyon hastalığıdır. HBV infeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir bir grup hastada hastalık kronikleşmektedir. Kronik hepatit B (KHB)'de hastalığın progresyonuyla karaciğer sirozu gelişebilmektedir.

Kompanse karaciğer sirozlu hastalarda amaç, hastanın dekompanse olmasını önlemek, dekompanse sirozlularda ise karaciğertransplantasyonunu olabildiğince geciktirmek ve önlemektir.

Hepatit B virusu (HBV)'na bağlı kompanse sirozlu hastalardasepsis ve dekompansasyon riski nedeniyle interferon (IFN)tedavisi yeğlenmez; verilecekse de yakın izlem altında verilmelidir [(1)].

Oral antiviraller olarak ilk seçenekler yüksek potensliilaçlar olan entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF)'dir. Bu ikiilacın sağlanamadığı durumlarda lamivudin (LAM) de verilebilir.

Bu hastalarda 24 ve 48. haftalarda HBV DNA düzeyinebakılmalıdır. Hastaların izlemi HBV DNA düzeyini 10-15 İU/ml'ye değin saptayabilen cihazlarla yapılmalıdır [(2)].

Dekompanse sirozu olan tüm kronik hepatit B (KHB)hastaları, HBV DNA, HBeAg ve alanin aminotransferaz(ALT) düzeylerine bakılmaksızın tedavi yönünden değerlendirilmelidir[(3)]. Ancak aktif HBV replikasyonu (HBV DNAdüzeyi >2000 İU/ml, HBe antijenemisi) olan dekompansesirozlu hastalardaki tedavi daha başarılıdır. Dekompansesirozu olan hastaların tedavisinde de yüksek potensli antiviralleryeğlenir. Düşük dozlarda bile hepatit alevlenmelerineve infeksiyoz komplikasyonlara neden olabileceğinden,dekompanse sirozlu hastalarda IFN kullanılmamalıdır. Dekompanse sirozu olan KHB hastalarında ölümlerin çoğunun tedavinin ilk 6 ayında meydana geldiği ve tedavi öncesindeki bilirubin, kreatinin ve HBV DNA düzeylerininartmış olmasının yüksek risk faktörleri olduğu saptanmıştır.HBV replikasyonunun erken baskılanmasıyla olumlu sonuçlaralınması mümkündür [(3)].

Hepatit C Virusu

Günümüzde kronik HCV infeksiyonunda yeni direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlar, yüksek etkinlikleri, düşük direnç geliştirmeleri, tüm genotiplere etkili olmaları, oral yolla ve az sayıda alınmaları, kısa süre kullanılmaları, iyi tolere edilmeleri, ilaç etkileşimlerinin az olması ve eşlik eden farklı durumlarda kullanılabilmeleri, adeta devrim niteliğinde bir tablo ortaya koymaktadır. Ancak hastalarda karaciğer hastalığının ilerlemesiyle siroz gelişebilmektedir [(4)].

HCV infeksiyonu tedavisiyle ilgili en güncel yaklaşımlar, European Association for the Study of Liver (EASL) ve American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)/Infectious Disease Society of America (IDSA) kılavuzlarında yer almaktadır (5, 6). Bu iki kılavuzdaki farklı HCV genotiplerine bağlı infeksiyonlar için önerilen rejimler Tablo 1-4'te özetlenmiştir.

Tablo 1. HCV Genotip 1 İnfeksiyonu Olan Tedavi Naif Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/ SOF†	OBV/PTV-RTV + DSV	SOF + SMV
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta (+RBV)	12 hafta (±RBV)†
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	12 hafta	24 hafta(+RBV)	24 hafta (±RBV)†
Genotip 1b - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta (±RBV)
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	12 hafta	12 hafta	24 hafta (±RBV)

Kaynak 5 ve 6'dan uyarlanmıştır. †Q80K mutasyonu yoksa yeğlenmelidir. LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, SMV: Simeprevir, RBV: Ribavirin.

Tablo 2. Hepatit C Virusu Genotip 1 İnfeksiyonu Olan PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/ SOF	OBV/PTV-RTV + DSV	SOF + SMV
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta (+ RBV)	12 hafta
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+ RBV)	24 hafta (+ RBV)	24 hafta (±RBV)†
Genotip 1b- Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+RBV)	12 hafta	24 hafta (±RBV)

*Kaynak 5 ve 6'dan uyarlanmıştır. †Q80K mutasyonu yoksa yeğlenmelidir. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, SMV: Simeprevir.

Tablo 3. HCV Genotip 1 İnfeksiyonu Olan Proteaz İnhibitörü Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/ SOF
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+RBV)
Genotip 1b - Sirotik Olmayan	12 hafta
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+RBV)

*Kaynak 5 ve 6'dan uyarlanmıştır. LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin.

Tablo 4. HCV Genotip 1 veya 4 İnfeksiyonu Olan Kompanse Sirotik Tedavi Naif veya PegIFN +RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	HCV Genotip		
	1a	**1b**	**4**
SOF + PegIFN/RBV	12 hafta		12 hafta
SMV + PegIFN/RBV	12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/"null")		12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/ "null")
LDV/SOF	24 hafta 12 hafta (+RBV) 24 hafta (+RBV) (negatif göstergeler varsa)		24 hafta 12 hafta (+ RBV) 24 hafta (+ RBV) (negatif göstergeler varsa)
OBV/PTV-RTV + DSV	24 hafta (+RBV)	12 hafta (+RBV)	Önerilmiyor
OBV/PTV-RTV	Önerilmiyor		24 hafta (+ RBV)
SOF + SMV	12 hafta (+RBV) 24 hafta		12 hafta (+ RBV) 24 hafta
SOF + DCV	12 hafta (+RBV) 24 hafta		12 hafta (+ RBV) 24 hafta

*Kaynak 5 ve 6'dan uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, SMV: Simeprevir, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, DCV: Daklatasvir.

HCV Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonunda Tedavi

Bugüne kadar 24 haftalık Peg-IFN + RBV, HCV genotip 2 ve 3 infeksiyonu için standard tedavi olagelmiştir. Güncellenen AASLD/IDSA kılavuzlarında belirtilen yeni tedavilerle tedavi süreleri kısalmış, yanıt oranları da artmıştır [5]. Bu kılavuzda önerilen rejimler Tablo 5'teözetlenmiştir.

Tablo 5. HCV Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonu Olan Kompanse Sirotik Tedavi Naif veya PegIFN +RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	SOF + PegIFN/RBV	SOF+ RBV	SOF + DCV
Genotip 2	12 hafta	16-20 hafta	12 hafta
Genotip 3	12 hafta	Önerilmiyor	24 hafta (+RBV)

*Kaynak 5 ve 6'dan uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, DCV: Daklatasvir.

Sirotik hastaların yönetimi zor olabildiğinden özellikle Child-Pugh sınıf B'li hastaların deneyimli merkezlerce tedavisi önerilir. Dekompanse sirozlu hastaların yönetimi karaciğer nakli yapılabilecek ileri merkezlerce yapılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. Int J Hepatol. 2011; 2011: 918017.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57(1): 167-85.

3. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, et al.Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral HepatitÇalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi. 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.

4. Mıstık R, Aydın M, Aksoy, et al.Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi. 2014; 27(Özel Sayı 1): 48-68.

5. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015; 62(3): 932-54.

Kronik Böbrek Hastalarında Hepatit B ve C Tedavisi

Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Kronik Böbrek Hastalarında Hepatit B ve C Tedavisi

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) glomerüler filtrasyon hızında (GFH), geri dönüşümsüz azalmadır. Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir. KBH, GFH'ye göre 5 evreye ayrılır. Evre 1, GFH'ın iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH' nın bulunması (60-89 mL/dk/1.73 m2) durumudur. Evre III de GFH 'ında orta derecede azalma (59-30 mL/dk/1.73 m2'), Evre IV de ise ciddi GFH azalması (29-15 mL/dk/1.73 m2) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk/1.73 m2 nın altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir.

HBV ve Kronik Böbrek Hastalığı

HBV ile ilişkili membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit, mezenşiyal proliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerulosklerozu, poliarteritis nodoza gibi nefropati tabloları görülebildiği gibi diyaliz sırasında HBV ile infekte olup kronik HBV enfeksiyonu gelişebilir. Bu hastaların tedavi endikasyonları normal popülasyonda olduğu gibidir. Kullanılan ilaçlara baktığımızda;

KBY-HBV enfeksiyonlarında interferonlar etkinliğin sınırlı olması ve yan etkileri nedeni ile tercih edilmezler. Bu ilaç renal transplantasyonu olan hastalarda akut rejeksiyona neden olduğu için kontraendikedir.

Lamuvidin ve telbuvidin direnç sorunu nedeni ilk seçenek ajanlar değilir. Doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir. Telbuvidinin bilinmeyen bir mekanizma ile renal fonksiyonları düzelttiği çalışmalarda bilidirilmiştir.

Adefovir hem direç nedeni ile hemde renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi nedeni ile bu hasta grubunda tercih edilen bir ajan değilidir. Ancak GFH düzeyine göre doz ayarı yapılarak kullanılabilir.

Entekavir bu hasta grubunda yüksek genetik bariyeri ve renal fonksiyon üzerine negatif etkisinin olmaması nedeni ile tedavide seçilecek ajanlar arasında ilk sırada yer alır.

Tenofovir dipivoksil yüksek genetik bariyerli bir ajan olmasına rağmen GFH 50-60 ml/dak olan hastalarda renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi nedeni ile dikkatli kullanılması gereken bir ajandır.

Renal fonksiyonu normal olsun olmasın bu tedavi ajanlarından biri başlanan hastalar tedavinin ilk üç ayında her ay, ilk yıl üç ayda bir, sonra her altı ayda bir renal fonksiyonları takip edilmelidir. Ancak dekompanze siroz, kontrolsüz diyabet, proteinüri, kontrolsüz hipertansiyon, aktif glomerülonefrit, GFH 50-60 arasında ise bu hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

Tablo1. GFH'na Göre Oral Antiviral Dozları

Antiviral	GFH	Doz
LAM	≥50	100 mg/gün
	30-49	100 mg sonar 50 mg
	15-29	100 mg sonar 25 mg
	5-14	100 mg sonar 15 mg
	<5	100 mg sonra 10 mg
ADV	≥50	10 mg/gün
	30-49	10 mg/48 saat
	10-19	10 mg/72 saat
	Hemodiyaliz	10 mg/hafta diyaliz sonrası
LdT	≥50	600 mg/gün
	30-49	600 mg/48 saat
	<30 (Diyalize girmeyen)	600 mg/72 saat
	Son dönem renal hastalık	600 mg/96 saat diyaliz sonrası
ETV*	≥50	0.5 mg/gün
	30-49	0.25 mg/gün veya 0.5 mg/48 saat
	10-29	0.15 mg/gün veya 0.5 mg/72 saat
	<10 veya diyaliz	0.05 mg/gün veya 0.5 mg/hafta veya periton diyalizi
TDF	≥50	300 mg/gün
	30-49	300 mg/48 saat
	10-29	300 mg/72-96 saat
	<10 Hemodiyaliz	300 mg/hafta diyaliz sonrası
	<10 Hemodiyaliz olmadan	Öneri yok

*ETV dozu LAM deneyimli hastalarda normal dozun iki katı

HCV ve Kronik Böbrek Hastalığı

Hepatit C virüsü doğrudan veya çeşitli mekanizmalarla (immun cevap mekanizması ve immünolojik olmayan mekanizma) böbrek hasarı yapabildiği gibi bu hastalar KBH 'nın tedavisi veya diyaliz sırasında HCV ile infekte olabilir. 2014 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre hemodiyaliz hastalarında AntiHCV pozitifliği %6.64 olarak bildirilmiştir. KBH'da Anti HCV pozitifliği kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle diyaliz hastalarında 6 ayda bir Anti HCV tetkiki yapılmalı pozitif saptananlarda HCVRNA ve genotip tayini yapıldıktan sonra tedavi planlanmalıdır. Tedavi seçeneklerimiz;

Pegileinterferon: KBH hastalarında bu tedavi ile kalıcı virolojik yanıt %30, tedaviye bağlı yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı %25-30 olması nedeni ile hepatit C hastalarında pegileinterferon tedavisi aslında çok önerilen bir tedavi seçeneği değildir. Ancak ülkemizde direkt etkili antiviral ajanlar geri ödeme kapsamında olmadığı için bu hasta grubunun tedavisinde doz ayarlayarak pegileinterferonları kullanmaktayız. (PEG IFN-alfa 2a 135 µcg/haftada, PEG IFN-alfa 2b dozu %50 azaltılır)

Ribavirin: Ribavirin metabolitleri, düşük renal klirense bağlı olarak eritrositlerde birikerek hemolize neden olur. Bu durum bu ilacın diyaliz hastalarında kullanımını kısıtlamıştır. Kullanılması gereken hemodiyaliz hastalarında önerilen doz 200 mg/gündür.

Sofosbuvir (SOF): AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre SOF eGFH>30ml/dk olan hastalarda doz ayarlamadan kullanılabilir, fakat evre 4 KBYH'da (siroz olmayan, ancak tedavi aciliyeti olan ve böbrek nakli yapılamayan hastalarda) SOF uygunluğunu değerlendirmek için uzman konsültasyonu gerekir, çünkü güvenlik ve etkinlik verileri mevcut değildir.

Ledipasfir: Hafif-orta renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez. Evre 4 ve 5 KBH'li hastalarda etkinlik ve güvenliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Pratikte SOF ile koformüle edildiği için tek başına çalışmalarda kullanılmamaktadır. AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre: ileri KBH'da doz önerisi yoktur.

Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir + Dasbuvir (3D REJİM): AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre bu ilaç karaciğerde metabolize olduğu için 4 KBH ve 5 KBH veya diyaliz hastalarında doz ayarlamadan kullanılabilir.

Daclatrasvir (DCV): AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre bu ilaç GFH>30 ml/dk olan hastalarda kullanılabilir, fakat evre 4 ve 5 KBH veya diyaliz hastalarında yeterli veri olmaması nedeniyle kullanımı önerilmemiştir.

Grazopervir/Elbasvir (GZR/EBR): HCV (+) evre 4 veya 5 KBH'li, hemodiyalize giren, genotip 1 ve 4 hastalarda GZR/EBR koformülasyonunun etkinlik ve güvenliğini saptamak için yapılan, Faz 2-3 randomize, paralel grup, çok merkezli, plasebo kontrollü C-SURFER çalışmasına göre GZR/EBR koformülasyonunun ileri KBY'li hastalarda etkin ve güvenilirdir.

KAYNAKLAR

1-Türk Nefroloji Derneği Kılavuzu 2014

2-AASLD/IDSA Hepatit C 2015 Kılavuzu

3-Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

4-Hepatit C kılavuzu 2015

5-AASLD Hepatit B Kılavuzu 2015

Zor Konaklarda Tedavi : Gebelik

Uzm. Dr. Ali ASAN

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

Hepatit B virüsü (HBV) önemli, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık iki milyar kişi hepatit B virüsü ile infektedir ve yaklaşık 240 milyon kişi de bu virüsle yaşamaktadır. Her yıl yaklaşık 780 000 kişi bu hastalığa ilişkin akut ya da kronik hadiselerle hayatını kaybetmektedir [(1)].

Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde infeksiyon sıklıkla perinatal veya horizontal yolla kazanılır. Kronik HBV infeksiyonu gelişimi riski infeksiyonun alındığı yaş ile ters orantılıdır. İmmünoproflaksi yapılmayan durumlarda anne HBeAg pozitif ise bebek %90'a varan oranlarda infekte olur. Buna karşın maruz kalma sonucu, 1-5 yaşları arasındaki çocukların sadece %20-30'u erişkinlerin ise %5'inden azı infekte hale gelir. Bu nedenle doğurganlık yaşında olan kronik hepatit B'li kadınlar olan hastalığın yayılımı için halen önemli bir kaynak durumundadırlar [(2)].

Gebelerdeki kronik hepatit B (KHB) prevalansı genel po¬pülasyondaki gibidir. Buna göre dünyadaki annelerin yakla¬şık %5'i HBsAgpozitiftir [(3)].

Doğurganlık döneminde olan kadınlarda KHB tedavisinin yönetiminde dört ana grup bulunmaktadır. Birincisi yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar. İkinci grup antiviral tedavi alırken gebe kalan kadınlar. Üçüncü senaryo gebe olan, yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar. Dördüncü durum ise gebeliği sırasında HBV infeksiyonu tanısını yeni almış olan kadınlar.

Doğurganlık döneminde olan kadınlarda antiviral tedavi seçimini etkileyen faktörler; hamilelikteki güven, tedavi süresi, antiviral etki gücü ve antiviral dirençtir. Eğer kadın gebe kalmak istiyorsa antiviral tedavi mümkün olduğunca geciktirilmektedir. Bazı hepatologlar doğurganlık çağında olan kadınların özellikle HBeAg pozitif olanlarda, interferon temelli tedavileri, 48 haftalık belli bir sürede kullanılmaları nedeniyle nüklezid/nükleotid tedavilerine tercih etmektedir. Çünkü serokonversiyon gelişenlerde uzun süreli tedaviye ihtiyaç olmayacaktır [(4)]. Birinci gruptaki hastalarda HBV tedavisinin planlanması ne zaman gebelik düşünüldüğüne bağlıdır.İleri fibrozis veya sirozu olan, ciddi alevlenmesi olan veya persistan olarak ALT yüksekliği bulunan kadınlarda gebelik planlanmasına bakılmaksızın hızlıca tedavi başlanması gerekir. Ilımlı fibrozisi olan veya fibrozis bulunmayan, normal veya minimal ALT artışı olankadınlarda HBV tedavisi ertelenebilir [(5)].

Antiviral tedavi alırken gebe kalan hastalarda ilk prenatal değerlendirme genellikle 4-14. haftalarda yapılmaktadır. Organların gelişimi açısından en kritik olan dönemde hastaların çoğu antivirallerin olası teratojenik etkilerine maruz kalmış olmaktadır [(6)].

Oral antiviral kullanırken gebe kalanlarda önümüzde üç seçenek bulunmaktadır. Bu seçenekler; tedaviye devam etmek, tedaviyi kesmek ve tedaviyi gebelikte daha güvenli olan başka bir ilaçla değiştirmektir. Gebe kalan kişi tenofovir ya da lamivudin kullanıyorsa tedaviye aynı ilaçlarla davam edilebilir. Tedaviyi kesmenin güvenliği özellikle ilk trimesterde görülebilecek hepatik alevlenme nedeniyle çok iyi değerlendirilmelidir. Bu bilgiler ışığında belirgin karaciğer hasarı olanlarda tedaviyi kesmek yerine tenofovir veya lamivudinle değiştirmek daha güvenlidir [(7)]. Pegile interferon alfa, entekavir ve adefovir kullanan hastalarda tedavi yüksek potens ve yüksek genetik bariyer ve güvenli verileri sebebiyle tenofovir ile değiştirilmelidir [(8)].

Kronik hepatit B infeksiyonu olan gebelerde HBeAg, Anti-HBe ve HBV DNA hastalığın şiddeti konusunda bilgiler verebilir. HBsAg pozitif ve HBV DNA >200.000 IU/ml (>106 kopya/ml) olan gebelere üçüncü trimestirde oral antiviral tedavi verilmesi alevlenmeyi önlemede yararlı olabilir. Eğer daha önceki gebeliklerinde HBsAg pozitif bir çocuk öyküsü varsa annenin HBV DNA düzeyi ne olursa olsun tedavi planlanması önerilmektedir. Tedavide lamivudin, telbivudin veya tenofovir düşünülebilir [2,9]. Tedavi gebeliğin 28-30. haftaları arasında başlanıp doğum sonrası 4. haftasına kadar sürdürülmesi önerilmektedir.Ancak doğum sonrası 4. haftada tedavi kesilenlerde hepatik alevlenme %62 oranında bildirilmiş, tedaviye devam edilen grupta hepatikdekompansasyon görülmemiştir [10].Persistan aktif karaciğer hastalığı olan, ALT'si yüksek, HBV-DNA düzeyleri artmış veya önemli hepatikfibrozu saptanan gebelere gebeliğin erken döneminde bile tedavi düşünülebilir[11,12].

Gebeliği sırasında HBV infeksiyonu tanısını yeni almış olan kadınlar takibe alınmalı ve doğumu izleyen 12. saate kadar HBV aşısı ve HBIG ile aktif ve pasif olarak bebeğin bağışıklanmasısağlanmalıdır [13,14]. Aşı şeması mutlaka üç doza tamamlanmalı ve bebek 9-15. aylar arasında yeniden değerlendirilerek bebeğin HBV infeksiyonuna karşı korunduğu doğrulanmalıdır [13]. Anneye hepatit B'nin bulaşma yolları konusunda bilgi verilmeli ve ev halkının kontrolü ve aşılanmaları sağlanmalıdır. Sonrasında hasta antiviral tedavi ihtiyacı ve bebeğe HBV geçiş riskinin azaltılması açısından değerlendirilmelidir [5].

Gebelerde Fulminan Hepatitte Antiviral Tedavi

Oral antiviraller hepatit B'ye bağlı fulminan hepatitte karaciğer transplantasyonunu ve gebeliğin sonlandırılma gereksinimini azaltabilir [15]. Gebelikte kullanımı onaylı antivirallerlamivudin, telbuvidin ve tenofovirdir. Tenofovir ve telbivudin B, lamivudin C kategorisinde ilaçlardır [16]. Gebelikteki fulminanhepatitte antivirallerinprofilaksi ve/veya tedavide kullanımının etkinliği konusunda net veriler yoktur [17].

Sirozu Olan Kronik Hepatit B'li Gebelerin Yönetimi

Gebelikte HBV ile ilişkili en yüksek dekompansasyon riski, altta yatan sirozu olan kadınlar için söz konusudur [18]. Retrospektif bir çalışmada sirozlu 399 anneden %15'inde dekompansasyon ortaya çıkmış; anneler için %1.8, fetus için %5.2mortalite riski bulunmuştur [19]. Sirozu olan annelerde gerek gebelik sırasında gerekse doğumdan sonra antiviral tedavinin kesilmesi, ağır alevlenmelerle sonuçlanabilir. Bu nedenle sirozu olan annelerde gebelik sırasında antiviral te¬daviye başlanması (ya da tedavi görüyorlarsa sürdürülmesi) ve yakından izlenmeleri gerekir [8].

Gebelerde Hepatit C Tedavisi

Yeni nesil hepatit C tedavisi ile alınan çok başarılı sonuçlara rağmen gebe kadınlar bu ilerlemeden faydalanamamaktadır. Umut veren güvenilirlik profillerine rağmen mevcut tedavilerin hiçbiri HCV'ninvertikal geçişini önlemek için onay alamamıştır. Bu nedenle ulaşılabilir tek hedef doğurganlık çağındaki kadınların evrensel yöntemlerle taranması ve gebe kalmadan önce HCV infeksiyonu olanları tedavi etmek gibi görünmektedir [20].

Kaynaklar

1. Hepatitis B: FactSheet 204 [Internet]. WorldHealthOrganization [erişim 01 Mayıs 2016]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/

2. NH Bzuwej. Hepatitis B Therapy in Pregnancy. CurrHepatitisRep 2011; 9: 197-204.

3. Petersen J. HBV treatmentandpregnancy. J Hepatol. 2011; 55(6): 1171-3.

4. Giles M, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. ChronicHepatitis B InfectionandPregnancy. Obstetrical&GynecologicalSurvey. 2012; 67(1): 37-44.

5. Anna Lok. Management of ChronicHepatitis B VirusInfection in Women of Reproductive Agehttp://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates/HBV%20in%20Pregnancy/CCO%20Slideset/HBV_in_Pregnancy.aspx[erişim 1 Mayıs 2016].

6. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of Antiretrovirals: incidence, mechanismsandmanagement. Drug Saf. 2005; 28(1): 53–66.

7. Gilles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. AntiviralTherapyforHepatitis B InfectionDuringPregnancyandBreastfeading. AntiviralTherapy. 2011; 16: 621-28.

8. EASL ClinicalPracticeGuidelines: Management of chronichepatitis B virusinfection. Journal of Hepatology 2012;57: 167–185.

9. Nazlım Aktuğ-Demir, Ali Asan, Celal Ayaz, et al. Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2013;26: 12-19.

10. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in latepregnancytopreventperinataltransmission of hepatitis B virüs infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlledstudy. J ViralHepat 2009;16: 94-103World HealthOrganization. Hepatitis B vaccines. WklyEpidemiolRec 2009;84: 405-419.

11. Saltoğlu N. Gebelik ve kronik hepatitler.InTabak F, Tosun Seds. Viral hepatit 2013. Istanbul Kitabevi, Istanbul. 2013; 501-510.

12. Yogeswaran K, Fung SK. Chronichepatitis B in pregnancy: uniquechallengesandopportunities. TheKorean J Hepatol2011;17(1):1-8.

13. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS, SocietyforMaternal-FetalMedicine. Hepatitis B in pregnancyscreening, treatment, andprevention of verticaltransmission. Am J ObstetGynecol 2016;214:6-14

14. Mıstık R, Aydın M, Aksoy S, et al. Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014;27: 48-68.

15. Potthoff A, Rifai K, Wedemeyer H, Deterding K, Manns M. Successfultreatment of fulminanthepatitis B duringpregnancy. Z Gastroenterol. 2009;47(7):667-70.

16. vanBömmel F, Wiegand J, Berg T. Hepatitis B treatment. Hepatology 2012. http://www.flyingpublisher.com/9002.php

17. Singhal A, Kanagala R, Jalil S, Wright HI, Kohli V, ZuhdiN .Chronic HBV withpregnancy: Rreactivationflarecausingfulminanthepaticfailure 4. Ann Hepatol.2011;10(2):233-6.

18. DegliEsposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challengesandtreatment. GastroenterolClin North Am. 2011; 40(2):355-72.

19. Shaheen AA, Myers RP. Theoutcomes of pregnancy in patientswithcirrhosis: a population-basedstudy. LiverInt. 2010;30(2): 275-83.

20. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviraltherapyforhepatitis C: Has anythingchangedforpregnant/lactatingwomen? World J Hepatol. 2016;8:557-65.

Kronik Karaciğer Hastalarında Radyolojik Görüntüleme

Doç. Dr. Nagihan İNAN GÜRCAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD

Radyolojik görüntüleme yöntemleri karaciğer patolojilerinin tanı ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin esas amacı en kısa sürede, invaziv olmayan şekilde, en az radyasyon uygulayarak elde edilen görüntüler ile klinisyenlere yol gösteren bilgileri sağlayabilmektedir. Son yıllardaki hızlı teknik ilerleme sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmış aynı zamanda fizyolojik solunum veya intestinal hareketlerin sebep olduğu artefaktlar büyük ölçüde giderilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT), çoğu zaman patolojilerin tanımlanmasında yeterli olmasına rağmen iyonizan radyasyon içermesi ve nispeten maliyetin yüksek olması nedeniyle ultrasonografi (US) halen ilk adım veya BT'nin yanında tamamlayıcı görüntüleme tekniği olarak kullanılmaktadır. US iyonizan radyasyon içermemesi, düşük maliyetli olması, taşınabilir olması, gercek zamanlı görüntüleme sağlaması, doppler yeteneği sayesinde dokudaki vasülarizasyonu gösterebilmesi ve güvenle tekrarlanabilir olması gibi birçok avantajları ile karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde çoğu zaman birinci sırada tercih edilen, güvenli bir görüntüleme yöntemidir. US günümüzde kronik karaciğer parankim hastalıklarında vazgeçilmez bir tanı aracı olduğu gibi birçok girişimsel işleme de klavuzluk edebilmektedir. İlk başlarda abdominal görüntülemede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı fizyolojik hareket artefaktları ve inceleme süresinin nispeten uzun olması gibi sebeplerle geri planda kalmıştır. Ancak son yıllarda hızlı sekanların ve paralel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi sonucunda abdominal bölge patolojilerinin özelliklede karaciğer parankim ve safra yolları patolojilerinin tespitinde kullanımı hızla artmıştır [1-3].

Bu sunumda kronik karaciğer parankim hastalıklarının tanı ve takibinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin rolü, klinik kullanımı alanları ve radyolojik bulguları literatür bilgileri gözden geçirilerek sunulacaktır.

Kronik karaciğer parankim hastalıklarında görüntülümenin amacı

Görüntülemedeki temel amaçlar; morfolojk değişikliklerin ortaya konması, hepatik ve ekstrahepatik vasküler yapıların değerlendirilmesi, portal hipertansiyon etkilerinin ve hepatosellüler kanser (HCC) değerlendirilmesidir [1-3].

Kronik karaciğer parankim hastalıklarındaki morfolojik değişiklikler

-Karaciğer yüzeyinde nodularite ve heterojenite: Yüksek frekanslı US transducer ile erken dönemde saptanabilir ve hastalık ilerlediçe BT ve MR görüntülemede de rahatlıkla izlenebilmektedir [2,3].

-Karaciğer morfolojisindeki değişiklikler: Kaudat lob hipertrofisini yansıtan kaudat lob-sağ lob oranının artması (> 0.65), segment 4 atrofisi (kontrol grubu: 43 ± 8 mm; siroz 28 ± 9 mm), safra kesesi yatağının genişlemesi, periportal alanda genişleme (kontrol group: 5.3 mm; siroz 15.5 mm) izlediğimiz radyolojik bulgulardır [1-3].

Vasküler değişiklikler:

-Hepatik venler: Normalde hepatik venlerde trifazik akım formu alınır. Sirozda ven çaplarında azalma, akım dalga formunda bozulma (50%) (dalga formunda portalizasyon)

izlenmektedir.

Portal hipertensiyon-mezenterik ödem: Portal vendeki basıncın > 15 mm Hg veya portokaval gradyentin >5 mm Hg'nın üzerinde olmasıdır. Portal hipertansiyona sekonder olarak gelişen venöz kollateraller (gastroözefageal, süperfisyel, splenorenal, retroperitoneal ve mezenterik, transhepatik, portosistemik, rekanalize paraumbilikal ven) radyolojik yöntemlerle kolaylıkla ortaya konabilmektedir. Portal hipertansiyonda; portal ven çapında artış (> 13 mm), portal venöz akım hızında azalma (<15 cm/sn) ve portal akımın bozulması (arteryalize akım, çiftyönlü akım, ters akım) doppler US'de kolaylıkla gösterilebilen bulgulardır. Eğer hastada portal ven trombozu gelişirse portal hilusta gelişen kavernöz transformasyon da izleyebildiğimiz bulgulardandır [4-6].

Sirozda HCC tanısı

Karaciğerin fokal lezyonlarının ayırıcı tanısı yapılırken lezyon dışındaki parankim yapısının normal veya sirotik olması ayırıcı tanıda öncelikli düşünülecek lezyonları değiştirmektedir. Sirotik bir zeminde rejenerasyon nodülü, displastik nodül, HCC, nodüler rejeneratif hiperplazi gibi lezyonlar ayırıcı tanıda öncelikli düşünülmesi gerekirken parankimin normal olduğu vakalarda kist, hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi (FNH), adenom, fibrolameller HCC, kolanjiyokarsinom ve metastazlar ön plana çıkmaktadır. Karaciğerin birçok farklı patolojisinin tespitinde ve ayırıcı tanısında günümüzde kullanılan primer radyolojik teknik MR görüntülemedir [1]. Zaman içerisinde geliştirilen karaciğer spesifik kontrast maddeleri özellikle fokal karaciğer lezyonlarının tespiti ve ayrıcı tanısındaki sensitivite ve spesifiteyi arttırmıştır [2,3].

Günlük rutinde lezyonların karakterizasyonunda kontrast öncesi aksiyel ve koronal T2A (ağırlıklı) SSs-TSE, dual aynı ve karşı faz T1A SGE, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), 3D T1A THRIVE, kontrast sonrası dinamik 3D T1A THRIVE ve geç faz 3D T1A THRIVE sekansları kullanılmaktadır. Lezyonun kontrast öncesi T1 ve T2A sekanslardaki sinyal intensiteleri ve morfolojik özellikleri; kontrast sonrası dinamik ve geç faz görüntülerdeki kontrastlanma paterni; karaciğer spesifik kontrast madde sonrası alınan sekanslardaki kontrastlanma özellikleri ayırıcı tanıda önemli bulgulardır [1-3]. Son yıllarda yaygın olarak kullanıma giren DAG'deki özellikleri de zaman zaman ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Ayrıca klinik hikayenin bilinmesi ve AFP gibi anormal yüksek olan kanser belirteçlerinin bilinmesi de ayırıcı tanıda önemli olmaktadır. MRG'de displastik nodüller çoğunlukla T1A görüntülerde hiperintens, T2A'da izointens görünümdedir. Kontrast sonrası alınan dinamik görüntülerde arteryel fazda belirgin vaskülarizasyon göstermezler. HCC'ler ise çoğunlukla T1A'da hipointens, T2A'da hiperintens izlenmekle birlikte kontrast sonrası arteryel fazda vaskülarizasyon göstermektedirler. Hepatosit spesifik kontrast madde sonrası aldığımız görüntülerin hepatobiliyer fazında ise çoğunlukla kontrast tutulumu göstermezler [1-3].

Sonuç olarak kronik karaciğer parankim hastalıklarının ve komplikasyonlarının tanısında non invaziv görüntüleme yöntemleri kritik rol oynamaktadır. Önümüzdeki yıllarda erken evre fibrozisin ve tedavi cevabının değerlendirmesinde DAG, MR perfüzyon görüntüleme gibi ileri MRG teknikleri umut vaad etmektedir.

Referanslar:

1- Murakami T. Mochizuki K. Nakamura H. "Imaging evaluation of the cirrhotic liver." Seminars in Liver Disease. 2001; 21(2):213-24.

2- Gupta AA. Kim DC. Krinsky GA. Lee VS. "CT and MRI of cirrhosis and its mimics." American Journal of Roentgenology. 2004; 183(6):1595-601.

3- Numminen K. Tervahartiala P. Halavaara J. Isoniemi H. Hockerstedt K. "Non-invasive diagnosis of liver cirrhosis: magnetic resonance imaging presents special features." Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2005; 40(1):76-82.

4- Sheth S. Horton KM. Fishman EK. "Vascular sequelae of cirrhosis: evaluation with dual-phase helical CT." Abdominal Imaging. 2002; 27(6):720-7.

5- Kang HK. Jeong YY. Choi JH. Choi S. Chung TW. Seo JJ. Kim JK. Yoon W. Park JG. "Three-dimensional multi-detector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis." Radiographics.2002; 22(5):1053-61.

6- Bryce TJ. Yeh BM. Qayyum A. Pacharn P. Bass NM. Lu Y. Coakley FV. "CT signs of hepatofugal portal venous flow in patients with cirrhosis." American Journal of Roentgenology. 2003;181(6):1629-33.

Viral Hepatitlerin Sınıflaması

Prof. Dr. Yeşim Saliha GÜRBÜZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

KARACİĞER BİOPSİLERİNE YAKLAŞIM

KARACİĞER BİOPSİSİ ENDİKASYONLARI

- Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin nedenini araştırmak,
- Ateş etiolojisi araştırmak,
- Neoplazi tanısı koymak,
- Asit ve portal hipertansiyon nedenini araştırmak,
- KRONİK HEPATİTİN EVRELEMESİ,
- TEDAVİ ETKİLERİNİN GÖZLENMESİ
- Yağlanmanın ve olası komplikasyonlarının tanımlanması,
- Karaciğer, böbrek, kemikiliği transplantasyonundan sonra kc disfonksiyonunu değerlendirilmesi,
- Sarılığın nedeninin araştırılması,

KARACİĞER BİOPSİSİNDEN BEKLENMESİ GEREKENLER

- Biopsi genelde tek başına tanı koydurucu değildir.
- MORFOLOJİK GÖRÜNTÜLERİN TANI KOYDURUCULUĞU SINIRLIDIR
- HASTANIN KLİNİK, BİOKİMYASAL, İMMUNUNOLOJİK, RADYOLOJİK BULGULARININDA PATOLOG TARAFINDAN BİLİNMESİ YETERSİZ YADA YANLIŞ YORUMLARA NEDEN OLACAK BİR RAPOR ÇIKARMAYI ÖNLEMEK İÇİN GEREKLİDİR!!!

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARACİĞER BİOPSİSİ GÖNDERME FORMU

KİMLİK:

Ad soyad: Cinsiyet: Yaş:

Daha önce biopsisi varsa Tarihi: Tanısı: Protokolü:

HİKAYE:

Alkol alışkanlığı: İlaç alışkanlığı: Meslek:

Obezite: Diabet: Aile anamnezi:

LABORATUAR:

Labaratuar:

SGOT(5 - 34): SGPT(0 - 55): ALKP(-):

GGT(9 - 64): TOTAL BİLURUBİN(0,2 - 1,0):

DİREKT BİLURUBİN(0 - 0,5): İNDİREKT BİLURUBİN(-):

PTT(-):

ANA: ASMA: LKM: SLA: AMA : pANCA:

Demir(-): Demir bağlama(-): Ferritin (-): serum Bakır(-): idrarda Bakır(-): Seruloplazmin(-): IgG(-): IgM(-):

Viral markerler:

HBSAg: antiHBC Igm: antiHBCIgG HBEAg: AntiHBE: HBVDNA (10000): antiHCV: HCVRNA: HDVRNA:

Diğer: H63 D mutasyonu: C282 Y mutasyonu: ATP7B mutasyonu:

RADYOLOJİK BULGULAR:

USG :

ERCP :

VİRAL HEPATİTLER

- Enfeksiyoz mononükleoz, sitomegalovirus, sarı humma, rubeola, adenovirus, gibi viral enfeksiyonlar sonucunda hepatit gelişebilir.

- Fakat viral hepatit tanımı karaciğere afinitesi olan bir grup viral ajan için kullanılır. Bunlar hepatit A,B,C,D,E,G viruslarıdır.

- Viral hepatitlerde klinik tablo asemptomatik geçebileceği gibi,
- fulminan seyredip karaciğer yetmezliğinede gidebilir,
- TAŞIYICILIK YAPABİLİR,
- KRONİKLEŞEBİLİR,
- SİROZA ve
- hepatosellüler karsinoma neden olabilir.

KRONİK HEPATİT SINIFLAMALARI

- Kronik hepatitler 1977'de yenilenen sınıflamaya göre persistan, aktif ve lobüler olarak adlandırılıyordu.

- 1994'de dünya gastroenteroloji kongresinde yeni bir sınıflama kabul edildi. Bu sınıflamaya göre hepatitin etiyolojisi, enflamasyonun yoğunluğu (grade), bağ dokusu gelişiminin yoğunluğu (stage) belirtilmektedir.

- Günümüzde kabul edilen sınıflama Knodell tarafından 1981de önerilen sınıflamanın 1995te Ishak tarafından modifiye edilmiş şeklidir.

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE
EDİLEN KNODELL SKORLAMASI

- GRADE
- Portal inflamasyon
- Noktasal nekroz, fokal enflamasyon
- Periportal periseptal interface hepatitis
- Konfluent nekroz
- STAGE
- Fibrozis

PORTAL YANGI	
Yok	0
Bazı yada tüm portal alanlarda hafif	1
Bazı yada tüm portal alanlarda orta	2
Tüm portal alanlarda orta/belirgin	3
Tüm portal alanlarda belirgin	4

FOKAL NEKROZ

- Tek tük yada küçük gruplar halinde hücre ölümüne fokal nekroz denir. Değişik inflamatual hücreler yada makrofaj birikimi ile birlikte olabilir.

- Fokal nekroz primer karaciğer hastalığı olduğu anlamına gelmez, reaktif olaylardada izlenir.

NOKTASAL LİTİK NEKROZ, APOPTOZ FOKAL İNFLAMASYON	
Yok	0
10'luk büyütmede <2	1
10'luk büyütmede 2-4	2
10'luk büyütmede 5-10	3
10'luk büyütmede >10	4

İNTERFACE HEPATİTİS GÜVE YENİĞİ NEKROZU

- Portal trakt yada fibröz septayla komşu olan karaciğer parankiminin enflamasyon ve erezyonudur,

- Hepatositlerde apoptoz ve nekroz olur,

- Lenfosit ağırlıklı bir yangısal ifiltrasyon izlenir,

- Daha sonra bu bölgede fibrozis gelişir

PERİPORTAL PERİSEPTAL İNTERFACE HEPATİTİS	
Yok	0
Hafif (fokal birkaç portal alanda)	1
Hafif orta (portal alanların çoğunda)	2
Orta (çevrede devamlı <%50 portal alan yada septada)	3
Ağır (çevrede devamlı >%50 portal alan yada septada)	4

KONFLUENT NEKROZ

- Hücre hasarı olan belirgin bir alanı ifade eder

KONFLUENT NEKROZ	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekrozu	2
Çoğu alanda zon 3 nekrozu	3
Zon 3 nekrozu + seyrek portoportal portosentral köprüler	4
Zon 3 nekrozu + çok sayıda portoportal portosentral köprüler	5
Panasiner multiasiner nekroz	6

YAPI DEĞİŞİKLİĞİ, KOLLAPS, FİBROZİS

- Yapı değişikliklerini değerlendirmede retikülin ve kollajen boyaları yararlıdır
- Portal traktların genişlemesi, hatta fibröz septalarla birleşmesi görülebilir
- Kollaps ile fibrozisi ayırmak kollajen boyaları ile güç olabilir. Elastik boyalar bu konuda yardımcı olabilir, portal trakt dışında elastik boya izlenmesi kronik hastalığı düşündürür.

FİBROZİS	
Yok	0
Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok	1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok	2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis	3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis	4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller	5
Belirgin siroz	6

Akılcı İlaç Kullanımı

Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

İlaçlar, hastalıkların tedavisinde kullanılan, birçok derde deva olan maddelerdir. Ancak hastalıkları tedavi edici özelliklerinin yanında ölümle dahi sonuçlanabilen önemli yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu yan etkiler,uygunsuz kullanımlarına bağlı olarak daha sıklıkla görülmektedir.

Bu gerçekten yola çıkan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilaçların kullanımı sırasında gelişen istenmeyen olaylar açısından bazı önlemlerin alınması gerektiğini benimseyerek, "Akılcı İlaç Kullanımı" kavramını geliştirmiştir. Bu kavram çerçevesinde, sağlıkta kaliteyi artırmak için uygun hastada ve hastalıkta en çok etki edebilecek ilaçların seçimi, tedavi edici en uygun süre ve dozda kullanımı, kolay elde edilebilen ve maliyeti an düşük olan ilaçların tercih edilmesi ile hastaların kullandıkları ilaçlara olan uyumlarının artırılması gibi konular bulunmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı kısaca, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; **uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca** kullanabilmeleri olarak tanımlanmaktadır.

Akılcı ilaç kullanımında sorumluluk sahibi taraflardan ikisi ön plana çıkmaktadır. Bunlardan biri olan devlet, akılcı ilaç kullanımını, halkın sağlığını ön planda tutacak şekilde bir sağlık politikası olarak benimsemelidir. Diğer önemli taraf, ilaçları reçete eden hekimlerdir. Hekimler, öncelikle hastalığın teşhisini doğru koymalı, hastanın kullanmakta olduğu başka ilaç olup olmadığını sorgulamalı, alerji potansiyelini akılda tutmalı ve uygun görerek önerdikleri tedaviyi hastalarına, anlayabilecekleri şekilde anlatmalıdırlar. Sağlık otoritesive hekimler dışında sorumluluk sahibi diğer taraflar ise hastaların ilaç kullanımı konusunda yönlendirilmelerinde etkili olan meslek mensuplarıdır. Bunlar, eczacı, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelleri, hasta yakınları, üretici firmalar, akademisyenler ile medya kuruluşlarıdır.

Akılcı ilaç kullanımının tüm insanlar tarafından benimsenebilmesi için, temel sorumluluğu olan birey ve kurumların her birinin konuya gereken önemi vermesi gerekmektedir. Üretimden kullanıma kadar herhangi bir basamakta aksama olması "Akılcı İlaç Kullanımı" kavramının gereğince uygulanamadığı anlamına gelmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bünyesinde, akılcı ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar, yaklaşık 20 yıldır sürmekte olup 2010 yılında "Akılcı İlaç Kullanımı Birimi", 2012 yılındada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde çalışmalarını sürdüren "Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi" kurulmuştur.İllerde koordinasyonu sağlamak amacıyla İl Sağlık Müdürlüklerinde "Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi" bulunmaktadır.Hastane Hizmet Kalite Standartları gereğince, hastanelerde planlama yapmak ve faaliyetlerde bulunmak amacıyla da "Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri" oluşturulmuştur. Ayrıca konu hakkında farkındalığın artırılması amacıyla, gerçekleştirilmesine onay verilen bazı toplantılarda bu başlıkta sunum yapılması şart koşulmaktadır.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık BakanlığıTürkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz KurumuAkılcı İlaç Kullanımı ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı Örnek Sunumu

2. Aşçı H. Akılcı İlaç Kullanımı. Şurup Dergisi. 2015; 6(20): 8-9.

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Hepatit A Seroprevalansının Araştırılması

Gülen GÜLOĞLU, Sevcan ÖZEK BAŞARAN, Tuğçe YILDIZ, İbak GÖNEN, Onur KAYA, Esra NURLU TEMEL, Füsun Zeynep AKÇAM

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

Amaç: Hepatit A virüsü (HAV) tüm dünyada en sık görülen akut viral hepatit etkenidir. HAV infeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında, gelişmiş ülkelerde ise daha çok adölesan ve erişkin yaşlarda görülmektedir. Çocukluk çağında sıklıkla asemptomatik seyreden HAV infeksiyonu yaş ilerledikçe semptomatik ve ciddi seyretme eğilimine girer ve fulminan hepatit gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlarada neden olabilir. Bu çalışmada İnfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran Sağlık Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin hepatit A' ya karşı bağışıklık durumlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1-31 Mart 2016 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, 100 Hemşirelik Bölümü öğrencisinin serum örnekleri , ''enzyme-linkedimmunosorbentassay" (ELISA) yöntemiyle (Cobas 6000 E601 (Roche)) çalışıldı ve anti HAV-IgG titreleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Yaş ortalaması 22.5 ± 5.5 olan, 100 olgunun %94 'ükadındı. Öncesinde aşıöyküsü olmayan ve anti HAV IgG pozitif olarak saptanan hemşirelik bölümü öğrencilerinin oranı %19 olarak tespit edildi.

Tartışma: Sonuç olarak bu veriler, Ülkemizde HAV ile karşılaşma yaşının çocukluk döneminden ileri yaşlara kaydığını düşündürmektedir.Yine bu yaş grubunda daha şiddetli seyreden HAV infeksiyonundan korunmada, özellikle riskli birimlerde çalışan sağlık personelinin aşılanmasının önemi de ortaya çıkmaktadır.

P-02

Gebelerde Hepatit B Virusu İnfeksiyonu Sıklığı

Güle ÇINAR AYDIN[1], Eyüp ARSLAN[2], Işıl Deniz ALIRAVCI[3]

[1]*Afyonkarahisar Devlet Hastanesi*

[2]*Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi*

[3]*Merzifon Kara Mustafa Paşa Devlet Hastanesi*

Amaç:

Hepatit B virüsü ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde HbsAg pozitifliği %5 civarındadır. Gebelerde hepatit B sıklığı da benzer oranlardadır. Ülkemizde anneden bebeğe vertikal geçiş HBV bulaşı açısından halen önemini korumaktadır. HbsAg pozitif anneden bebeğe HBV bulaşı intrauterin dönemde, doğum anı ve doğum sonrasında olabilir. Bu çalışmada hastanemize başvuran gebelerde HBsAg sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada Hepatit B Virüsü (HBV) infeksiyonunun gebelerdeki sıklığı araştırıldı. ELİSA yöntemi (COBAS 4000 (E 411) Roche Diagnostics Turkey) kullanılarak HBs Ag, anti-HBs ve diğer hepatit b antikorları seropozitiflikleri tespit edildi. Sonuçlar tüm katılımcılarda ve değişik gruplarda SPSS istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular:

727 gebe çalışmaya alındı. HBsAg 87 gebede (%11,9), anti-HBs ve anti-HBc IgG 179 (% 24,6) gebede pozitif bulundu. HBsAg pozitif bulunan 87 gebede ayrıca HBeAg, anti-HBc IgM ve anti-HBe araştırıldı. HBe Ag 17 (%19,5) gebede pozitif, anti-HBc IgM hepsinde negatif bulundu, anti-HBe ise 55 (%63,2) hastada pozitif bulundu.

Bu çalışmada HBV infeksiyonu ile operasyon anamnezi, öğrenim düzeyi ve doğum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Kan transfüzyonu yapılmış olanlardaki HBV ile karşılaşma oranı, transfüzyon yapılmamışlardaki orandan fazla bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diş çekim ve tedavisi gören gebelerde HBV ile karşılaşma oranı, diş çekim ve tedavisi görmemiş olanlardan fazla idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç:

Doğurganlık çağındaki kadınların gebelik öncesi viral hepatitler açısından taramalarının yapılması ve bağışıklığı olmayanların aşılanması gerekmektedir. Gebelik ve hepatit B birlikteliğinde bebeğe bulaş riskinin azaltılması amacıyla anne adayının düzenli takibi ve doğumdan hemen sonra bebeğin immünizasyonu sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virüsü, Gebelik

P-03

Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi Çalışanlarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı

Fatma KESMEZ CAN[1], Selma SEZEN[2], Emine PARLAK[3], Zülküf KAYA[4]

[1]Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum.

[2]Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzurum.

[3]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum.

[4]Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Kulak, Burun Boğaz Servisi, Erzurum.

Amaç: HBV, HCV ve HIV toplum sağlığını etkileyen önemli küresel bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanları kan ve vücut sıvılarıyla karşılaşmaları sebebiyle doğrudan risk altındadırlar. Biz bu çalışmamızda 2014-2015 tarihleri arasında Erzurum Palandöken Devlet Hastanesinde görev yapmakta olan 700 sağlık personelinde Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV) ve İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) seropozitifliğini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmada 2014-2015 yılları arasında hastane çalışanlarına yönelik sağlık taraması amacıyla oluşturulan formlar retrospektif olarak incelenmiştir. Formda mevcut olan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti HBs), HCV antikoru (anti HCV) ve HIV antikoru (anti HIV) sonuçları değerlendirilmiştir.

Sağlık taraması hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılan kemilüminesans esasına dayanan ELISA yöntemi (COBAS 4000 (E 411) RocheDiagnosticsTurkey) ile gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: 700 kişilik hastane personeline yönelik tarama sonuçları HBV serolojisi yönünden değerlendirildiğinde 340 (%48.5) personelin aşısız, 319 (%45.5) personelin aşılı, 23 (% 3.2) personelin doğal bağışık ve 18 (% 2.5) personelin ise taşıyıcı olduğu saptanmıştır. HBV seronegatif olan hastane çalışanları hepatit B aşı programına alınmıştır. 340 (%48.5) aşısız personelden 51'i (% 7.2) aşı yaptırmak istemezken, bu program kapsamında 289 (%41.7) hastane personeli hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesi ekibince aşılanmıştır. HBsAg pozitif personel takip ve tedavi programına alınmıştır.

Anti HCV titresi değerlendirildiğin de 2 (% 0.2) kişi pozitif olarak tespit edilirken, hastane çalışanlarında HIV pozitifliğine rastlanmadı.

Tablo 1. 2014-2015 yılları arasında Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi'nde sağlık çalışanlarında HBV ve HCV oranları

HBV TARAMA SONUÇLARI	KİŞİ SAYISI	%
Aşısız	340	48.5
Aşılı	319	45.5
Doğal Bağışık	23	3.2
Taşıyıcı	18	2.5
Anti- HCV TARAMA SONUÇLARI		
Pozitif	2	0.2
Negatif	698	99.7
TOPLAM	700	-

Tartışma: Hasta ve çalışan güvenliği açısından sağlık personeline bulaşıcı hastalıklardan korunma yöntemlerine yönelik düzenli olarak eğitimlerin verilmesi, tarama tetkiklerinin düzenli yapılarak mevcut durumlarının tespiti, taşıyıcı olanların rutin takiplerinin yapılması ve aşılı olmayanların aşılanması önemlidir. Sağlık personelinde aşılama, HBV enfeksiyonuna yakalanma ve bu etkeni bulaştırma riskini de azaltarak,hasta ve çalışan güvenliği açısından önemli derecede katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Sağlık Çalışanları, HBV, HCV, HIV, seroprevalans

P-04

Isparta Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Hastalarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı

Arzu TIĞLI, Kemal AVŞAR, Memnune AŞKIN ALTUN

Isparta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Isparta

Isparta Devlet Hastanesi, Dializ, Isparta

Amaç: Bakteriyel enfeksiyonların yanısıra Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve insan immün yetersizlik virüsü (HIV) gibi viral enfeksiyonlar, Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında sık karşılaşılan birsorundur. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre HBV infeksiyonu 400 milyondan fazla kişide kronik infeksiyona neden olmaktadır. HCV infeksiyonun sıklığı ise dünya genelinde ortalama %3 olup 210 milyon hepatit C ile infekte hasta bulunmaktadır. Ülkemizde ise, yapılan çalışmalara göre, HbsAg pozitifliği sağlıklı bireylerde % 1-3, Anti-HCV pozitifliği %1 civarında olup hemodiyaliz hastalarında ise bu oranlar sırasıyla % 4 ve % 8.5 olarak bildirilmektedir. Dünyada 1981 yılında, Türkiye'de ise 1985 yılında ilk vakanın bildirildiği HIV infeksiyonu yaygınlaşmakta olup hemodiyaliz ünitelerinde gelecekte problem olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada hastanemizde KBY sebebi ile hemodiyalize giren hastaların HBV, HCV ve HIV seroprevalansının değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz diyaliz ünitesinde 2015 yılında hemodiyaliz uygulanan hemodiyaliz uygulanan 72 hastanın HBV, HCV ve HIV ait sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından tesbit edildi. Hasta serum örneklerinde; HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV ve anti-HIV pozitiflikleri enzim immunoassay yöntemi ile değerlendirildi. Anti-Hbs düzeyleri mIU/ml olarak ölçüldü. 10 mIU/mL'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Bulgular: Tedavi gören 74 hastanın 33 'ü kadın (%44), 41 tanesi (%56) erkek olup yaş ortalaması 65 idi. Hastaların 3 (% 4)'ünde HbsAg pozitifken 1 (%1,35) hastada anti HCV pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada HIV pozitifliği yoktu. Hastaların 60 (%81) tanesinde anti-HBs pozitifliği olup 5 hastanın halen aşılama programı altında olduğu tespit edildi.

Tartışma: Dünya genelinde hemodiyaliz merkezlerinde HBsAg pozitifliği % 38-50 olarak bildirilmektedir. Ülkelere göre değişmekle birlikte anti-HCV pozitifliği sıklığı ise ortalama %20'dir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2014 verilerine göre hemodiyaliz hastalarında HBV prevelansı %4.52, HCV prevelansı % 6.64 ve HIV prevelansı % 0.35 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastanemiz hemodiyaliz hastalarının HbsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV pozitifliklerinin ülkemiz ortalamasının altında olduğu görülmektedir. Bu sonucun enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin bir şekilde uygulanması, bu konularla ilgili eğitimlerin düzenli olarak yapılması, hastaların serolojik takip ve aşılarının yapılması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

P-05

Isparta Devlet Hastanesi 2015 Yılı Kesici Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi

Bahar Z. YILDIRIM[1], Kemal AVŞAR[2], Arzu TIĞLI[3], Tennure CEYLAN[4]

Isparta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Isparta

[1]Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi

[2,3,4]Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

AMAÇ: Sağlık personelinin sağlığının korunmasında kesici delici alet yaralanmalarının tespiti, korunma yollarının iyileştirilmesi, viral hastalıkların bu yolla bulaşmasının engellenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Enfeksiyon Kontrol Hemşirelerimiz tarafından doldurulan kesici delici alet yaralanması formları retrospektif olarak 2015 yılı için değerlendirilmiştir.

BULGULAR: 2015 Yılında 11 (%2.10) hemşire, 16 (%7,07) stajyer hemşire, 5 (%2.59) temizlik personeli, 1 (%2.85) anestezi teknikeri kesici delici alet yaralanmasına maruz kalmıştır. Kaynak değerlendirilmesi sonucu olarak 9 (%27) kaynak saptanamazken 24 (%73) kaynak saptanabilmiştir. 1 kaynakta Anti HCV pozitifliği saptanırken, 1 kaynakta HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Maruz kalan sağlık personelinde koruyucu AntiHBs titreleri yeterli olup, hepatit C bulaş riski olan personel 6 ay takip edilmiş bulaş saptanmamıştır.

Tablo 1

Yaralanmanın türü	Hemşire	Stajyer hemşire	Anestezi teknikeri	Temizlik personeli
İğne ucu	8	14	1	3
Bistüri	1	-	-	2
Kateter iğnesi	2	1		
Lanset	-	1	-	-

TARTIŞMA: Kan ve vücut sıvıları ile bulaşan viral, bakteryel, paraziter hastalıklardan sağlık personelinin korunması iş sağlığı ve güvenliği açısından çok önemlidir. 2015 yılında enfeksiyon kontrol komitemizin takip ettiği yaralanma sayısı 33 (%3.38) olup stajyer hemşirelerde daha fazla olduğu dikkat çekicidir. Bu sonuçlara göre hastanemizde yaralanma sayısı oldukça düşük olup özellikle stajyer hemşirelere yönelik eğitim çalışması planlanması gerektiği düşünülmüştür.

P-06

Entekavir Tedavisi Alan bir Hastada Yan Etki Nedeniyle Tedavi Kesilmesi

Pınar KORKMAZ[1], Cemile UYAR[2], Ahmet ÖZMEN[2]

[1]Dumlupınar Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

[2]Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya

Giriş :Entekavir Kronik Hepatit B (KHB) tedavisinde kullanılan, antiviral etkinliği yüksek, direnç gelişme oranı düşük bir nükleozid analoğudur. Literatür verileri değerlendirildiğinde entekavir ve tenofovir ciddi düzeyde yan etki gözlenmeyen ilaçlar olarak görülmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Demirtürk ve ark en sık kullanılan entekavir ve tenofovir tedavileri sırasında hastaların yarısında hiçbir yan etki gözlenmediği ve hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi kesilmediği belirtilmiştir.

Entekavir alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, entekavir ile en azından bir olası ilişkili, her şiddette ve en sık görülen istenmeyen etkiler başağrısı (9%), yorgunluk (%6), sersemlik (%4) ve bulantıdır (%3). Yorgunluk, sersemlik hissi, uykusuzluk, baş ağrısı, uyku hali yaygın görülen yan etkiler arasındadır (> 1/100 ile< 1/10).Biz de burada entekavire bağlı yan etkiler nedeniyle tedavi değişimi yaptığımız bir hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu:35 yaş erkek hasta, 5 yıl önce yapılan kan tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış, ancak hasta kontrole gelmemiş. Aralık 2014 tarihinde polikliniğimize HBsAg taşıyıcılığı nedeniyle başvurdu. Çalışılan testlerinde HBsAg pozitif, anti-HBe pozitif, anti-delta negatif, ALT 46 U/L, AST 30 U/L, ALP 97 U/L, Albumin4.3 g/dL, T bil:0.62 mg/dl, D Bil: 0.14 mg/dl, GGT 20 U/L, trombosit sayısı 243000 /µl idi. Abdominal ultrasonunda karaciğer boyutları ve parankim ekojenitesi normaldi. Hastanın HBV DNA'sı 17311 IU/ml gelmesi üzerine hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. İSHAK'a göre fibrozis skoru 2, HAI: 6 olarak tespit edildi,entekavir 0.5 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ayı sonundaki kontrolde hasta yorgunluk şikayeti olduğunu belirtti. Tedaviye devam edildi. Çalışılan HBV DNA negatif geldi. Tedavinin 2.ayı sonunda hastada yorgunluk şikayetinin devamı, buna ek olarak da sersemlik hissi, uykusuzluk şikayetlerinin geliştiği öğrenildi. Üçüncü ay sonu kontrolde tüm bu şikayetlerin giderek arttığı tespit edildi. Hastanın yaptığı işin bedenen olması, dikkat gerektirmesi nedeniyle tedavi kesildi. Tenofovir dipivoksil 245 mg/gün tedavisine geçildi. Tedavinin 1. ayı sonunda hastanın şikayetleri tamamen düzeldi. Hasta tenofovir tedavisinin 11.ayını tamamladı. Takipte herhangi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Sonuç: Yüksek direnç bariyeri nedeniyle KHB tedavisinde sıkça tercih ettiğimiz tedaviler arasında yer alan entekavir yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde güvenilirdir. Olgumuzda görülen yan etkiler entekavir alanlarda en sık gözlenen yan etkiler arasındadır, ancak semptomların şiddeti ve hastanın çalışma koşulları göz önüne alınarak tedavi değişimi yapılmıştır. Entekavir tedavisi gibi son derece güvenilir olduğu belirtilen tedavilerde dahi hastalarımızın yan etki yönünden dikkatli izlemi ve gereği halinde ilaç değişimine gidilebileceği akılda tutulmalıdır.

P-07

Akut Hepatit A ve B Koinfeksiyonu : Bir Olgu Sunumu

Sevcan ÖZEK BAŞARAN, Gülen GÜLOĞLU, Tuğçe YILDIZ, İbak GÖNEN, Onur KAYA, Esra NURLU TEMEL, Füsun Zeynep AKÇAM

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

Giriş: Akut viral hepatitler, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Erişkin yaş grubundaki akut viral hepatitlerin büyük kısmının etiyolojisinde sırasıyla hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit A virüsü (HAV) yer almaktadır. Bulaş yollarının farklılığı nedeniyle akut hepatit A ve akut hepatit B infeksiyonunun aynı anda görülmesi nadirdir. Bu yazıda bir akut HAV-HBV koinfeksiyonu olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 27 yaşında erkek hasta bir haftadır olan halsizlik, bulantı-kusma, idrar renginde koyulaşma, gözlerde sararma yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde dört ay önce diş çekimi öyküsü vardı. Genel durumu iyi, bilinci açık olan hastanın vital bulguları olağandı. Fizik muayenesinde skleralarda ve tüm ciltte yaygın ikterik görünüm dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde AST: 2538 U/L, ALT: 3691 (U/L), total bilirubin: 10,84 mg/dl, direkt bilirubin: 7,23 mg/dl, ALP: 274 U/L, GGT: 203 U/L, PT: 10,9 saniye, INR: 0,95 idi. Anti HBc IgM: 2,65 (+), Anti HAV IgM: 6,95 (+) saptandı. Bununla beraber, HBsAg : (+), HBe Ag: (+), Anti HBe : (-), Anti HBs: (-) idi. Hasta akut hepatit A + akut hepatit B koinfeksiyonu tanısıyla servise yatırıldı. Hastanın takiplerinde genel durumu iyi, vital bulguları stabil seyretti. Herhangi bir komplikasyonu olmayan hasta tedavisinin 6. gününde taburcu edildi. Hastanın laboratuvar sonuçları tabloda özetlenmiştir. Hasta sonrasında poliklinik kontrolüne gelmediği için birinci aydan sonraki tetkikleri yapılamadı.

Tablo : Hastanın laboratuvar değerleri

	Yatış	2.gün	4.gün	6.gün	1.ay
AST(U/L)	2538	1971	873	429	17
ALT(U/L)	3691	3326	2185	1286	29
ALP(U/L)	274				90
GGT(U/L)	203				58
Total bil. (mg/dl)	10,84	9,8	7,6	5,1	0,83
Direkt bil. (mg/dl)	7,23	6,34	4,78	2,7	0,19
INR	0,95	0,82	0,87	0,88	0,82
Lökosit/mm^3	4700				8600
Hemoglobin	15,8				15,3
Trombosit/ mm^3	234 000				271 000
HBs Ag	+				-
Anti HBs	-				-
Anti HBc Ig M	+				-
HBe Ag	+				-
Anti HBe	-				+
Anti HAV IG M	+				+
Anti HAV IG G	+				+

Tartışma: Akut viral hepatit %95 olasılıkla kendini sınırlayan bir tablodur. Akut hepatit A infeksiyonu, kronik hepatit B ve C'li hastalarda ciddi seyretme eğilimindedir. Çok nadir görülen akut hepatit A ve akut hepatit B koinfeksiyonu ise, bizim klinik gözlemimize göre diğer akut viral hepatit olgularından farklı bir seyir göstermemiştir.

İNDEKS

A

ACAR, Ali 42
AKÇAM, Füsun Zeynep 95, 99, 106
AKHAN, Sıla 73
AKTUĞ-DEMİR, Nazlım 81
ALIRAVCI, Işıl Deniz 49, 100
ALTUN, Memnune AŞKIN 103
ARSLAN, Eyüp 53, 100
ASAN, Ali 84
AVŞAR, Kemal 103, 104
AYDIN, Güle ÇINAR 100

B

BAŞARAN, Sevcan ÖZEK 99, 106

C

CAN, Fatma KESMEZ 101
CEYLAN, Tennure 104

G

GÖKAHMETOĞLU, Selma 70
GÖK, Şebnem EREN 33
GÖNEN, İbak 99, 106
GÜLOĞLU, Gülen 99, 106
GÜRBÜZ, Yeşim Saliha 90
GÜRCAN, Nagihan İNAN 87

I

İNAN, Dilara 57

K

KAYA, Onur 99, 106
KAYA, Zülküf 101
KORKMAZ, Pınar 63, 105

M

MISTIK, Reşit 23

O

ÖZMEN, Ahmet 105

P

PARLAK, Emine 101

S

SARGIN-ALTUNOK, Elif 50
SEZEN, Selma 101

T

TEKİN, Süda 77
TEMEL, Esra NURLU 99, 106
TIĞLI, Arzu 103, 104
TÜLEK, Necla 74
TUNA, Nazan 55
TUNCER-ERTEM, Günay 30

U

UYAR, Cemile 105

Y

YILDIRIM, Bahar Z. 104
YILDIZ, Orhan 60
YILDIZ, Tuğçe 99, 106
YILMAZ-KARADAĞ, Fatma 54, 55

Türkiye'de
Baraclude® (entekavir) 0.5 mg/1mg film tablet
10 YIL*

Bristol-Myers Squibb
www.bmsturkey.com

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI (KLİMİK) DERNEĞİ

İnönü Mah. Cumhuriyet Cad. Suna Apt. No.79 D.5
34373 Şişli, İstanbul
Tel. ve Fax: 0212 219 54 82

klimik@klimik.org.tr
www.klimik.org.tr