

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

AKUT HEPATİTEN TRANSPLANTASYONA

12-14 MAYIS 2017
ANEMON MALATYA HOTEL



UVHS

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

**TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI (KLİMİK) DERNEĞİ**

Meşrutiyet Mah. Rumeli Cad. İpek Apt. No. 70 D. 7, Şişli,
TR-34363 İstanbul, Türkiye

Telefon / Faks : +90 (212) 219 54 82

E-posta: klidik@klidik.org.tr

www.klik.org.tr

İÇİNDEKİLER

Önsöz

- 11 Çağrı Yazısı
13 Kurullar

Bilimsel Program

- 17 Bilimsel Program

Konuşmacı Özetleri

- 23 Akut Viral Hepatitlerde Antiviral Tedavi Neden? Ne Zaman?
Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ
- 26 Viral Hepatit B'de Karaciğer Dışı Tutulumların Yönetimi: Hepatit B
Prof. Dr. şebnem EREN GÖK
- 30 HIV İnfekte Hastada Akut Hepatit B: Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Ayşe İNCİ
- 32 Kronik Hepatit C Tedavisi Sırasında Dekompansasyon Gelişen Olgu
Uzm. Dr. Zerrin AŐCI
- 33 Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir İle Tedavi Edilen Hemofili Olgusu
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER
- 35 Antiviral Tedavi İle Viral Klerens Sağlanamayan Kronik Hepatit B Hastası
Uzm. Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU
- 36 Direkt Etkili Antiviral Deneyimli Hastada Yeniden Tedavi
Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI
- 38 Kronik Hepatit B'de Değişenler? : Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye
Prof. Dr. Onur URAL
- 42 Kronik Hepatit B'de Değişenler? : Tanı
Uzm. Dr. Ali ASAN
- 45 Kronik Hepatit B Tedavisi
Doç. Dr. Hüseyin şener BARUT
- 51 HCV Enfeksiyonunun Tanısı
Prof. Dr. Celal AYZ
- 54 Hepatit C Enfeksiyonu Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye
Yrd. Doç. Dr. Yeşim ALPAY

- 57 Viral Hepatit C'de Değişenler: Tedavi
Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN
- 60 Gebelik ve HBV Birlikteliği Olan Bir Olgu
Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN
- 62 Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi HIV + Hepatit C
Doç Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ
- 66 Transplantasyon ve Hepatit E
Yrd. Doç. Dr. Ferdi GÜNEŞ
- 68 Kronik Böbrek Yetmezlikli Bir Olguda Kronik Hepatit C Tedavisi
Uzm. Dr. Mustafa Özgür AKÇA
- 69 Hepatit C + Delta İnfeksiyonu
Uzm. Dr. Ahmet Cem YARDIMCI
- 71 Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları
Prof. Dr. Emel YILMAZ
- 75 Transplantasyon Sonrası Viral Hepatit B Yönetimi
Yrd. Doç. Dr. Safiye KOÇULU

Poster Bildiri Özetleri

- 79 **P-01** Bir Grup Gebede Hepatit B,C HIV Seropozitiflik Oranları
- 81 **P-02** Kemoterapi Alan Bir Hastada HCV Enfeksiyonu Yönetimi
- 83 **P-03** Son Dönem Renal Yetmezliği Olan Genotip 3 Hasta Tedavisi: Bir Olgu Sunumu
- 84 **P-04** Direk Etkili Antiviral İlaçlar İle Erken Dönem Sonuçları

İndeks

- 87 İndeks

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Ülkemizde ve dünyada önemli insan sağlığı sorunlarından olan viral hepatitler, uzmanlık alanımızın önemli ilgi alanlarından birisidir. **Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği'nin Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG)** tarafından periyodik ve geleneksel olarak ülkemizin değişik illerinde düzenlenen, Ulusal Viral Hepatit Simpozyumlarından dokuzuncusuna bu yıl **Malatya** ev sahipliği yapacaktır.

12-14 Mayıs 2017 tarihleri arasında düzenlenecek olan **IX. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (UVHS IX)**'nin teması bu yıl; **"Akut Hepatitten Transplantasyona"** olarak belirlenmiştir. Bilimsel Program, akut viral hepatitlerden başlayarak, epidemiyoloji, tanı ve tedavide özellikle son zamanlarda yaşanan değişimleri, ülkemizde giderek artan hasta sayısı ile günlük meslek pratiğimizde de karşılaştığımız karaciğer transplantasyonu alıcılarından dolayı, karaciğer transplantasyonunu da içerecek şekilde hazırlanmıştır. Simpozyumda poster tartışması da yer alacak olup; özellikle genç meslektaşlarımızın, bizlerle paylaşacakları posterleriyle, simpozyumun daha da zenginleşmesini ümit etmekteyiz.

Siz değerli meslektaşlarımızın katılım ve katkılarıyla başarıya ulaşacağına inandığımız **IX. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu**'nda beraber olmak umuduyla, sizleri Malatya'ya davet ediyoruz.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Üner KAYABAŞ

UVHS IX Düzenleme Kurulu Başkanı

DÜZENLEME KURULU VE BİLİMSEL KURUL

VHÇG BAŞKANI

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

VHÇG BAŞKAN YARDIMCISI

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

VHÇG SEKRETERİ

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

SİMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Üner KAYABAŞ

SİMPOZYUM BAŞKAN YARDIMCISI

Doç. Dr. Hüseyin Şener BARUT

SİMPOZYUM GENEL SEKRETERİ

Yrd. Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

ÜYELER

Uzm. Dr. Özgür AKÇA

Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI

Yrd. Doç. Dr. Yeşim ALPAY

Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN

Uzm. Dr. Ali ASAN

Uzm. Dr. Zerrin AŞÇI

Prof. Dr. Celal AYAZ

Prof. Dr. İsmail BALIK

Doç. Dr. Hüseyin Şener BARUT

Prof. Dr. Atahan ÇAĞATAY

Prof. Dr. İlhami ÇELİK

Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

Doç. Dr. Şebnem EREN-GÖK

Yrd. Doç. Dr. Ferdi GÜNEŞ

Prof. Dr. Kenan HIZEL

Prof. Dr. Dilara İNAN

Uzm. Dr. Ayşe İNCİ

Prof. Dr. Ayten KADANALI

Prof. Dr. Ali KAYA

Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ

Yrd. Doç. Dr. Safiye KOÇULU

Uzm. Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU

Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM

Prof. Dr. Reşit MISTIK

Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Prof. Dr. Murat SAYAN

Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK

Doç. Dr. Süda TEKİN

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Prof. Dr. Onur URAL

Uzm. Dr. Ahmet Cem YARDIMCI

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Prof. Dr. Emel YILMAZ

BİLİMSEL PROGRAM

Birinci Gün 12 Mayıs 2017, Cuma

- 08.00 - 12.00 OTELE GİRİŞ VE KAYIT
- 12.00 - 13.00 ÖĞLE YEMEĞİ
- 13.00 - 13.30 **AÇILIŞ TÖRENİ**
Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Üner KAYABAŞ
- 13.30 - 14.00 **AÇILIŞ KONFERANSI**
Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Reşit MISTIK**
İnsanlığın İnfeksiyon Hastalıkları Sınavı: Nereden Nereye?
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY
- 14.00 - 14.30 **OTURUM 1: Akut Viral Hepatitler**
Oturum Başkanları: **Prof. Dr. İsmail BALIK, Prof. Dr. Kenan HIZEL**
Akut Viral Hepatitlerde Antiviral Tedavi: Neden, Ne Zaman?
Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ
- 14.30 - 14.45 KAHVE ARASI
- 14.45 - 15.45 **OTURUM 2: Viral Hepatitlerde Karaciğer Dışı Tutulumların Yönetimi**
Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Ali KAYA**
Hepatit B
Doç. Dr. Şebnem EREN-GÖK
Hepatit C
Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM
- 15.45 - 16.45 **UYDU SİMPOZYUM-1 Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.**
İmmünoşüpresif Hastalarda HBV Profilaksisi ve HBVizyon
Oturum Başkanı: **Doç. Dr. Şükran KÖSE**
Konuşmacılar: **Prof. Dr. Murat Aladağ, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN**
- 16.45 - 17.00 KAHVE ARASI
- 17.00 - 18.45 **OTURUM 3: Problem Olgular İçin Fikir Birliği Oturumu**
Tartışmacılar: **Prof. Dr. Orhan YILDIZ, Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK, Doç. Dr. Süda TEKİN**
Olgu Sunumları
HIV ile İnfekte Olguda Akut HBV İnfeksiyonu
Uzm. Dr. Ayşe İNCİ

Birinci Gün 12 Mayıs 2017, Cuma

Kronik Hepatit C Tedavisi Sırasında Dekompansasyon Gelişen Olgu
Uzm. Dr. Zerrin AŞÇI

Hemofili Tanılı Bir Hastada Kronik Hepatit C Tedavisi
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

Antiviral Tedavi ile Viral Klirens Sağlanamayan Kronik Hepatit B Hastası
Uzm. Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU

Direkt Etkili Antiviral Deneyimli Hastada Yeniden Tedavi
Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI

19.00 - 22.00 SERBEST ZAMAN

İkinci Gün 13 Mayıs 2017, Cumartesi

08.30 - 10.00 **OTURUM 4: Kronik Hepatit B'de Değişenler?**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU, Prof. Dr. Ayten KADANALI**

Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye
Prof. Dr. Onur URAL

Tanı
Uzm. Dr. Ali ASAN

Tedavi
Doç. Dr. Hüseyin Şener BARUT

10.00 - 10.15 KAHVE ARASI

10.15 - 11.45 **OTURUM 5: Kronik Hepatit C'de Değişenler?**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Murat SAYAN, Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK**

Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye
Yrd. Doç. Dr. Yeşim ALPAY

Tanı
Prof. Dr. Celal AYAZ

Tedavi
Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN

- 11.45 - 12.00 **UYDU SİMPOZYUM-2 Beckman Coulter**
- Yeni Nesil Viral Yük Tayini ve Hasta Yönetimine Etkisi**
Konuşmacı: **Selen KIHTİR**
- 12.00 - 13-00 **ÖĞLE YEMEĞİ**
- 13.00 - 15.00 **OTURUM 6: Olgular Eşliğinde Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit Tedavisi**
Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Üner KAYABAŞ, Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU**
- Gebelik + Hepatit B
Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN
- HIV + Hepatit C
Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ
- Transplantasyon + Hepatit E
Yrd. Doç. Dr. Ferdi GÜNEŞ
- Kronik Böbrek Yetmezliği + Hepatit C
Uzm. Dr. Özgür AKÇA
- Hepatit C + Delta enfeksiyonu
Uzm. Dr. Ahmet Cem YARDIMCI
- 15.00 - 16.00 **UYDU SİMPOZYUM-3 Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.**
- Madde Kullanımı ile Hepatit Birlikteliği
Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN**
- Konuşmacılar: **Prof. Dr. M. Murat KULOĞLU, Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**
- 16:00 - 22.00 **SERBEST ZAMAN**

Üçüncü Gün 14 Mayıs 2017, Pazar

- 10.00 - 11.30 **OTURUM 7: Karaciğer Transplantasyonu**
Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Necla TÜLEK, Prof. Dr. Atahan ÇAĞATAY**
- İndikasyonlar
Prof. Dr. Emel YILMAZ
- Transplantasyon Sonrası Viral Hepatit B Yönetimi
Yrd. Doç. Dr. Safiye KOÇULU
- Transplantasyon Sonrası Viral Hepatit C Yönetimi
Prof. Dr. Dilara İNAN
- 11.30 - 12.15 **POSTER TARTIŞMASI**
Oturum Başkanı: **Prof. Dr. İlhami ÇELİK**
- 12.15 - 12.30 Akılcı Antibiyotik Kullanımının Önemi
Prof. Dr. Üner KAYABAŞ
- 12.30 - 13.00 **ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTISI**
- 13.00 - 13.15 **DİLEKLER VE KAPANIŞ TÖRENİ**

KONUŞMACI ÖZETLERİ

Akut Viral Hepatitlerde Antiviral Tedavi Neden? Ne Zaman?

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara 2.Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

AKUT HEPATİT B TEDAVİSİ

Dünya sağlık örgütü 1992 yılında hepatit B aşısının çocukluk aşıları içinde uygulanmasını tavsiye etti. Bu yıldan sonra aşığı uygulayan ülkelerde akut hepatit B sayılarında çok belirgin bir azalma olmuştur ⁽¹⁾. Ülkemizde üniversal hepatit B aşılması 1998 yılından itibaren başlamış ve akut olgularda belirgin azalmayla sonuçlanmıştır ⁽²⁾. Akut hepatit B çocukluk çağında çoğunlukla asemptomatiktir, erişkin yaştaki hastaların yaklaşık üçte birinde semptomatik geçirilmektedir. Anikterik geçirilen hastalık çoğunlukla kronikleşir. İkterik geçirilen hastalıkta kronikleşme oranı düşüktür, ancak fulminan hepatit ortaya çıkma şansızlığı vardır. Akut hepatit B geçiren hastaların yaklaşık %1 inde akut karaciğer yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Delta koinfeksiyonu mevcudiyetinde bu oran daha da artmaktadır. Karaciğer transplantasyonu fulminan hepatit B de bilinen kanıtlanmış tek tedavidir.

Semptomatik hastalık geçiren ve sarılıkla seyreden akut hastalık genellikle kendiliğinden iyileşir. Bulantı ve kusma gibi semptomlar belirgin ise bu hastaları bir süre hastanede yatırmak gerekebilir. Bu hastalarda antiviral tedavinin hepatit B nin doğal seyrini değiştirmedeği gösterilmiştir ve tedavi endikasyonu yoktur. Aksine bu hastalara antiviral ajanların verilmesi virüs titresini düşürerek ve immun yanıtı engelleyerek kronikleşmeyi artırır. Fakat Japonyadan yapılan bir çalışmada erken dönemde başlanan antiviral tedavinin kronikleşmeyi artırmadığı görülmüştür. Hatta genotip A hastalarda erken dönemde başlanan NA tedavinin (ilk 8 hafta içinde) kronikleşmeyi azalttığı gösterilmiştir ⁽³⁾

Akut hepatit B'li hastalarda akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskinin önlenmesi tedavinin temel amacıdır. Hayatı tehdit eden şiddetli hastalık veya fulminan akut hepatit B dir. Şiddetli akut hepatit B'nin özelliği pıhtılaşma bozukluğu (INR>1.5), uzamış hastalık (Dört haftadan uzun belirgin hastalık veya belirgin sarılık) veya akut karaciğer yetmezliği bulgularının olmasıdır. Randomize kontrollü çalışmalar olmasa da yapılan birkaç kohort çalışma potent nükleozit/nükleozid analoglarıyla tedavi ile hastalığın akut karaciğer yetmezliğine ilerlemesinin ve sonuç olarak ta karaciğer transplantasyonu ve ölümü engellendiği gösterilmiştir. Eğer karaciğer yetmezliği ve ileri hepatik ensefalopati bulguları ortaya çıktıktan sonra şiddetli hepatit B de tedavi uygulanırsa beklenen fayda görülmemektedir.

Yüksek serum aminotransferazları, derin sarılık, hepatik ensefalopati gibi akut karaciğer yetmezliğine gidiş bulguları olan hastalarda lamivudin veya diğer antiviral ilaçların kullanımı ile ilgili araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda hastaların çoğunda akut karaciğer yetmezliğine gidişin ve kronik hastalığın engellendiği ortaya çıkmıştır ^(4,5).

Miyaka ve arkadaşları hepatit B ye bağlı 33 fulminan hepatitli hastada lamivudinin etkinliğini retrospektif olarak araştırmışlardır. Bu 33 hastanın 10'una lamivudin tedavisi uygulanmış, 23 hasta antiviral tedavi almamıştır. Sonuç olarak lamivudin alan hastalarda sağ kalım %70 bulunurken, lamivudin tedavisi almayan hastalarda sağkalım %26 bulunmuştur ⁽⁴⁾.

Tillman ve arkadaşları ise ağır veya fulminan hepatit tanısı koydukları 17 hastaya 100 veya 150 mg / gün lamivudin tedavisi uygulamışlardır. Ağır hepatit tablosu hepatik ensefalopati varlığında INR>2 veya PT≥23 olarak tanımlanmıştır. Bu 17 hastanın 14'ünde (%82,4) sağkalım gerçekleşmiştir. Tarihi kontrol grubunda ise sağkalım oranı 4/20 (%20)'dir ⁽⁵⁾.

Kumar ve arkadaşları ise ağır akut hepatit B'li hastalarda ilk kez plasebo kontrollü çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada akut hepatit B aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı olarak tanımlamışlardır;

1-Hepatik ensefalopati, 2- Serum bilirubin ≥ 10 mg/dl, 3- INR $\geq 1,6$

Ağır hepatit B kriterlerini karşılayan ve bilirubin düzeyi 5 mg üzerinde olan 71 hastanın 31'ine 100 mg/gün lamivudin tedavisi başlamışlar, 40 hasta ise plasebo vermişlerdir. Lamivudin alan grupta HBV DNA düşüşü daha hızlı olmasına rağmen biyokimyasal ve klinik iyileşmede bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmada ölen hasta yoktur ⁽⁶⁾.

Sonuç olarak akut hepatit B de antiviral ilaçlarla tedavi endikasyonu sadece pıhtılaşma bozukluğu ve uzamış hastalıkla seyreden ağır vakalarda düşünülmelidir. Tedavide entekavir, tenofovir ve lamivudin kullanılabilir. Antiviral tedavi mortaliteyi düşürür ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltır.

AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

Akut HCV tedavisinin esas amacı kronik enfeksiyon gelişimini engellemektir. Özellikle damar içi uyuşturucu kullananlarda enfeksiyonun diğer kişilere bulaş olasılığı yüksek olduğundan, akut enfeksiyonun tedavisi bulaşın engellenmesine de katkı sağlamaktadır. Tedavisiz olgularda kronikleşme riski %50-90'dır. Özellikle asemptomatik olgularda kronikleşme riski daha yüksek iken, semptomatik olgularda düzelmeye olasılığı daha yüksektir. Ancak birçok asemptomatik akut enfeksiyon tanı konulmadığından doğrudan kronik HCV enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akut hepatit C tanısı konulan hastalara hemen tedavi başlanması önerilmez. Tedavi için ya 12-16 hafta beklenir, ya da 6 ay süre izlenir ve kronikleşirse tedavi verilir. Özellikle semptomatik hastalarda spontan viral klirens olasılığının daha fazla olması nedeniyle tedaviye başlamadan önce belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir⁽⁷⁾. Semptomatik akut HCV enfeksiyonunun IFN veya Pegileinterferonlarla monoterapisi yaklaşık hastaların %90'ında kronikleşmeyi önler^(8,9). İnterferonlarla birlikte ribavirin kullanılmasının HCV/HIV koinfeksiyonu dışında, başarı oranını değiştirmediği belirlenmiştir⁽¹⁰⁾. Günümüzde direk etkili antiviral ilaçların akut hepatit C de de yüksek etkinlik göstermesi nedeniyle İnterferonların kullanılması sorgulanır hale gelmiştir. HCV monoinfekte hastalarda 6 haftalık Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi ile %100 SVR elde edilmiştir⁽¹¹⁾. Özellikle HCV RNA düzeyi yüksek ve HIV ile koinfekte hastalarda daha uzun tedavi süreleri gerekir⁽¹¹⁾. Genotip 1 akut HCV enfeksiyonlu hastalarda önerilen tedavi 8 haftalık sofosbuvir ile birlikte NS5A inhibitörünün kullanılmasıdır⁽¹²⁾. Genotip 2 ve genotip 3 de tedavi süreleri henüz tam olarak belirlenmemiştir⁽¹²⁾.

Semptomatik hastalarda HCV nin spontan serokonversiyon şansı yüksektir. Günümüzde DAA ajanlarla yüksek SVR oranları nedeniyle bu hastalarda 6 aydan uzun süre beklemek mantıklı görülmektedir. Asemptomatik ve IL28B CT veya TT olan hastalarda kronikleşme riski çok yüksek olduğundan, bu hastaların hemen tedavisi düşünülmelidir⁽¹²⁾. Bu hastalar asemptomatik olduklarından erken dönemde çoğunlukla tanı konulmadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shiffman ML. Management of Acute Hepatitis B. Clin Liver Dis 2010;14:75
2. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi, ANKEM Derg 2013;27(Ek 2):128-134
3. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, et al; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2014 Jan;59(1):89-97.
4. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. Intern Med 2008;47:1293-9. 80.
5. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006; 13:256-63.

6. M. Kumar, S. Satapathy, R. Monga, et al. A Randomized Controlled Trial of Lamivudine to Treat Acute Hepatitis B. *HEPATOLOGY*, Vol. 45, No. 1: 97-101.
7. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatology*. 2003; 39(6): 1056-62.
8. Broers B, Helbling B, François A, et al. Swiss association for the study of the liver (SASL 18). Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol*. 2005 Mar;42(3):323-8.
9. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al.; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1452-7.
10. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Telaprevir in The Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Men. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(6):873-9.
11. Deterding K, Spinner CD, Schott E, et al. HepNet Acute HCV IV Study Group. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):215-222.
12. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology, A Clinical Textbook*. 8th Edition. Hamburg, Medizin Fokus Verlag, 2017:299-300.

Viral Hepatit B’de Karaciğer Dışı Tutulumların Yönetimi: Hepatit B

Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK

Bozok Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat

Son 40 yıldır hepatit B virüsünün tek etkilediği organın karaciğer olduğu düşünülmüş ve araştırmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmıştı. Pascual ve arkadaşları, 1990’lardan sonra viral hepatitler ve ekstrahepatik bulgular arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüş ve hepatit C enfeksiyonu olan iki hastada miks kriyoglobülinemi tanımlamışlardır ⁽¹⁾. Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda da dolaşan immün komplekslerin gösterilmesi, karaciğer hastalığı dışında klinik belirti ve bulgulardan bunların sorumlu olduğunu düşündürmüştür ⁽²⁾. Akut ve kronik hepatit B li hastaların yaklaşık %20 ’sinde karaciğer dışı bulgular görülebilmektedir ⁽³⁾. Karaciğer dışı bulguları tanımak önemli, çünkü bulgular atipik olabileceği gibi hepatit semptomları ile belirgin bir ilişkisi olmayabileceği gibi kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalarda da ortaya çıkabilmektedir ^(4,5). Bu bulguların fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, en çok kabul edilen teoriler arasında dolaşan antikorlar, immün kompleksler, bağışıklığın indüklediği lokal viral antijenler, virüs tarafından üretilen, dokuya karşı reaksiyon gösteren otoantikorlar ve/veya karaciğer dışındaki bölgelerde virüse karşı doğrudan reaksiyon oluşumu sayılabilir ⁽⁵⁾.

Akut viral hepatit B’li hastaların %10-20’sinde, ateş, cilt döküntüsü, artralji ve poliartritin görüldüğü serum hastalığı benzeri hastalık görülebilir. Tipik olarak bu belirtiler, prodromal dönemde, klinik bulguların hemen öncesinde ortaya çıkmakta, sarılık ile birlikte kaybolmaktadır. Cilt döküntüsü, eritematöz, maküler, makülopapüler, ürtikeryal veya peteşiyal özellikte olabilir. Böbreği, merkezi ve periferik sinir sistemini içeren diğer semptomlar da görülebilmektedir ^(3, 6).

Viral hepatitteki karaciğer dışı belirtiler nadiren aylarca devam edebilir, bu da genellikle kronik hepatite geçişin göstergesi olmaktadır. Viral replikasyonun yüksek düzeyde devam etmesi, antijen varlığında çözünebilir immün komplekslerin oluşmasına, deri, böbrek ve orta/küçük çaplı arterler gibi bölgelerde depolanmasına neden olmaktadır. Bu immünolojik durum, HBV enfeksiyonundan sonraki altı ay içinde gelişmekte, poliarteritis nodosa gibi ciddi sistemik vaskülite neden olmaktadır. En sık görülen karaciğer dışı belirtiler arasında, poliarteritis nodosa, serum hastalığı benzeri tablo, esansiyel miks kriyoglobulinemi, nefropati, cilt bulguları bulunmaktadır ^(5, 6).

Hepatit B enfeksiyonunda görülen karaciğer dışı sendromlar tabloda özetlenmiştir ^(7, 8)

Tablo: Hepatit B infeksiyonunda görülen karaciğer dışı sendromlar

Sendrom	Bulgular
Serum hastalığı benzeri sendrom	Ateş (<39° C), eritematöz cilt döküntüsü, myalji, artralji, halsizlik / yorgunluk, proteinüri veya hematüri ile seyredabilen immün reaksiyon sendromu
Glomerülonefrit	Membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, immünglobulin A-nefropatisi
Poliartrit	Akut ve simetrik inflamasyon, sabah sertliği
Poliarteritis nodosa	Primer sistemik nekrotizan vaskülit, yüksek ateş, halsizlik, kırgınlık, iştah ve kilo kaybı
Dermatolojik tutulumlar	Büllöz pemfigoid, liken planus, Gianotti-Crosti sendromu (Papüler akrodermatit), eritema nodosum, piyoderma gangrenosum
Esansiyel miks kriyoglobülinemi	Sık: Reyno fenomeni, artrit, sikka sendromu Daha az görülen: renal, nörolojik veya vaskülitik komplikasyonlar
Nörolojik/psikolojik durumlar	Guillain-Barré sendromu, mental durumda değişiklik, depresyon/psikoz

Serum hastalığı benzeri sendrom: Klinik bulgular, hepatitin iyileşme döneminden sonra tamamen düzelmektedir.

Glomerülonefrit: Hepatit B ye bağlı glomerülonefrit insidansı, %0.1 ile %8-10 arasında bildirilmektedir. Brzoso ve arkadaşları glomerülonefrit patogeneğinde HBV tutulumunu ilk tanımlayanlardır ve HBV insidansını % 34.6 olarak bildirmişlerdir. Hem çocuklar hem de büyüklerde nefrotik sendrom ile belirti verir. HBV infeksiyonu ile ilişkili glomerülonefritin en çok bilinen tipi membranöz glomerülonefrit (MGN) tir. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) and mezangiyal proliferatif glomerülonefrit de görülebilmektedir. Prognoz yaş ile ilişkilidir, çocukların %95'inde kendiliğinden düzelerken yetişkinlerin %25'inde böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. HBV ilişkili GNF tanısında, HBV antijeninin veya antikörünün serolojik olarak gösterilmesi, böbrek biyopsisinde glomerüler birikimler içinde bir veya daha fazla HBV ilişkili antijen (HBsAg, HBcAg veya HBeAg) immunohistokimyasal olarak gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Tedavide, HBV replikasyonunu önleyen ve proteinürüyü azaltan antiviral ilaçlar önerilmektedir. İnterferon, lamivudin ve entekavir gibi nükleozid analoglarını kapsayan antivirallerin, viral süpresyon, HBeAg serokonversiyonu, serum HBV DNA düzeylerini düşürmesi, serum alanin transferaz düzeylerinin normale dönmesi sonucunda nefrotik sendromu ve proteinürüyü azalttığı düşünülmektedir. Antivirallerden adefovir ve tenofovirin böbrek hasarı olan hastalarda kullanılmaması gerektiği göz ününde bulundurulmalıdır. Zheng ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde bu bilgilerin yanında, antiviral tedaviye iyi yanıt vermeyen ve/veya proteinürüde düzelme olmayan hastalarda immünsüpresifler, özellikle de glukokortikoidlerin ampirik olarak kullanıldığı, etkinliği tam olarak gösterilmemekle birlikte antiviral ile birlikte kullanılan düşük doz steroid etkili olduğu ve önerilebileceği bildirilmektedir (2, 5, 9, 10).

Artrit: Akut prodromal fazdan sonra artrit genellikle kaybolur. Artrit ile ilgili semptomların kaybolması HBsAg nin klirensi ile ilgilidir. Bazı kronik hepatit B enfeksiyonlarında, eritematöz cilt lezyonları ile birlikte asimetric poliartrit görülebilir. Kompleman, immünglobin ve HBsAg-anti HBs içeren immün komplekslerin sinoviyada biriktiği gösterilmiştir. Eklem tutulumunda destrüksiyon olmadığı için tanıda radyolojik görüntü fayda sağlamamaktadır (11).

Poliarteritis nodosa (PAN): Kronik HBV enfeksiyonlarının %1-5'inde gelişmekte, enfeksiyonun ilk altı ayında aniden ciddi bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. PAN, küçük ve orta büyüklükte arterleri tutan, damar duvarlarında immün kompleks depolanması sonucu ortaya çıkan sistemik bir vaskülitir. PAN ve HBV ilişkili PAN in klinik semptomları, orşitin HBsAg pozitif gruplarda daha fazla görülmesi haricinde aynıdır. Semptomlar, etkilenen cilt, kalp, böbrekler ve sinir sistemi gibi organ ve sistemlerde oluşan iskemik nekroz sonucunda ortaya çıkmaktadır. HBV ilişkili PAN da en sık bildirilen komplikasyon gastrointestinal tutulumdur. Bunu malign hipertansiyon, böbrekte infarkt, orşit ve epididimit izlemektedir. Genel semptomlar arasında, ateş, halsizlik, kırgınlık, iştah ve kilo kaybı bildirilmektedir. Ayrıca karın ağrısı, tansiyon yüksekliği, palpable purpuradan, nodül ve eritematöz döküntülere kadar değişebilen cilt bulguları, poliartralji, poliartrit, eosinofili görülmektedir. Bunların yanında merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumu da gelişmektedir (5, 7, 9, 11, 12).

Kronik HBV ye bağlı PAN tedavi edilmezse vasküler komplikasyonlar nedeniyle %30-50 oranında mortal seyreder. PAN tedavisinde immünsüpresif tedaviler ve plazma değişimi kullanılmaktadır, ancak HBV ilişkili PAN tedavisinde bu ilaçların HBV replikasyonu ve karaciğer üzerindeki etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle HBV ilişkili PAN tedavisinde nükleotid analogları ile tedavi gereklidir. Antiviral ajanların araştırıldığı çalışmalarda önce vidarabin, sonra interferon-α2b ve daha sonra lamivudin kullanılmıştır. Ağır vaskülit olgularında, kortikosteroid ve plazma değişiminin birlikte kullanılarak immünkomplekslerin uzaklaştırılması ve nükleotid analogları ile uzun süreli HBV baskılanması uygulanmış ve iyi sonuç alınmıştır (13). Kortikosteroid ve entekavirin birlikte kullanıldığı ve çok iyi yanıt alındığını bildiren olgu bildirimleri bulunmakla birlikte, entekavir ve tenofovir gibi daha güçlü antivirallerin etkinliği açısından daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmektedir (11, 12).

Dermatolojik tutulumlar: Kronik HBV enfeksiyonundaki bulgular, değişik formlarda görülmekte, sistemik sendromların bir bölümü olabilmekte ya da cilt tutulumu ile sınırlı kalmaktadır. En sık ürtiker, makülopapüler döküntü ve liken planus görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonundaki döküntüler nötrofil infiltrasyonu sonucu küçük damarlarda nekroz ve palpe edilebilen purpura formunda görülmektedir. İnfantil papüler akrodermatit olarak da bilinen Gianotti-Crosti sendromu bazen çocuklarda görülür. Yüzde ve distal ekstremitelerde 2-3 mm lik kaşıntısız eritematöz papüler veya veziküler lezyonlarla karakterizedir. On beş gün içinde düzelir. Liken planus: HBsAg pozitif hastalarda prevalansı yüksektir. Tipik olarak ağız mukozası, dil ve cildi etkilemekte, likene benzeyen papüller ve lezyonlara neden olmaktadır. Epidermis, atrofik, normal veya hipertrofik olabilir, sıklıkla veziküllere neden olan, bazal membranda likefaksiyon görülmektedir (5, 7).

Esansiyel Miks Kriyoglobülinemi: İmmünlobinin soğuk ortamda reversible presipitasyonu ile başlayan, sistemik bir hastalıktır. En sık kronik hepatit C'li hastalarda görülmekle birlikte HBV li hastalarda prevalansı %1-15 arasında değişmektedir. Klasik bulguları, purpura, tekrarlayan artrit atakları ve güçsüzlüktür. Daha nadir olarak glomerülonefrit, akciğer komplikasyonları, nörolojik tutulum ve sistemik vaskülit gelişebilmektedir. Poliarteritis nodozadan farklı olarak sadece küçük damarları etkilemekte, eozinofili veya anevrizmaya neden olmamaktadır. Semptomatik kriyoglobülinemi nükleoz(t)id analogları ile tedavi edilmiştir (4, 5, 7, 11).

Nörolojik/psikolojik durumlar: Guillain-Barré sendromu (GBS), hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonunda görülebilen nadir bir durumdur. Yımam ve arkadaşları tarafından bildirilen akut HBV enfeksiyonu ile ilişkili GBS olgusu, bu nadir görülen bu durumun farkındalığını artırmış ve hızlı tanı ve zamanında başlanan tedavinin önemini göstermiştir. Erken tanı sonrasında Yımam ve arkadaşları tarafından tedavide önerilen intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve plazma değişimi ile ilgili çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalar yapılmış, bu tedavilerin destek tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir. GBS de diğer tedavi yaklaşımları arasında destek tedavisi, kardiovasküler tedavi, ağrı kontrolü ve rehabilitasyon mevcuttur. Glukokortikoidlerin de tedavide faydalı olduğu gösterilmiştir. Akut HBV ilişkili GBS nun tedavisinde hem IVIG hem de plazma değişiminin rolü olması myelin kılıfında immün mekanizma ile oluşan hasarı düşündürmektedir (7).

Kaynaklar

- 1-Pascual M et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
- 2-Amarapurkar D.N, Amarapurkar A.D. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Annals of Hepatology* 2002; 1(4):192-195.
- 3-Chloe Lynne Thio and Claudia Hawkins Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus in Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Eighth edition 2015 Philadelphia sayfa:1826.
- 4-Wells J T. and Perrillo R. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Chapter 79, 1309-1331.
- 5-Penagos L et al. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol / 31 (3) 2016.*
- 6-P. Cacoub et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations . *Journal of Hepatology* 43 (2005) 764–770).
- 7-Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic Manifestations of Acute Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology & Hepatology Volume 9, Issue 2 February 2013 123-126.*
- 8-Arslan F. Kronik viral hepatitlerin karaciğer dışı belirti ve bulguları. *Viral Hepatit 2013 . Editörler Fehmi Tabak, Selma Tosun İstanbul 2013 Sayfa:471-479.*
- 9-Baig S , Alamgir M The Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Virus. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2008, Vol. 18 (7): 451-457.
- 10- Zheng Xiao-Yong et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol* 2012 February 28; 18(8): 821-832 .
- 11-Sandeep Satsangi, Nikhil Gupta Rheumatologic Manifestations of Viral Hepatitis B and C *Journal of Hepatitis* 2015 Vol. 1 No. 1:3.
- 12-Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo. Clinical Features of Vascular Disorders Associated with Chronic Hepatitis Virus Infection *Dig Dis* 2014;32:786–790.
- 13-L. Guillemin, et al. The French Vasculitis Study Group. Short-Term Corticosteroids Then Lamivudine and Plasma Exchanges to Treat Hepatitis B Virus–Related Polyarteritis Nodosa Arthritis & Rheumatism (*Arthritis Care & Research*) Vol. 51, No. 3, June 15, 2004, pp 482– 487.

HIV İnfekte Hastada Akut Hepatit B: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Ayşe İNCİ

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

İnsan immun yetmezlik virusu (HIV) ile infekte hastalarda ortak bulaş yollarının olması nedeniyle HBV koenfeksiyonları birlikteliği sık görülmektedir. Bu yazıda HIV infekte bir hastada akut Hepatit B olgusu sunulmuştur.

OLGU

Kırk dokuz yaşında erkek hasta, iştahsızlık, halsizlik ve ateş yakınmalarıyla acil kliniğine başvurdu. Öyküsünde şikayetlerinin 15 gündür olduğu ve bir sürede adını bilmediği bitkisel karışımlar kullandığı öğrenildi. Ayrıntılı alınan anamnezinde 6 ay önce başka bir hastaneye genel cerrahi polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Ailede hepatit öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinden genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryante idi. Cilt ve sklera ikterik, diğer sistem muayenesi doğaldı. Ateşi 36°C, TA:110/60 mmHg, nabız: 80/dk olarak bulundu. Hastanın acilden ilk yapılan tetkiklerinde Hb:12,1g/dL, WBC: 4600 , Plt:201000/uL,, Glukoz:113 mg/dL, Kreatinin:0.9 mg/dL, ALT(Alanin aminotransferaz):783 U/L, AST (Aspartat aminotransferaz) :403U/L, Albumin:5.5 gr/dL, T.protein : 5,8 gr/dL,,CRP:7 mg/dL, Total bilirubin 6.7 mg/dl,Direk .Bilirubin :5.9 mg/dl,INR:1.02 idi. Viral serolojik tetkiklerinde ise HBsAg (+), anti-HBs (-), anti- HCV (-), anti-HAV IgG (+), Anti HIV (+)olarak tespit edildi. Hastanın acilde yapılan ultrasonografisinde safra kesesi duvar kalınlığında diffüz artış ve ödem olduğu belirlendi. Hasta tanı ve tedavi amaçlı dahiliye kliniğine yatırıldı. Yatış sonrası yapılan ayrıntılı anamnezinde 6 ay önce kolonoskopi yapıldığı ve orada bakılan tetkiklerinde HBsAg (-) olduğu belirlendi. Anti HAV Total (+),Anti HAV IgM(-),HBeAg (+),Anti HBeAg (-),Anti HBC Total (+),Delta Antikoru (-),VDRL (-), TPHA (-), Toxo IgG (+), anti CMV IgG (+) olarak tespit edildi. tespit edildi. Hastanın yatışı sonrası yapılan tetkiklerinde Plt:202000/uL, Glukoz:62 mg/dL, Kre:0.9 mg/dLALT:667 U/L,, AST:442U/L, Total bilirubin15.6 mg/dl,Direk .Bilirubin :13.7 mg/dl,INR:1.3 olduğu ve Western Blot sonucu pozitif, HIV RNA düzeyi 32820 IU/ml ,HBV DNA 7874000 IU /ml olduğu belirlendi. Hastanın Bilirubin düzeyinin yükselmesi, INR uzaması, hastanın genel durumunda bozulma olması üzerine hastanın direnç testi için kanı alınarak antiretroviral tedavi olarak Tenofovir /Emtricitabine ve Lopinavir/Ritonavir tedavisi başlandı. Tedavi sonrası 2 ayın sonunda, HIV RNA negatif , HBV DNA 9559 IU/ml, HBsAg (+), HbeAg (-), Anti Hbe(+), AST, ALT, Bilirubin ve INR değerinin normale döndüğü görüldü.Hastanın aile üyeleri Hepatit B aşılama programına alındı. Hastanın takibi devam etmektedir.

Tartışma

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada önemli sağlık sorunu olamaya önemli devam etmektedir. Dünya çapında 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmekte; her yıl 500 bin ile 1.2 milyon kişi HBV'ye bağlı kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma nedeniyle ölmektedir. Hepatit B aşılardan beri kullanılmasına rağmen hepatit B enfeksiyonu yaygın görülmekte olup halen tüm dünyada önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Tanımlandığı 1981 yılından itibaren HIV/AIDS, üzerinde en çok çalışılan enfeksiyon hastalıklarından biri haline gelmiştir ^(1,2).

İnsan immun yetmezlik virusu (HIV) ile infekte hastalarda ortak bulaş yollarının olması nedeniyle HBV koenfeksiyonları birlikteliği sık görülmektedir. HBV seroprevalansı bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Ülkemizde 1985 - 2015 arasında HIV/AIDS vaka sayısı 13 181 dir. HIV infekte olgularda kronik Hepatit B (KHB) ve kronik Hepatit C (KHC) enfeksiyonlarında karaciğer hastalığına

bağlı komplikasyonların görülme oranı daha fazladır. Bu yüzden koinfekte hastalarda karaciğer hastalığına bağlı mortalite oranı artmaktadır^(3,4,5).

HBV ve HIV enfeksiyonu , başlıca parenteral, cinsel ve vertikal olmak üzere benzer bulaş yollarına sahiptir. Akut HBV, kronik HBV enfeksiyonu gelişme oranları, HIV pozitif kişilerde HIV negatif kişilere oranla daha fazla olmaktadır. HIV/HBV birlikte olması durumunda tedaviye yanıt oranları azalmakta ve akut HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı HIV pozitif grupta HIV negatif gruba göre daha yüksektir. Bu durum HBV ve HIV koinfekte hastalarda tedavi yanıtına ve mortaliteye de yansımaktadır⁽⁶⁾.

HIV ile enfekte olduğu saptanan tüm kişilere HBsAg testi yapılmalıdır. HBsAg negatif bulunan tüm HIV ile enfekte kişiler, hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır. Bu hastalarda her iki virüse de etkili tedavi başlanır. Birinci seçenek tenofovir disoproksil fumarat (TDF) + emtricitabin (FTC) ile bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) veya proteaz inhibitörü (Pİ) kombinasyonudur. Alternatif olarak TDF + lamivudin (3TC) + NNRTİ veya Pİ de kullanılabilir⁽⁷⁾.

Bizim olgumuz da Tenofovir /Emtricitabine ve Lopinavir/Ritonavir tedavisi başlandı. Konuyla ilgili literatür tarandığında benzer şekilde Ikeda ve arkadaşlarının 33 yaşındaki HIV enfekte akut hepatit B olgu sunumunda HIV ve hepatit B virüsü (HBV) replikasyonunu baskılayan tenofovir ve emtricitabin içeren antiretroviral tedavi başlanmış olup karaciğer enzimlerinin gerilediği HIV ve HBV'nin viral yükleri tespit edilebilir sınırların altına düştüğü bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Ülkemizden Sirmatel ve arkadaşlarının yazısında ise akut hepatit B tablosunda iken fulminan karaciğer yetmezliği gelişen iki olgu destek tedavisine ek olarak, antiviral olan lamivudinle de tedavi edilmiş ve hastaların, mortalitesi oldukça yüksek olan bu klinik tablodan çıkarak iyileştikleri bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Sonuç olarak HIV enfekte hastalarda Hepatit B göstergeleri hem ko-enfeksiyonun saptanması ve tedavisi, hem de gerekli durumlarda Hepatit B profilaksisinin planlanması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Tosun S. Ulusal hepatit B aşılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2006;11(3):117-25.
2. Badur S. 2007 yılında AIDS: nereden nereye geldik? *Ankem Derg* 2007;21(2):1-6
3. İnci A, Fincancı M, Soysal F. HIV/HBV Koenfeksiyonlu Olguların Değerlendirilmesi. *J Clin Anal Med* 2015;6(4): 439-42
4. www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler/Haziran_2016web.pdf
5. Aygen B. HIV, Hepatit B /C Koinfeksiyonları :Tedavi. *Türk HIV/AIDS dergisi* . 2005; 8(4) 121-29
6. Altınbaş A, Ünal S. HIV Pozitif Kişilerde Gizli (Okult) HBV İnfeksiyonu. *Türk HIV/AIDS dergisi*. 2006;9(1):7-9
7. HIV enfeksiyonlarının taranması ve tanısı. In: Buzgan T, Torunoğlu MA, Gökengin D, eds. *HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013: 89-91.
8. Ikeda-Kamimura M, Horiba M. Seroconversion of acute hepatitis B by antiretroviral therapy in an HIV-1 infected patient. . *Acta Gastroenterol Belg*. 2010 ;73(3):389-91.
9. Sirmatel F, Sirmatel F Ö, Sibel Hocaoglu S, Dağlı Ö. Akut Fulminan Hepatit B Tedavisinde Lamivudin: iki Olgu Sunumu . *Klimik Dergisi* 2003; 16(1): 38-40

Kronik Hepatit C Tedavisi Sırasında Dekonpanasyon Gelişen Olgu

Uzm. Dr. Zerrin AŞÇI

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar

M.S

64 yaşında erkek hasta

Şikayet: Halsizlik

Öykü: Yaklaşık 2 yıl önce döküntü ve kaşıntı yakınmaları ile doktora başvuran hastada HBsAg pozitifliği saptanmış. Hasta düzenli takip edilmemiş.

Özgeçmiş: Diyabetes Mellitus

Fizik Muayene: Sistemik muayeneleri doğal.

Laboratuvar:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Plt	Anti HCV	HCV RNA IU/ml	Geno-tip	HBs-Ag	HBV DNA IU/ml
09.12.2016	42	50	56	55	0,6/0,3	5700	12,9	178000	+	5.001.589	1b	+	4.564

Hastaya karaciğer biyopsisi yapılması planlandı.

Karaciğer patolojisi: Evre 5/6 HAI: 9/18

Hastaya Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir tedavisi başlandı.

PrOD tedavisin 5. gününde kontrole gelen hastada halsizlik, iştahsızlık, uyku hali mevcut.

Tedavinin 2. haftasında halsizlik ve karında şişlik tarifliyor.

13.1.2017: Hastanın distansiyonu artmış. Fizik muayenede ve yapılan batın USG de batında asit saptandı. Kreatinin:2,36

Hastaneye yatırıldı. Hasta Gastroenteroloji ve Nefroloji uzmanları ile konsulte edilerek izlendi.

Hastada akut böbrek yetmezliği, Hepatorenal sendrom, dekompanse karaciğer sirozu düşünüldü. Diüretik tedavi , Human albumin %20 100 ml flk, Famotidin, Aldaktazid 100 mg, Duphalac şurup verildi.

2000 cc asit mayii boşaltıldı. Günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi yapıldı. Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir tedavisi tedavinin 19. gününde kesildi. Tenofovir tedavisi başlandı.

HBV DNA ve HCV RNA kontrolü istendi.Hasta taburcu edildi.

Kontrollerde kreatinin düzeyi 1,5 - 2 arasında

Tenofovir tedavisinin başlangıcında alınan HBV DNA negatif, 19 günlük PrOD tedavisi sonrası HCV RNA negatif saptandı. PrOD tedavisinin kesilmesinden 10. hafta sonra HCV RNA negatif saptandı.

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir İle Tedavi Edilen Hemofili Olgusu

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

AMAÇ:

Günümüzde hepatik siroz gelişimini, sirozun dekompanzasyona gitmesini, hepatosellüler kanser gelişimini, ciddi ekstrahepatik bulguların gelişimini engellemek için HCV ile infekte tüm kronik hepatit C olgularında tedavi önerilmektedir. Hemofili hastaları arasında HCV enfeksiyonu prevalansı ise genel popülasyonun çok üstündedir (%63-98). Uzun süreli enfeksiyon ciddi hepatik fibroza neden olmaktadır. Günümüzde direkt etkili antivirallerin (DEA) hemofili hastalarında çok az yan etkileri vardır ve kür oranı %95'lerin üzerindedir. Bu nedenle bu sunumda Paritaprevir/ritonavir / Ombitasvir/ Dasabuvir (PrOD) ile tedavi edilen hemofili olgusu incelenecektir.

OLGU:

48 yaşında, erkek olgu, 2012 yılı Eylül ayından itibaren polikliniğimizde takipte, 5-6 yaşlarında Hemofili A tanısı almış. Hastanın ifadesinde rutin faktör 8 kullanımı yok, travma sonrası veya herhangi bir girişim öncesi ve sonrası faktör 8 uygulanmakta. Olgunun 2011 yılında dış merkezde 4 hafta süre ile Pegile IFN ve Ribavirin tedavisi alma ancak tolere edemediği için kesilme öyküsü mevcuttu. Ek komorbid hastalık öyküsü yoktu. Başvuru dönemi laboratuvar testlerinde; AST:42U/L, ALT:62U/L, HCV RNA:601000 IU/mL idi. Hepatit B geçirmiş ve bağışık idi, AntiHIV negatif idi. Böbrek fonksiyon testleri normaldi. Trombosit sayısı normaldi. Kan proteinlerinde ters dönme yoktu. Koagülasyon parametrelerinde; Protrombin zamanı: 12sn, INR:1.09 olup normal sınırlarda iken APTT:96.1sn (Normal sınırları:21sn-38 sn) olup uzamış iken, Faktör 8 düzeyi: % 2.7 gibi (Normal faktör 8 düzeyi:%50-150) düşük bir düzeyde idi. Otoimmün markerları negatif ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Portal Ven Doppler ultrasonunda karaciğer kraniokaudal boyutu 12 cm olup normaldi, konturları düzgün, parankim ekojenitesi kaba idi. İki kez tekrarlanan genotip testinde Genotip 1 olarak sonuçlandı, subtip analizi yapılamadı. Bu bulgularla temmuz 2016 tarihinde direkt etkili antivirallerin Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında geri ödeme alması ile olgumuza kanama eğilimini artıran hastalığı olması nedeni ile biyopsi yapmadan tedavi naiv non-sirotik hasta olarak PrOD tedavi si başladık, olguda genotip subtip analizi yapılamamış olmasına rağmen olgu ısrarla ribavirin kullanmak istemediği için ribavirin ekleyemedik. Tedavinin 1. ayında AST/ALT değerleri normal değerlere geriledi, HCV RNA negatifleşti. Tedavi 12 haftaya tamamlandı ve tedavi sonu HCV RNA negatif idi. Tedavi sonu 12. hafta HCV RNA negatif idi.

SONUÇ:

- Bu bildiri kanama bozukluğu öyküsü bulunan HCV ile infekte genotip 1 olgu PrOD tedavisi ile başarı ile tedavi edilmiştir ve tedavi iyi tolere edilmiştir.
- Kanama bozukluğu öyküsü bulunan HCV ile infekte genotip 1 hastalarda PrOD ± RBV tedavi yanıtlarının incelendiği bir çalışmada da bu tedavi ile 12.hf kalıcı virolojik yanıt oranı %100 olarak bildirilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiştir, anemi ve kanama problemi nadiren gelişmiş olup destek tedavisi gerekmemiştir ve güvenlik profili kanama problemi olmayan hastalardakine benzer olarak bulunmuştur.

- HCV infeksiyonunun süresi uzadıkça son dönem KC hastalığına ve kanamaya bağlı ölüm riski artmaktadır. Bu nedenle hemofili hastalarında HCV'ye yönelik taramalar artırılmalıdır ve olgular erken fibrozis döneminde yakalanarak %95'lere çıkmış kür şansı olan tedaviler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. *European Association for the Study of Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-94.*
2. *American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Hepatology. <http://www.hcvguidelines.org>, April 12, 2017.*
3. *M.Elaine Eyster, Lan Kong, Menghan Li, Ian R., Long term survival in persons with hemophilia and chronic hepatitis C: 40 year outcomes of a large single center cohort.Hematology. 2016; 91(9):335–340.*
4. *Parruti G, Macedo G, Baumgarten A E et al. Efficacy and safety of Ombitasvir/ Paritaprevir/r and Dasabuvir +/- Ribavirin in HCV genotype 1 infected patients with a history of bleeding disorders: Results from phase 3 trialis. 66th Annual meetingof the AASLD Nov 13-17, 2015.*

Antiviral Tedavi İle Viral Klerens Sağlanamayan Kronik Hepatit B Hastası

Uzm. Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU

Çekirge Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hangi hastaların hemen tedavi alması, kimlerin bekleyebileceği ve kimlerin izlenip tedavi endikasyonu doğduğunda tedaviye alınmaları gerektiği konusu büyük önem taşımaktadır. Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları, kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski olan vakalar, irimmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg (+) hastalar, kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar, ilerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalara hemen tedavi başlanmalıdır.

OLGU: 29 yaşında erkek hasta.

2011 yılında askerlik esnasında HBVpozitifliği saptanmış. Aralık 2013 tarihine kadar başka merkezde takip edilmiş.Bu döneme ait tetkikler elimizde yok.

Aralık 2013 tarihinde :

HbsAg (+) Hbe Ag(+)

AST/ALT: 42/40 U/L

HBV DNA 502385000 IU/mL

Batın USG' de karaciğer normal boyut ve özellikte saptanmış. Bu tetkikler neticesinde hastaya başka merkezde karaciğer biyopsisi yapılmış.Fibrozis 2/6 saptanmış.Hastaya tenofovir 245 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 2. Ayında HBV DNA' da 2 log'luk azalma saptanınca Tenofovir tedavisine devam edilmiştir.

Hasta 1 yıl süre ile düzenli ilaç kullandığını söylüyor.Bu tarihten itibaren elinde başka tetkik yok.1 yılın ardından ilaç kullanmadığı yaklaşık 8 ay sonunda bizim hastanemize başvuran hastanın tetkikleri yapıldı:

HBV DNA 765300000 IU/mL

Hbe ag (+)

AST/ALT:30/32U/L saptanınca hastaya entekavir tedavisi başlandı.Tedavinin 3, ayında HBV DNA:188100 IU/mL olarak saptandı..Hasta entekavir tedavisini düzenli aldığını söylüyor ancak Ocak 2017 tarihine kadar polikliniğimize başvurusu yok. Ocak 2017 tarihinde bakılan HBV DNA:1892000 IU/mL saptandı.Yeni HBV DNA sonucu beklenirken hasta entekavir tedavisine devam etmekte.

Hastaların tedavi öncesi sahip olduğu HBV-DNA düzeyi, serum ALT seviyesi ve virusun genotipi tedavi başarısında ve başlanılacak ilacın seçiminde önemlidir.Tedavi başarısızlığı primer yanıtızsızlık,kısmi virolojik yanıt,virolojik breakthrough şeklinde olabilir.İlk olarak hastanın ilaç uyumu sorgulanmalıdır. Düşük genetik bariyerli bir ajan kullanılıp kullanılmadığı ve ilaç direnci değerlendirilmelidir.

Direkt Etkili Antiviral Deneyimli Hastada Yeniden Tedavi

Uzm. Dr. Işıl Deniz ALIRAVCI

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

- 19.11.2014 'te poliklinikten başvuran erkek hasta
- 65 yaş, 63 kilo
- Şik: Karın ağrısı
- Özgeçmiş: 22 yaşında sarılık geçirme
- Ek hastalık: 1974 yılında geçirilmiş akciğer Tbc, HT
- Sigara: son 30 yıldır kullanmıyor
- Alkol kullanımı yok
- Operasyon, dış tedavi öyküsü yok
- Hbs Ag (+), Anti Hbs (-), Hbs Ag: 286
- Anti Hbc Ig M (-), Anti Hbc Ig G (+)
- Hbe Ag (+), Anti Hbe (+)
- Anti HCV (+), Anti HAV Ig G (+)
- Anti HDV Ig M (-), Anti HDV Ig G (+)
- Anti HIV (-)
- HBV DNA: 3.4×10^6 IU/ml
- HCV RNA: 2.2×10^4 IU/ml, HCV Genotip 1b
- HDV RNA: (-)
- AST: 176
- ALT: 231
- ALP: 145
- GGT: 229
- AFP: 58
- T bil: 1.8
- Direk bil: 1
- Wbc: 9800/mm³
- Hgb: 15.6 mg/Dl
- Plt: 139000/mm³
- Pt: 15.1
- Aptt: 29.3

- INR: 1.3
- Özofago-gastro-duodenoskopi raporu: Grade 1 özofagus varisleri, portal hipertansif gastropati
- Kontrastlı Toraks Tomografi: Sol akciğer apikoposterior pleroparankimal kalınlaşmalar, parankimal düzensiz kalsifikasyonlar, plevral kasifik kalınlaşma, milimetrik subplevral kalsifik nodül
- Üst abdomen MR: En büyüğü sağda 13 mm, solda 17 mm olmak üzere her iki böbrekte kontrastlanmanın izlenmediği kortikal basit kistler
- Karaciğer Biyopsi: HAİ: 7/18 F: 3/6
- Hbs Ag (+), Anti Hbs (-), Hbe Ag (Borderline), Anti Hbe (+)
- Sofosbuvir +ledipasvir temin edilemedi

16 mart 2015 de Tenofovir, Peg IFN 2b 100 mg ve Ribavirin 1000 mg tedavileri başlandı.

- 3. hafta Peg IFN 2b ve Ribavirin yan etkilerinden ötürü kesildi.
- 9 AY TENOFOVİRLE MONOTERAPİYE DEVAM EDİLDİ.
- 15.12. 2015 'te 3 ay süreyle Peg IFN 2b 100 mg + Ribavirin 1000 mg + Sofosbuvir başlandı.
- Tedavi sonu 2. Ayda Hepatit C nüks oldu. Bunun üzerine hastaya yeni antiviral tedavi raporu düzenlenerek Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+ Dasabuvir tedavisi başlandı. Viekirax exviera 3 aylık tedavi sonu kalıcı viral yanıt alındı.

Kronik Hepatit B’de Değişenler?

Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye

Prof. Dr. Onur URAL

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

Tüm dünyada yaygın olarak görülen, Hepatit B virüsü (HBV) akut veya kronik tablolara neden olabilen viral bir enfeksiyon etkenidir. Kronikleşme sonucu gelişen siroz ve karaciğer kanseri (HCC) gibi yüksek mortaliteyle seyreden komplikasyonlara neden olmaktadır. Çok ciddi komplikasyonlarının olmasına rağmen aşı uygulaması ile korunma sağlanabilen bir viral enfeksiyon etkeni olması da sevindirici yanıdır. Kronik hepatit B’nin (KHB) epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi, etkenin yayılma yollarının bilinmesi ve ona karşı alınacak önlemler dizisini tanımlamada yardımcı olacaktır.

HBV EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV’nin dört bulaş yolu olduğu bilinmektedir. Bunlar;

1. Parenteral

2. Perinatal

3. Cinsel

4. Horizontal yol olarak tanımlanır.

1. Parenteral: Parenteral bulaş en sık sağlık kuruluşlarında kan ve vücut sıvıları (plevra, periton vb.) ile temasla olmaktadır. Bunun dışında olup dışkı, ter, idrar, sinovyal sıvılar, safra, süt, BOS gibi vücut sıvılarında bulaş riski daha düşüktür. Sağlık bakımı ile ilişkili işlemlerde alınan önlemler sonucu, perkütan yaralanmalarda azalma olmakla birlikte, kan transfüzyonları (inkubasyon periyodunda HBsAg negatif dönem) bulaş riski taşır. İntravenöz uyuşturucu kullananlar arasında ortak enjektör kullanımı, uygun şekilde sterilize edilmemiş aletlerle yapılan dövme, akapunktur, kulak deldirme, sünet gibi işlemlerde de bulaş görülebilir. Parenteral yol düşük ve orta endemisiteli bölgelerde daha sık görülen bir bulaş yoludur.

2. Perinatal: Perinatal yolla gelişen bulaş sonrası kronikleşme riski en yüksek oranda görülür. Anne HBeAg pozitif ise yenidoğanda enfeksiyon riski % 70-90 ve kronikleşme riski % 90 iken anne HBeAg negatif ise yenidoğanda enfeksiyon riski % 10-40 ve kronikleşme riski % 40-70 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle gebelerin HBsAg yönünden taranması, HBsAg pozitif olanlarda perinatal bulaşı engellemek için annenin takibi önemlidir. HBsAg pozitif gebelerde HBV-DNA düzeyinin bilinmesi ve gerekir ise tedavi verilmesi önemlidir. Bebeği korumak için duruma göre aşı ve/veya HBIG uygulaması yapılır. Perinatal bulaş intrauterin, doğum sırasında, doğum sonrası veya emzirme döneminde olabilir. Bu bulaş şekli özellikle yüksek endemisite bölgelerinde görülür.

3. Cinsel : Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde ise cinsel yolla bulaş önemli bir problemdir. Tükrük, semen, vaginal sekresyonlar gibi vücut sıvıları ile bulaş görülür. Heteroseksüel (çoklu partner, CYBH varlığı vb) ve/veya homoseksüel ilişki ile bulaşabilir. ABD’de her yıl saptanan yeni olguların %39’unun heteroseksüel, % 24’ünün ise homoseksüel yolla bulaştığı bildirilmektedir.

4. Horizontal: Horizontal yolla bulaş ise cinsellik içermeyen aile içi yakın temas sonrası görülen bir bulaş yoludur. Ortak kullanılan kontamine havlu, diş fırçası, traş makinası, banyo malzemeleri gibi materyallerin ortak kullanımı sonrasında gelişir. Yüksek (daha az sıklıkla orta) endemisite bölgelerinde sık görülen bir bulaş şekli olup ülkemizde de özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da

görülür.

HBV bu durumlar dışında; dokunmak, sarılmak, el sıkışmak, banyo, duş, tuvalet, yüzme havuzu ortak kullanılmasıyla, telefon ve telefon kulaklığı ortak kullanılmasıyla, yiyecek-içecek paylaşılmasıyla, aynı tabak, bardak, çatal ve kaşık kullanılmasıyla, giysilerin paylaşılmasıyla ya da sinek ve böcek vektörlerle bulaşmaz.

HBV açısından bakıldığında risk grupları arasında;

1. Sık kan nakli yapılanlar,
2. Hemodiyaliz hastaları,
3. Sağlık personeli,
4. Uyuşturucu bağımlıları,
5. Dövme yaptırılanlar,
6. Kulak deldirenler,
7. HBV taşıyıcı annelerin çocukları,
8. Homoseksüeller
9. Çok eşli heteroseksüeller,
10. Hayat kadınları,
11. Bakımevlerinde yaşayanlar,
12. HBV taşıyıcısı ailede yaşayanlar
13. Tutuklular sayılabilir .

HBV küresel bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Son güncellemelere göre 240 milyon KHB hastası mevcut olup KHB'ye bağlı siroz ve HCC nedeniyle yılda 686.000'den fazla ölüm görülmektedir. KHB, karaciğer nakillerinin % 5-10 nedenidir. HBV için 1982 yılında kullanıma girmiş olan aşı %90- 95 etkindir. Aşılama ve bulaşın önlenmesine yönelik çalışmaları sonrası HBsAg'nin küresel prevalansında azalma izlenmektedir.

Dünya'da 1990'larda % 4.2 olan HBsAg küresel prevalansı 2005 yılında % 3.7'ye gerilemiştir. HBV prevalansının en yüksek olduğu bölgeler; sub-Sahran Afrika, Doğu Asya ve Batı Pasifik bölgesinde bazı ülkelerdir. HBV dağılımı açısından dünya 3 bölgeye ayrılmıştır.

1. HBsAg prevalansının \geq % 8 olduğu bölgeler yüksek endemisite,
2. HBsAg prevalansının % 2-7 arasında olduğu bölgeler orta endemisite (düşük-orta endemisite % 2-4.99, yüksek-orta endemisite % 5-7.99)
3. HBsAg prevalansının $<$ %2 olduğu bölgeler düşük endemisite bölgeleri olarak adlandırılır .

Düşük endemisite bölgeleri prevalansın $<$ % 2 (enfekte kişilerin % 12'si) olduğu bölgeler olup ABD, Batı Avrupa, Avusturalya, Japonya bu bölgeler arasında sayılabilir. Bu bölgelerde enfeksiyon sıklıkla adölesan /erken erişkin dönemde ve daha çok yüksek riskli davranışlar (korunmasız cinsel ilişki, iv ilaç kullanımı gibi) sonucu kazanılır. Enfeksiyon gelişme riski yaklaşık olarak % 20 civarındadır.

Orta endemisite bölgeleri prevalansın % 2-7 (enfekte kişilerin % 43'ü) arasında olduğu bölgeler olup Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Orta Asya, Ortadoğu ve Güney Amerika bu bölgeler arasında sayılabilir. Bu bölgelerde enfeksiyon sıklıkla adölesan /erken erişkin dönemde ve daha çok parenteral ve cinsel yol (perinatal/horizontal daha az) sonucu kazanılır. Enfeksiyon gelişme riski yaklaşık olarak % 20-60 civarındadır.

Yüksek endemisite bölgeleri ise prevalansın \geq %8 (enfekte kişilerin % 45'i) arasında olduğu bölgeler olup Güneydoğu Asya, Çin, Tayvan, Alaska ve sub-Sahran Afrika bu bölgeler arasında sayılabilir. Bu bölgelerde enfeksiyon sıklıkla perinatal/erken çocukluk döneminde ve daha çok vertikal ve horizontal yolla kazanılır. Enfeksiyon gelişme riski yaklaşık olarak % 60 civarındadır.

HBV'nin günümüzde tanımlanmış 10 genotipi (A-J) ve çok sayıda subgenotipi mevcuttur. Genotip çeşitliliği için tüm nükleotid sekansları üzerindeki aminoasit diziliminde % 8'in üzerinde bir farklılık olması ve subgenotip çeşitliliği için ise bu oranın % 4-8 olması gerekir. Dünya'da farklı coğrafi bölgelerde farklı genotiplerin dağılımı mevcuttur. Bunun sonucunda biyolojik yapıda oluşan bu farklılıklar nedeniyle etken aynı olsa da farklı klinik sonuçlar görülür. HBV genotip farklılıkları ile HBeAg seroklirensi, karaciğer hasarı ve interferon tedavisine yanıt arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Genotip C sirozla en fazla ilişkili olan genotiptir. Genotip B ise interferon tedavisine genotip C'den daha iyi yanıt verir. Diğer taraftan prekor mutantlar çoğu kez genotip D'de ve bunu takiben genotip B ve C'de görülür. Asya'da HBV yüksek endemisitede olup perinatal, vertikal geçişe bağlı olarak kronikleşme sıklığıdır. Bu bölgede özellikle B1, B2, C1, C2 genotipleri baskındır. Baskın genotiplere bağlı olarak HCC riski yüksektir. HCC daha çok ileri yaşta ve erkeklerde görülür. HBV'ye bağlı mortalite yüksektir. Afrika'da da HBV yüksek endemisitede olup horizontal geçişe bağlı olarak kronikleşme % 30-50 oranında görülür. Bu bölgede özellikle A1, E, D genotipleri baskındır. Baskın genotiplere bağlı olarak HCC riski bu bölgede de yüksektir. Genç erkeklerde siroz gelişmeden HCC gelişebilir. Bundan özellikle subgenotip A1 sorumlu tutulmaktadır. HBV'ye bağlı mortalite yüksektir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya bakıldığında ise HBV düşük endemisitede olup seksüel ve parenteral bulaş ön plana çıkar. Bu bölgelerde kronikleşme oranı % 1-5 civarında iken baskın genotipler A2 ve D olarak görülür. Baskın genotiplere bağlı olarak HCC riski düşüktür. HCC görülürse yaşlılarda ve erkeklerde sıklığıdır. HBV'ye bağlı mortalite düşüktür.

Ülkemizde HBV epidemiyolojisine bakıldığında; Türkiye'nin orta endemisiteli bölgede (düşük – orta) yer aldığı görülmektedir. HBsAg pozitiflik oranı yaklaşık olarak % 4 civarında olup ortalama 3.5 milyon kişinin etkilendiğini söylemek mümkündür. Ülkemizde yılda yaklaşık 4000 kişi HCC nedeniyle kaybedilmektedir. Bu oranlar 1980'lerin sonlarına doğru hepatit B aşısının ülkemizde kullanılmaya başlaması ile bir miktar duraklasa da 1998'de hepatit B aşısı ulusal aşı programına alınmasının ardından 2011 yılından sonra anlamlı düzeyde düşmeye başlamıştır. Dünya verileri ile özellikle de komşu ülkeler ile karşılaştırıldığında Türkiye'de HBV prevalansı daha yüksek olarak görülmekle birlikte bu verilerin doğruluğu ne kadar yansıttığı da tartışmalıdır. Çünkü bu veriler ilgili ülkelerde yapılan çalışmalardan derlenmiş olup bazı ülkelere çok az sayıda çalışma alınmıştır. HBV prevalansına yönelik ülkemizden yapılan bir çalışmada bölgelere göre HBV görülme sıklığı irdelenmiş ve sonuç olarak Marmara ve Ege Bölgelerinde HBV prevalansı % 3.47, Akdeniz, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgelerinde HBV prevalansı % 4.86 ve son olarak Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde HBV prevalansı % 6.72 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde HBV genotip dağılımı değerlendirildiğinde ise genotip D'nin baskın olduğu izlenmektedir. Genotip alt gruplarına bakıldığında ülkemizde D1 subgenotipinin baskın olduğunu söylemek mümkündür. Bunun dışında daha az sayıda olmakla birlikte genotip A ve G Kocaeli'nden, genotip F İstanbul'dan, genotip E Manisa'dan ve genotip H ise Konya'dan bildirilmiştir.

Dünya açısından bakıldığında global olarak HBV prevalansındaki azalmayı görmek mümkündür. Bu azalmada aşılama programlarının önemli bir etkisi vardır. Ancak hala özellikle hijyen koşullarının ve sağlık bakımının düşük olduğu bölgelerde prevalans yükseklikleri hız kesmeden devam etmektedir.

Ulusal aşı programının etkilerini görmekle birlikte, artan göçler nedeniyle ülkemize girenlerin ilk taramalarında HBV taramasının da yapılması ve HBV aşılama politikalarının tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Cipil Z, Mollahaliloglu S, Erkok Y, Dilmen U. Trends Of Hepatitis B Notification Rates In Turkey, 1990 To 2012. *European Surveillance Report* 2013;18(47):20636.
2. Blumberg BS, Melartin L, Guinto RA, Werner B. Family Studies of a Human Serum Isoantigen System (Australia Antigen). *American Journal Of Human Genetics* 1966;18(6):594-608
3. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;1(7649):695-8.
4. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir. Ther.* 2011;16:1169-86.
5. Lurman A. Eine icterus epidemic. *Berl Klin Wochenschr (in German)*. 1985;22:20-3.
6. MacCallum FO. Homologous serum hepatitis. *Lancet* 1947;2:691-2.
7. Papastergiou V, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Curr Hepatology Rep* 2015;14:171-8.
8. Sayan M, Doğan C. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronic hepatitis B. *Annals of Hepatology* 2012;11(6):849-854.
9. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. 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.
10. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydin C. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337
11. WHO – Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (updated July 2016)
12. Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, eds. *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı*. Content Ed Net Türkiye Basımevi: İstanbul, 2015:22-7.

Kronik Hepatit B’de Değişenler?

Tanı

Uzm. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

Hepatit B virusu (HBV) önemli bir halk sağlığı sorunu olarak dikkat çekmeye devam etmektedir. HBV karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlara neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2015 yılında yaklaşık 350 milyon kişi hepatit B ile kronik olarak enfektedir ve global olarak yaklaşık 1,34 milyon kişi HBV ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmiştir ⁽¹⁾.

HBV enfeksiyonunun virolojik tanısı ve izlenmesi, özgül antikorların, antijenlerin ve nükleik asidin saptanması ve kantasyonu ile yapılmaktadır.

Serolojik testler, HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg), anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, anti-HBs, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ve anti-HBe’dir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli belirteçidir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBeAg prekor proteini tarafından kodlanarak eksprese edilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir ⁽²⁾.

Moleküler testler, HBV DNA ve genotip tayinidir. Serum HBV DNA kalitatif veya kantitatif olarak değişik yöntemlerle saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testler sayesinde değerlendirilir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (“real time”-PCR) tekniğidir. HBV DNA’nın kanda saptanması, aktif HBV enfeksiyonunun güvenilir bir göstergesi olup, enfeksiyonun tanısında, evrelendirmesinde, tedaviye karar vermede ve tedavi başarısının izlenmesinde önemli rol oynamaktadır ⁽³⁾.

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, kronik hepatit B tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktiviteyle fibrozun belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Aynı zamanda karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması yararlıdır ⁽⁴⁾. Karaciğer biyopsisi neredeyse son elli yılda karaciğer hastalıklarının teşhisi ve evrelemesinde ana tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır ancak bazı dezavantajları bulunmaktadır. Maliyeti yüksektir, örneklem hataları, değerlendiriciler arası veya değerlendiricinin kendisinin yeniden değerlendirmesi sonucu ortaya çıkabilecek patolojik yorumların değişkenliği bunlardan birkaçıdır. Aynı zamanda düşük de olsa karaciğer biyopsisi ile ilişkili mortalite ve morbidite ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer histolojisini değerlendirmek için birçok biyokimyasal ve görüntüleme yöntemi geliştirilmiştir. Biyokimyasal yöntemler direkt ve indirekt belirteçler olmak üzere ikiye ayrılır. Fibrozis patogeneğinde önemli olan artmış ekstrasellüler matriks proteinlerini (ESM), tespit eden göstergeler direkt göstergelerdir. Radyolojik yöntemlere baktığımızda Hepatik elastografi, ARFI ve Supersonik görüntüleme sık kullanılan yöntemlerdir. Elastografi yumuşak dokuların esnekliği-sertliği hakkında bilgi veren, bir ultrasonografi tekniğidir.

MR spektroskopisi, MR elastografi, Splenik Dopler İmpedans gibi çeşitli yöntemler de kullanılmıştır ancak maliyet etkin olmamaları ve uygulayan kişilere bağımlı olmaları sebebiyle yaygınlaşmamışlardır.

Dünyada çoğu ülkede non invaziv yöntemler yavaş yavaş karaciğer biyopsisinin yerini almaya başlamıştır ancak ABD’de ve ülkemizde fibrozis tespitinde karaciğer biyopsisi halen altın standarttır ve ülkemizde hepatit B tedavisinde geri ödeme noktasında da bir zorunluluk halindedir.

Kantitatif HBsAg testleri giderek daha fazla kullanılır hale gelmektedir çünkü son zamanlarda daha standardize edilmiş testler kullanıma sunulmuştur. Kronik Hepatit B'de antiviral tedaviye başlama kararı verilmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve antiviral direnç saptanmasında HBV kantitasyonu önemlidir. HBV tedavisi sırasında, seçilen antiviral ajanlara ve tedavi yanıtına bağlı olarak 1-3-6 aylık dönemlerde viral yük testlerinin yapılması önerilmektedir^(5,6). Kantitatif HBsAg düzeyleri özellikle akut/kronik hepatit ayırımında ve inaktif taşıyıcılık durumunun daha doğru belirlenmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca özellikle interferon tedavisi sırasındaki düşüşler tedavi sonrasındaki kalıcı virolojik cevap ile bağlantılıdır. Tedavinin on iki ve yirmi dördüncü haftasındaki izlem ile interferon tedavisinin gereksiz yere uzun süre kullanılmasının önüne geçilebileceği belirtilmektedir.

HBV kantitasyonu yapabilen birçok farklı ticari test vardır. Farklı HBV nükleik asit amplifikasyon testlerinin standardizasyonu için tüm testler IU/ml standardına göre üretilmektedir. Nükleik asit amplifikasyon testleri arasında gerçek zamanlı PCR testleri; analitik performansları, düşük saptama düzeyleri, geniş lineer aralıkları yüksek özgüllükleri ve duyarlılıkları nedeniyle güvenilirlerdir ve bu üstünlükleri nedeniyle rutin kullanımları önerilmektedir. Kantitasyon testleri arasında uyumun iyi olduğunu destekleyen çalışmalar bildirilmektedir ancak testler arasında değişkenlik gözlenebilir. Hasta takibinde farklı testlerden elde edilen sonuçların kullanılması uygun değildir ve mümkün olduğu kadar tek test ile takip önerilir^(7,10).

Hepatit B çekirdek ile ilgili antijen (HBcrAg), denatüre edilmiş HBeAg, HBcAg ve çekirdek ile ilişkili protein p22cr'nin antijenik reaktivitesini kombine eder. Yüksek seviyedeki HBcrAg, büyük bir Japon kohortunda HCC için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, düşük seviyeler ise inaktif taşıyıcılık durumunu gösterebilir⁽¹¹⁾. HBcrAg, nükleotid analogları ile antiviral tedavi sırasında HBV DNA ve HBsAg'dan farklı kinetik gösterir. Düşük HBcrAg, HBeAg ve HBsAg temizleme şansı yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

HBcrAg ölçümü, kronik hepatit B enfeksiyonunun izlenmesi için yararlı bir ek araçtır. Serum HBcrAg seviyesi intrahepatik viral transkripsiyon aktivitesinin derecesini yansıtabilir. HBcrAg ölçümü, özellikle HBV DNA'sı PCR ile saptanamayan hastalarda, sürekli izlemeye olanak tanır⁽¹²⁾.

HBcrAg, antiviral tedavisi sırasında saptanamazsa, HBV'nin tamamen baskılandığı kabul edilebilir ki bu da tedavinin kesilebileceğine işaret edebilir. Örneğin HBV-DNA baskılandığında ve hastanın transaminaz seviyeleri birkaç ay normal aralıkta kalmaya devam ettiği durumlarda tedavi kesilebilir. Aksine, eğer HBcrAg normal aralığın üstünde ise, HBV ile ilişkili proteinlerin üretilmeye devam ettiği ve hepatitin tekrarlama riski olduğu için antiviral tedavisinin kesilmemesi gerektiğini gösterir. Bazı çalışmalarda düşük HBcrAg vakalarında NA'larının bırakılmasının reaktivasyona yol açmadığını göstermiştir^(13,14).

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Hepatitis B . Available at <<http://www.who.int/hepatitis/en/>> Accessed April 20, 2017.
2. Akhan S , Aynoğlu A , Çağatay A et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
3. Arzu Sayiner. Tanı ve tedavide kullanılan testler ve standardizasyon (HBV DNA). In: Çakaloğlu Y, Öktan A, eds. *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003: 43-56.
4. 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.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2):227-42.

6. *Virologic monitoring of Hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: Recommendations for a standardized approach. Gastroenterology 2008;134(2):405-15.*
7. *Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122(6):1554-68.*
8. *Laparche S, Thibault V, Bouchardeau F, et al. Expertise of laboratories in viral load quantification, genotyping, and precore mutant determination for Hepatitis B virus in a multicenter study. J Clin Microbiol 2006;44(2):3600-7.*
9. *Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic Hepatitis B. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):426-39.*
10. *Caliendo AM, Valsamakis A, Bremer JW, et al. Multi-laboratory evaluation of real-time PCR tests for Hepatitis B virus DNA quantification. J Clin Microbiol 2011;49(8):2854-8.*
11. *Maasoumy B, Jaroszewicz J, Deterding K, et al. Kinetic of Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in chronic hepatitis B during NUC therapy. Z Gastroenterol 2015; 53:A5-35.*
12. *Wong D, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B Virus Core-Related Antigens as Markers for Monitoring Chronic Hepatitis B Infection. J Clin Microbiol 2007;3942-47.*
13. *Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. Hepatol Res 2007;37:661-6. 6.*
14. *Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Res 2006;36:272-6.*

Kronik Hepatit B Tedavisi

Doç. Dr. Hüseyin Şener BARUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Bu yazı daha çok kronik hepatit B'nin (KHB) yönetimi ile ilgili en güncel kılavuz olan Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD)'nin kılavuzu esas alınarak hazırlanmıştır. Ama bazı noktalarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzu önerilerinden de bahsedilmiştir.

2015 yılı sonunda yayınlanan en son AASLD kılavuzunda tedavi şu başlıklar altında ele alınmıştır:

İmmünaktif Kronik hepatit B'nin tedavisi

İmmün toleran kronik hepatit Bnin tedavisi

Nükeloz(t)id Analogu (NA) tedavisi altında anti-HBe serokonversiyonu olan HBeAg pozitif immünaktif KHB'li hastaların yönetimi

HBeAg negatif immünaktif KHB hastalarında tedavi süresi

NA alanlarda böbrek ve kemik yan etkileri

NA tedavisi altında inatçı düşük düzey viremisi olanların yönetimi

Siroz ve düşük düzey viremisi olanların yönetimi

Gebelikte KHB'nin tedavisi

İmmünaktif Kronik hepatit B'nin (KHB) tedavisi

AASLD, karaciğer ilişkili komplikasyon riskini azaltmak için immünaktif KHB'si olan yetişkin hastalara antiviral tedaviyi daha önce olduğu gibi önermektedir ve tedavide ilk tercih edilecek ajanlar olarak pegile interferon, entekavir ve tenofoviri göstermiştir.

İmmünaktif kronik hepatit B demek için şu iki şartın yerine gelmesi gerekmektedir: Birincisi ya ALT'de normalin üst sınırının (NÜS) 2 katından daha çok artış olması veya önemli histolojik hastalık kanıtının olması, ikincisi ise HBV DNA'nın yüksek olmasıdır (HBeAg pozitiflerde 20 000 IU/ml, HBeAg negatiflerde ise 2000 IU/ml'nin üzeri). Kılavuzda görülen önemli değişikliklerden birisi ALT üst sınırının erkeklerde 30 U/L kadınlarda 19 U/Lolarak kabul edilmesidir. ALT>2 NÜS dışında bir ALT kriteri kullanmanın tarafında ya da karşısında olan yeterli bir kanıt yoktur. ALT üst sınırının aşmış ama 2 katın altında olan hastalarda tedaviye karaciğer hasarının ciddiyeti (biyopsiyle veya noninvaziv testlerle) değerlendirilerek karar verilir. Tedavi, ALTden bağımsız olarak immünaktif KHB ve sirozu olanlara eğer HBV DNA>2000 IU/ml ise önerilir.

İmmünaktif KHBsi olan fakat ALT<2 NÜS olan ve HBV DNA sınırın altında olan kişilerde ek bazı faktörler tedavi kararı almada değerlendirilir: 1) Yaş: 40 yaş üstünde önemli histolojik hastalık ihtimali daha yüksektir. 2) ailede HCC hikayesi 3) önceki tedavi öyküsü (PegIFN tedavisinin serolojik faydaları aylar yıllar sonra ortaya çıkabilir) 4) önceden NA kullanımı ilaç direnci için bir risktir 5) Karaciğer dışı organ tutulumu bulgusu olanlara karaciğer hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak tedavi başlanır.

HBV DNA düzeyi immünaktif hastalıkla uyumlu olmalıdır ama cut-off'lar kesin değildir.

IFN ve NA'ların her ikisinin siroz ve HCCyi önlemede başarılı oldukları gösterildi ama sadece NA'ların dekompanstasyon ve ölümü azalttıkları gösterilmiştir.

Antiviral tedavilerin kafa kafaya karşılaştırmalarında karaciğer ilişkili komplikasyon riskini azaltma bakımından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Ancak tercih edilecek tedaviler olarak PegIFN, entekavir ve tenofoviri önerirken göze alınan en önemli konu uzun dönemde direncin olmamasıdır.

Tedavileri seçerken akılda tutulması gereken hastaya özgü faktörler şunlardır:

1. Belli süre tedavi isteği
2. Tedavi yan etkilerini hasta tolere edebilir mi?
3. Komorbiditeler: PegIFN otoimmün hastalık, kontrolsüz psikiyatrik hastalık, sitopeniler, ciddi kardiyak hastalık, kontrolsüz epilepsi ve dekompanse siroz durumlarında kontrendikedir.
4. Önceden lamivudin direnci gelişmiş olması
5. Aile planlaması
6. HBV A ve B genotiplerinde pegIFN ile HBeAg ve HBsAg negatifleşmesi olasılığı daha yüksektir.
7. Maliyet

PegIFN 48 hafta verilir. Bu tedavi süresinde %20-31 hastada HBeAg serokonversiyonu oluşur ve bunların %65inde kalıcı HBV DNA supresyonu (<2000 IU/ml) sağlanır.

IFN ve NA kombinasyonunun ek bir faydası yoktur ve önerilmez.

NA tedavi süresi değişkendir ve HBeAg durumuna, HBV DNA supresyonunun süresine ve siroz/dekompansasyon varlığına bağlıdır. Tüm NA'larda kreatinin klirensi <50 olunca doz değişikliğine gidilir.

Karaciğer biyopsi veya noninvaziv metodlar kullanarak hastalık evresinin değerlendirilmesi tedaviye kılavuzluk etme açısından ve tedavi süresini belirleme açısından faydalıdır. Antivirallerle tedavi HCC riskini ortadan kaldırmaz bu nedenle tedavi almakta olan hastalarda da HCCsurveyansına devam edilmelidir.

İmmün toleran kronik hepatit Bnin tedavisi

AASLD immün toleran KHBsi olan yetişkinlerin tedavisini önermemektedir. Burda da ALT'nin üst sınırı olarak erkekte 30 kadında 19 U/L alınmıştır. ALT düzeyleri immünaktif veya inaktif KHB'ye geçişi takip etme açısından en azından 6 ay arayla ölçülmelidir.

Bir çalışmaya göre katı ALT kuralları uygulandığında (erkekte 30 kadında 19 sınırı) yüksek HBV DNA'sı olan HBeAg pozitif yetişkinlerin az bir kısmında (%20 civarı) önemli histolojik hastalık bulgusuna rastlanmıştır. Doğumda ya da erken çocuklukta hastalığı kazanmış olan kişilerde immüntoleran dönemden immün klirens dönemine geçiş yaşı ortalama 30'dur. 40 yaş üzerinde HBeAg pozitif normal ALT'si olan kişilerde önemli histolojik hastalık ihtimali artmaktadır. Yani yaşla birlikte önemli histolojik hastalık ihtimali artmaktadır. Tüm KHB hastalarında olduğu gibi immüntoleran hastalarda da karaciğer biyopsisinde orta-ciddi nekroinflamasyon veya fibroz olması tedavi başlanması için bir nedendir. AASLD, immüntoleran profili olan (HBeAg pozitif, ALT normal ama HBVDNA>1 milyon IU/ml) hasta 40 yaşın üzerindeyse ve biyopsi sonucu önemli nekroinflamasyon ya da fibrozis gösteriyorsa antiviral tedavi başlanmasını önermektedir.

Nükeloz(t)id Analogu (NA) tedavisi altında anti-HBe serokonversiyonu olan HBeAg pozitif immünaktif KHB'li hastaların yönetimi

Sirozu olmayan bir KHB hastasında NA tedavisi altında anti-HBe serokonversiyonu oluşmuşsa bir süre konsolidasyon tedavisi sonrası NA kesilebilir. Konsolidasyon tedavi süresi ALT'nin normal olduğu ve HBV DNA'nın tesbit edilemez şekilde devam ettiği en az 12 aylık bir dönemden oluşur. Antiviral tedavisi stoplanmış olanlar en az bir yıl süresince 3 ayda bir rekürren viremi, ALT alevlenmesi,

seroreversiyon ve klinik dekompanasyon yönünden takip edilmelidir. DSÖ kılavuzuna göre tedavi kesilmesi sonrası relaps riskinin artışı ile ilgili risk faktörleri şunlardır: Siroz, ileri yaş, NA tedavi süresinin daha kısa olması, tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin yüksek olması.

Retrospektif bir çalışmada HBeAg pozitiflerde tedavi kesilmesi sonrası ALT alevlenmesi insidansı (5 yıllık kümülatif) %44, HBeAg seroreversiyonu insidansı ise %9 bulunmuştur. Hiçbirinde HBV DNA negatifliği görülmemiştir. Bu çalışmada konsolidasyon dönemi ortalama süresi 25 aydır. Diğer çalışmalarda entekavir için 96. haftada HBeAg serokonversiyonu kalıcılığı %73 bulunmuştur. Konsolidasyon için optimal süre tam bilinmemektedir.

Sirozu olanlarda anti-HBe serokonversiyonu sonrası klinik dekompanasyon ve ölüm riski nedeniyle tedavi kesilmez, devam edilir. Eğer sirozu olanlarda tedavi kesildiyse ilk 6 ay ayda bir ve sonra 3 ayda bir olmak üzere rekürren viremi, ALT alevlenmesi, seroreversiyon ve klinik dekompanasyon yönünden hasta takip edilmelidir. Sirozu olanlarda tedavi kesilmesi HBsAg kaybı olduğunda düşünülebilir.

HBeAg negatif kronik hepatit B'si olanlarda tedavi süresi

AASLD sonu belirsiz bir tedavi süresi önermektedir. Ancak HBsAg kaybı olanlarda tedavi kesilmesi düşünülebilir. Herhangi bir nedenle antiviral tedavisi kesilmiş hastalar, rekürren viremi, ALT alevlenmeleri ve klinik dekompanasyon yönünden en azından 1 yıl boyunca 3 ayda bir izlenmelidir. Çalışmalarda görülmektedir ki 2 yıl veya daha uzun süre tedavi alıp sonrasında tedavisi kesilen HBeAg negatif hastaların yaklaşık yarısında virüs supresyonu ve ALT normalizasyonu kalıcı olmaktadır.

Sirozu olanlarda tedavi kesilmesi dekompanasyon ve ölüm potansiyeli nedeniyle önerilmez.

Antiviral tedavi, normal ALT aktivitesi ve düşük düzey viremi olan (<2000 IU/ml), sirozu olmayan HBeAg negatif hastalara (inaktif kronik hepatit B) önerilmez.

NA tedavisinin böbrek ve kemik dokusuna olumsuz etkileri

AASLD potansiyel uzun dönem renal ve kemik komplikasyonu riski açısından entekavir ve tenofovir arasında tercih yapılmasını önermemektedir.

Mevcut çalışmalar tenofovir ve entekavir ile tedavi edilen hastalar arasında renal disfonksiyon, hipofosfatemi ve kemik mineral dansitesi yönünden önemli fark olmadığını göstermektedir. Ancak akut böbrek yetmezliği ve hipofosfatemi gibi renal olaylar tenofovir alan hastalarda bildirilmiştir. Tenofovirin yan etkisi prokimal tübül hasarına yol açabilmesinden kaynaklanır. Renal disfonksiyon, hipofosfatemi ve Fanconi sendromu tenofovir alan hem HIV hem hepatit B hastalarında bildirilmiştir. Osteomalazi/osteopeninin altında yatan neden de hipofosfatemidir. Yeni bir çalışmaya göre 7 yıl tedavi alan hastalarda serum kreatininde yükselme hastaların sadece %1,7sinde saptanmıştır. Bu hastalarda 4 ila 7. yıllar arasında kemik mineral yoğunluğunda önemli bir değişim olmadığı gözlenmiştir.

Bir çalışmada hipofosfatemi, tenofovir alan 90 hastanın 2sinde görülürken bir diğer çalışmada 70 hastanın birinde görülmüştür, bu çalışmalardan ilkinde bir olguda ayrıca akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. NA tedavisi alan 53500 hastanın ortalama 4,9 yıl izlendiği bir çalışmaya göre böbrek ve kemikle ilgili tüm yan etkiler %2nin altında görülmüştür. Ancak bu çalışmada nukleotid alanlarda kalça kırığı insidansının nukleozid alanlara göre arttığı gözlenmiş ama toplamda bu yan etki çok az saptanmıştır (%0,21 ve %0,18).

AASLD tenofovir alanlarda böbrek açısından serum kreatinin, fosfor, idrar glukozu ve idrar proteini gibi testlerin tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak yapılmasını önermektedir (en azından yıllık olarak ama renal disfonksiyon riski yüksek veya önceden böbrek hastalığı varsa daha sık). DSÖ de benzer öneri sunmuştur, tenofovir alanların takibinde serum kreatinin (ve eGFR hesaplama), serum fosfat testlerinin yanında idrar dipstick testi ile glukozüri ve proteinüri

bakılmasını önermiştir. Ancak Lampertico yaptığı derlemede tenofovirin neden olduğu tübül hasarının albumin gibi büyük proteinlerin değil daha küçük proteinlerin atılımına yolaçmasından dolayı dipstick testlerinin yetersiz olacağını, hastaların yalnızca serum kreatinin ve fosfor düzeyleriyle takip edilmesinin yeterli olacağını belirtmiştir.

Osteoporoz/osteomalazi yönünden başka risk faktörü olmayanlar için tenofovir tedavisi sırasında kemik mineral dansitesinin takibi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Tenofovir ilişkili renal disfonksiyon ve/veya osteoporoz/osteomalazi şüphesi durumlarında tenofovir kesilmeli ve önceki ilaç direnci dikkate alınarak alternatif bir NA'ya geçilmelidir.

NA'ların dozları renal fonksiyona ve kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (üreticinin önerdiği şekilde).

NA tedavisi altında inatçı düşük düzey viremisi olanların yönetimi

Inatçı viremisi olanlarda tedavi uyumu konusunda hastayla konuşulmalıdır.

Persistan viremi geleneksel olarak 48 haftalık tedavi sonrası halen HBV DNA'nın tesbit edilebilmesi olarak tanımlanır. Günümüzde tenofovir ve entekavir tedavisiyle birlikte bu kavram değişmiştir. Yeni tanım şudur: HBV DNA'daki düşüşün plato yapması ve/veya 96 hafta geçmesine rağmen HBV DNA'nın negatifleşmemesi.

Doksan altı haftalık tedavi sonrasında entekavir veya tenofovir alan tüm hastalarda viral supresyon oluşmaz. Entekavir alanlar arasında e pozitiflerin %70-83'ünde e negatiflerin %91-98'inde viral supresyona ulaşılmaktadır. Tenofovir ile tedavi edilenlerde bu oranlar e pozitiflerde %76 e negatiflerde %90'dır. 96 haftanın sonunda HBVDNA negatifleşmemiş olanlarda viral kırılma yoksa tedavi değişikliği yapılıp yapılmayacağı konusu tartışmalıdır. Yeterli kanıt olmadığı için AASLD böyle inatçı düşük düzey viremi (<2000 IU/ml) durumlarında ALT'den bağımsız olarak mevcut monoterapiye devamı önermektedir. Bu hastalarda viral düzeyin düşük olması nedeniyle direnç testi teknik olarak mümkün olmayabilir.

Literatürden yeni bir çalışmada entekavir tedavisi altında düşük düzey viremisi devam eden hastalarda HCC riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Viral kırılmanın tarifi şu şekildedir: HBVDNA'da ulaştığı en düşük seviyeye göre 1 log artış olması veya tesbit edilemez olduktan sonra 100'ün üzerine çıkması. Tedavi değişikliği yapılmadan önce konfirme edilmelidir ve mümkünse direnç testi yapılmalıdır. Entekavir veya tenofovir tedavisi altındayken viral kırılma olduysa ve bu konfirme edildiyse mutlaka tedavi değişikliğine gidilmelidir, ya dirence genetik bariyeri yüksek olan bir başka antivirale geçilebilir ya da tamamlayıcı direnç profili olan ikinci bir antiviral eklenebilir. Hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur. Virolojik prensiplere göre kombinasyonda direnç riskinin daha az olması beklenir.

Bir çalışmada entekavir direnci olan 90 hasta sadece tenofovir veya tenofovir+entekavir alanlar şeklinde randomize edilmiş, bu iki grupta 48 haftanın sonunda viral supresyon oranları benzer çıkmıştır (%71 ve %73). Bir başka randomize çalışmada adefovir direnci olan 102 hasta sadece tenofovir ile veya tenofovir+entekavir ile tedavi edilmiş ve 48 hafta sonunda viral supresyon yönünden fark bulunamamıştır (%62 ve %64).

Tedavi altındaki hastalarda HBVDNA testinin HBVDNA negatifleşinceye kadar 3 ayda bir sonrasında 3-6 ayda bir yapılması önerilir.

Kompanse sirozu ve düşük düzey viremisi olan yetişkinlerin yönetimi

Kompanse sirozu ve düşük düzey viremisi (<2000 IU/ml) olanların ALT'ye bakılmaksızın tedavisi önerilir.

Kompanse sirozu ve düşük düzey viremisi olan hastalarda tedavi başlanması önerisi şu iki temele dayanır. Birincisi reaktivasyon olduğu zaman dekompanasyon ve ölüm riski vardır. Özellikle HBV

DNA1000-2000 IU/ml arasında olanlarda reaktivasyon riski biraz daha yüksektir. İkincisi tedavi ile bu tür hastalarda sirozda gerileme olabilmektedir.

Yüksek potensleri ve dirence karşı genetik bariyerleri yüksek olduğu için tenofovir ve entekavir tercih edilir. Dirence dayanıksız antiviraller direnç gelişimi dekompanseasyona yol açabileceği için kullanılmamalıdır. PegIFN kompanse sirozda kontrendike değildir ama NA'lar daha güvenlidir.

Bu tür hastalarda ALT tipik olarak ya normaldir ya da <2 NÜS'dir. ALT yüksekse (>2 NÜS) diğer ALT yüksekliği sebepleri araştırılmalı eğer bulunamazsa antiviral tedavi mutlaka başlanmalıdır.

Bu tür hastalara tedavi başlanmadıysa HBV DNA yükselmesi ve/veya klinik dekompanseasyon açısından 3-6 ayda bir yakından izlenmelidir

Tedavinin optimal süresi bilinmiyor, eğer tedavi kesildiyse reboundı erken yakalamak için yakın takip gerekir (en az bir yıl boyunca en azından 3 ayda bir).

Kompense sirozu ve yüksek HBV DNA'sı (>2000) olanlar HBeAg pozitif ve negatif KHB hastaları için verilen önerilere uygun şekilde tedavi edilirler.

Dekompanse sirozu olan HBsAg pozitif yetişkinlere HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu ve ALT düzeyine bakılmaksızın karaciğer ilişkili komplikasyonların kötüleşme riskini azaltmak için antiviral tedavi verilmelidir. Entekavir veya tenofovir tercih edilir, pegIFN kontrendikedir. Uygun hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

Dekompanseasyonu olan ve NA alan hastaların bazılarında laktik asidoz rapor edilmiştir. Özellikle ileri dekompanse sirozu olanlarda (MELD>20) risk daha yüksektir. Laboratuvar ve klinik durumun yakın takibi gereklidir.

Antiviraller HCC riskini elimine etmedikleri için HCC sürveyansına devam edilmelidir.

Entekavir ile tedavi edilen kompanse ve dekompanse siroz vakalarını karşılaştıran bir çalışmada 12. ayda virolojik yanıt olmadıysa HCC riskinde artış olduğu görülmüştür.

Gebelikte kronik hepatit B tedavisi

AASLD HBsAg pozitif ve HBV DNA>200000 IU/ml olan gebede hepatit B'nin perinatal geçişini azaltmak için antiviral tedaviyi önermektedir. Ama HBsAg pozitif tüm gebe kadınların infantları HBV Aşısı+Hepatit B immünglobulinden oluşan immünoprofilaksiyi almalıdır. HBV DNA için sınır kesin olmamakla birlikte konservatif bir yaklaşımla sınır 200000 IU/ml kabul edilmiştir. Çalışmalara göre 200 000 IU/ml'nin altında bebeğe hiç bulaşma olmazken (immünoprofilaksi yapılmış olması şartıyla) özellikle 108 kopya/ml'nin üzerinde %9'lara varan oranda bebeğe bulaşma olduğu ortaya konmuştur.

Gebe kadınlarda çalışılan antiviraller sadece lamivudin, telbivudin ve tenofovidir. Çalışmaların çoğunda antiviral tedavi 28-32. haftalarda başlatılmıştır ve yine çalışmaların çoğunda doğumda ya da postpartum 3 ay içinde kesilmiştir. Tedavi kesildikten sonra anne ALT alevlenmesi açısından 3 ay aralıklarla 6 ay takip edilir.

İmmünaktif kronik KHB'si olan gebe kadın gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.

Emzirme kontrendike değildir. Yukarıda bahsedilen antiviraller çok az oranda anne sütüne geçerler. Sezeryan endike değildir.

AASLD HBV DNA<200000 IU/ml olan gebe kadınlara perinatal geçişi azaltmak için antiviral vermenin karşısındadır.

Kaynaklar:

- 1- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156. Epub 2015 Nov 13
2. WHO. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. Geneva Switzerland: World Health Organization; May 12, 2015.
3. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):16-34

HCV Enfeksiyonunun Tanısı

Prof. Dr. Celal AYAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Hepatit C'nin laboratuvar tanısı 2 grupta incelenebilir:

1. Serolojik testler, hepatit C antikorlarını saptamak için
2. Virolojik testler, HCV RNA'yı saptamak için

Serolojik testler tarama ve başlangıç tanısı için kullanılmaktadır; virolojik testler ise enfeksiyonu doğrulamak, tedaviyi değerlendirmek ve Anti HCV'nin saptanamadığı immünsüpresif hastalarda tanı için kullanılır. Serumda Hepatit C'ye karşı gelişmiş antikorların saptanması için günümüzde 3. kuşak enzim immünoassay (ELİSA) yöntemi kullanılmaktadır. Rekombinan olarak elde edilen kor, NS3, NS4 ve NS5 antijenlerine karşı serumda oluşmuş antikorları saptar; semikantitatif ölçüm yapar ve sonuçlar pozitif veya negatif olarak bildirilir. 3.kuşak ELİSA testlerinde kronik hepatit hastalarında anti HCV saptama duyarlılığı ve özgüllüğü > %99'dur. Bazen şüpheli anti HCV pozitifliği durumunda doğrulama amacıyla immüno blot testlerden (RIBA) yararlanılabilir. Ancak 3.kuşak ELİSA testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olduğundan, bu durumlara çok nadir rastlanmaktadır ve artık RIBA kullanılmamaktadır. Klinik pratikte bu durumda HCV RNA testi ile doğrulama yapılmaktadır. RIBA testi ile ELİSA'da reaksiyon veren antikorların hangi özgül antijene karşı gelişmiş olduğunu da belirleyebilir ayrıca bu özelliğiyle akut HCV tanısında kullanılabilir. Akut enfeksiyonda antikor titresinin düşük olması ve antikorların daha çok kor ve NS3 bölgesine yönelmesi akut HCV'yi destekler.

Virolojik testler geleneksel olarak kantitatif ve kalitatif olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Klinik takipte kalitatif testler kullanılmaktadır. Bu testler yüksek duyarlılığa sahip olan real time HCV RNA testleri, virüsün replikasyonunu gösteren en ideal testlerdir. Saptanabilir test aralığı 1-7 log₁₀ gibi geniş olan testler tercih edilmeli. Bu testler akut enfeksiyonun 1-3. haftası gibi çok erken dönemlerinde pozitif sonuç verebilir. HCV- kor antijen de serumda saptanabilir. HCV- kor antijen miktarı ile HCV RNA paralellik gösterir. En önemli dezavantajı duyarlılığıdır. Bu nedenle tedavi yanıtını izlemede kullanıma uygun değil. Ancak viremi varlığı için HCV RNA'ya alternatif olabilir.

HCV genotip tayini için birkaç yöntem kullanılmaktadır. En güvenilir test PCR tekniği veya HCV'nin NS5 veya E1 bölgesinin direk sekans analiziyle yapılmakla birlikte pratikte kullanılmamaktadır. HCV genotip spesifik antikorlarla değerlendirilebilir. Bu değerlendirme direk sekans analizi ile %90 uyumluluk gösterir. Yüksek mutasyon durumunda alt tip saptamada %10-25 oranında hatalar olmaktadır. HCV genotip için HCV genomunun 5' bölgesinin ters transkripsiyonu için genotip spesifik problemlerin kullanıldığı (A line) Inno-LIPA testi en çok kullanılan ticari testtir.

HCV TESTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Hepatit C enfeksiyonunun tanısında ilk adım, bazı özel hasta grupları dışında, HCV enfeksiyonundan şüphelenilen veya riskli olan hastalarda HCV'ye karşı ELİSA yöntemiyle gelişmiş antikorların anti HCV saptanmasıdır. Günümüzde 3.kuşak ELİSA testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Bu nedenle anti HCV negatif olan birinde klinik pratikte HCV enfeksiyonu ekarte edilir. Ancak akut hepatit C enfeksiyonunun erken dönemlerinde, immünsüpresif kişilerde (kronik böbrek yetmezliği, HIV ile koenfektivite, immünsüpresif tedavi alanlarda, agamaglobülinemi, hipogamaglobülinemi) anti HCV testi negatif olabilir. Bu özel hasta gruplarının tanısında HCV RNA testinden yararlanılır.

Anti HCV kişi HCV ile karşılaştıktan sonra en erken 8.haftada pozitifleşir. Hastaların çoğunda 2-6 ay sonra pozitifleşir. HCV'ye karşı gelişen bu antikörlerin koruyuculuğu yoktur. Anti HCV pozitifliği uzun yıllar pozitif kalır, spontan klirens veya tedavi ile HCV'nin klirensinden sonra giderek azalır 5-20 yıl sonra kaybolur. ELISA ile yüksek titrede pozitiflik virüsle karşılaştığını gösterir ancak akut, kronik veya iyileşmiş bir enfeksiyonun ayırımını yapmaz. Anti HCV pozitif olan bireylerde HCV enfeksiyonunu gösterebilmek için HCV RNA bakılmalıdır. Eğer HCV RNA pozitifliği varsa hastanın kliniğine göre akut veya kronik HCV enfeksiyonu tanısı konur. Anti HCV pozitif olanların yaklaşık %10'da HCV RNA negatiftir. Bu durumda 3 ay sonra test sonucu doğrulanmalıdır, tekrar negatiflik tespit edilirse söz konusu hastada spontan klirens veya tedavi ile HCV'nin kayıp olduğu düşünülür. HCV RNA testlerinde nadiren kontaminasyon veya teknik hataya bağlı olarak yalancı pozitiflik oluşabilir.

Tedaviye başlamadan önce HCV genotipi belirlenmelidir. HCV'de 6 genotip, 70'in üzerinde alt tip tespit edilmiştir. Hastaların %5'inde birden fazla genotip saptanabilir. Tedavi açısında alt tiplerin (1a/1b) tespit edilmesi tedaviye yön vermesi açısından önemlidir.

ANTI-HCV TESTİ YAPILMASI GEREKEN HASTA GRUPLARI

- Açıklanamayan anormal ALT düzeyi olan kişilerde
- Daha önce uyuşturucu kullanmış kişiler
- 1990 öncesi kan ve kan ürünleri almış,
- organ transplantasyonu yaptırmış kişiler
- Hemodiyaliz hastaları
- Karaciğer hastalığı olanlar
- HCV-pozitif kanla iğne batması ya da mukozal temas
- HCV-pozitif anneden doğan bebeklerde
- HIV hastalarında
- Hemofili hastalarında

Tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının derecesi de önemlidir. Prognoz ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesi için siroz hastalığının varlığı özellikle önemlidir.

Karaciğer hastalığının derecesi invazif ve invazif olmayan testlerle tespit edilebilir. Karaciğerin histopatolojik incelemesi için karaciğer biyopsisi referans yöntemdir, ancak invazif bir yöntem olduğu için ciddi komplikasyon riski 1/4000-10.000 gibi düşük bir oranda olsa da %0.009-0.01 oranında mortalite riski vardır. Kronik hepatit C'de karaciğerin her tarafı diffüz bir şekilde etkilemediği için tek biyopsi örneği gerçek fibrozu ve nekroenflamasyonu göstermeyebilir. İnvazif olmayan fibroscan ve serum göstergeleri orta derecedeki fibrozu saptamada güvenilirliği sınırlıdır. MRI elastografi son yıllarda kullanılan bir yöntemdir. Obez ve asitli hastalarda da uygulanmasının yanında üç boyutlu görüntülerle organın viskoelastik parametrelerinin daha iyi değerlendirilmesini mümkün kılar. Tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %99-98 olarak bildirilmiştir. Fibroz evresi azaldıkça bu oranlar azalmaktadır.

Serum göstergelerinin birlikte kullanılmasıyla fibroz belirlenebilir, ancak bu serum göstergeleri ile fibroz evrelerinin (metavir 2,3) ayırımı yapılamamakta. Fakat siroz veya fibroz olmadığı konusunda bilgi verebilir. APRI skorlama sistemi (AST, ALT, PLT ile hesaplanır) fibrozu belirlemede duyarlılığı %77 özgüllüğü %72'dir. İleri derecece fibrozun %51'ni, sirozun %81'ni tespit edebilmektedir. APRI >1.5 ise ileri fibroz için pozitif prediktif değer %88, APRI<2 ise siroz için negatif prediktif değer

%93'tür. FIBA-4 skoru yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı ile hesaplanır. FIBA-4 skorunun 1.45'in altında olmasının fibrozun olmadığını, 3.25 olmasının ise belirgin fibrozu gösterdiği kabul edilmiştir. Skorun < 1.45'in ileri fibroz için negatif prediktif değeri %90 olarak bildirilmiş. Bu skorun > 3.45'in ileri fibroz için duyarlılığı %97, pozitif prediktif değeri %65 olarak bildirilmiş. FIBA-4 skoru ile %86 doğrulukla karaciğer biyopsisinden kaçınılabileceği öne sürülmüştür. Kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer biyopsisi ancak nedeni belli olmayan veya diğer potansiyel karaciğer hastalıklarını (otoimmün hepatit, alkolik hepatit, nonalkonik steatohepatit vb) değerlendirmek için kullanılır.

Kaynaklar

1. Demir M. HCV enfeksiyonu tanısında kullanılan testler. Kandemir Ö, Danalıoğlu A (editörler). Hepatit B'den D'ye hep güncel 2015 viral Hepatit savaşım Derneği yayını Birinci baskı G.M .Matbaası, İstanbul. 151-155.
2. Chopra S, Clinacal manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Uptodate, last updated: Apr 30, 2015
3. Terrault NA, Chopra S. Diagnosis and evaluation of chronic hepatitis C virus infection Uptodate, last updated: Mar 19, 2015
4. EASL recommendations on Treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Jul, 63(1):199*236. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025. Epub 2015 Apr 21
5. Wedemeyer H. Hepatitis C. Eds; Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease-2 Volume Set, 10th Edition. 1332-1339
5. Yılmaz G. Kronik hepatitlerde invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. Eds Tabak F, Tosun S. Viral Hepatit 2013. İstanbul, 199-214.

Hepatit C Enfeksiyonu Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye

Yrd. Doç. Dr. Yeşim ALPAY

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

Hepatit C virüsü (HCV); Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde lipid zarfa sahip bir RNA virüsüdür. İlk kez 1975 yılında non-A ve non-B hepatit olarak tanımlanmış, virüse ait genom 1989 yılında klonlanmıştır. Hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olmaktadır. Akut HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir ve hayatı tehdit eden hastalıkla nadiren ilişkilidir.

HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %75-85'inde kronikleşme izlenmektedir. Kronikleşen hastaların %20'sinde 20 yıl içinde siroz, bunlardan da hepatoselüler karsinom gelişme riski yılda %1-4 civarındadır^(1,2). ABD'de HCV ile ilişkili mortalite 1995'ten itibaren dramatik olarak artmıştır fakat 2002'den itibaren plato çizmektedir. Virüse bağlı karaciğer yetmezliği ABD ve Avrupa'da karaciğer transplantasyonunun başlıca endikasyonudur⁽³⁾.

Kronik enfekte hasta sayısı 130-170 milyon civarına ulaşmıştır. Tüm dünyada HCV enfeksiyonuna bağlı olarak yılda 350 bin hastanın hayatını kaybettiği bilinmektedir⁽⁴⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılında yayınlanan ve 1990-2005 yıllarını kapsayan hastalık yükü raporuna göre dünyadaki prevalansın %2.3'ten %2.8'e yükseldiği ve tahmini hasta sayısının da 122 milyondan 185 milyona çıktığı bildirilmiştir. HCV prevalansı açısından dünya 21 bölgeye ayrılarak incelendiğinde; ülkemiz Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgesi içindeki ülkeler arasında gösterilmekte ve bu bölgenin ortalaması %3.6 olarak orta düzeyde prevalansa sahip olarak bildirilmektedir^(2,5). Ülkemiz için ulusal veriler ile kıyaslandığında yüksek bir prevalans gösteren bu çalışmanın, kısıtlılıkları nedeniyle ülkemizdeki prevalansı gerçek anlamda yansıtmadığı viral hepatit çalışma grubu uzlaşma raporunda da belirtilmiştir⁽²⁾.

Bölgelere göre Anti-HCV prevalansı; Merkez Asya: % 5.4, Doğu Asya: % 1.2, Güney Asya: %1.1, Merkez Avrupa: %1.3, Doğu Avrupa: %3.3, Latin Amerika: % 1.2, Kuzey Afrika/Orta Doğu: % 3.1, Merkez Afrika: % 4.2, Batı Afrika: % 5.3 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Dünyada genotip dağılımına bakıldığında; genotip 1 en sık görülmekte olup, %46 oranında, ikinci sıklıkta genotip 3 %22 oranında, genotip 2 %13 ve genotip 4 % 13, genotip 6 %2 ve genotip 5 % 1 oranlarında saptanmıştır. Subtip 1b oranı % 22'dir⁽⁶⁾.

Genotip 1 baskınlığının gözleendiği bölgeler arasında önemli farklılıklar olup, Avustralya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da tüm vakaların %53-71'inde saptanmıştır. Genotip 3 Asya'daki tüm enfeksiyonların% 40'ını oluşturmaktadır. Mısır hariç Ortadoğu'da ve Kuzey Afrika'da genotip 4 %71 oranında en sık görülen genotiptir⁽⁶⁾.

Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %0.5-1.9 arasında olan dilim icinde yer alır. Ülkemizde kronik hepatit C oranı 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerden toplam 1.076.495 kan donöründe %0.54 olarak saptanmıştır^(7,8).

Türkiyeden yapılan epidemiyolojik çalışmalardan Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada; 5471 kişide anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak saptanmıştır⁽⁹⁾. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) saha çalışmasında; anti-HCV pozitiflikleri, 2008 yılında 41,006 kişide %0.5; 2009 yılında 46 471 kişide %0.4; 2010 yılında 40 954 kişide %0.4; 2011 yılında da 21,785 kişide %0.7 olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. VHSD Otobüs Projesi'nde ise toplam 36,554 kişide anti-HCV pozitifliği %0.9 olarak gözlenmiştir⁽¹¹⁾.

Yine başka çalışmada; bölgelere göre farklılıklar olduğu gösterilmiş ve en düşük prevalansın Ege Bölgesinde (%0.1) olduğu bildirilmiştir. Bu raporda bildirilen oranlar, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %0.8, Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nde %0.6, İç Anadolu ve Marmara Bölgesi'nde ise %0.5'tir (10). Ülkemizde yaygın olan genotip %80'in üzerinde genotip 1 ve ağırlıklı olarak 1b'dir. İkinci sıradaki genotipler açısından şehirler arasında farklar vardır. Adana'da genotip 3, Kayseri'de ise genotip 4 saptanmıştır (12,13,14).

Türkiye gibi damar içi uyuşturucu (IV) kullanımının bulaşma yolları arasında ilk sıralarda yer almadığı ülkelerde hastalığın ileri yaşlarda geliştiği ve erkekler ile kadınlar arasındaki yaygınlık arasında herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir⁽¹⁵⁾. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği daha çok elli yaş üzerinde gözlenmektedir. Önceki yıllarda güvenli olmayan tıbbi işlemler, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonları bunda önemli rol oynamıştır. Günümüzde bu uygulamaların güvenliği için geniş önlemler alınmakta ise de IV madde kullanımı artışı ile yeniden problem teşkil edecek gibi durmaktadır. HCV enfeksiyonu olan hastalarda artan genotip 2 ve 3 oranının, IV madde kullanan hastalar arasında HCV prevalansının artması ile ilişkili olabileceği ve hastaların ortalama yaşında azalma ve erkek cinsiyette HCV enfeksiyonunda artışın da virüsün bulaşma yolundaki bu değişime bağlı olabileceği belirtilmiştir⁽¹³⁾.

HCV enfeksiyonu, mevcut güncel tedaviler ile önümüzdeki yıllar içinde önemli ölçüde değişme potansiyeline sahiptir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); Dünya Sağlık Asamblesi, Mayıs 2016'da, ilk olarak "Viral Hepatitler Üzerine Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi, 2016-2021"i kabul etmiştir. Strateji genel sağlık kapsamının kritik rolünü vurgular ve stratejinin hedefleri sürdürülebilir kalkınma hedefleri ile uyumludur. Stratejinin viral hepatiti bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırma vizyonu vardır ve burada, yeni viral hepatit enfeksiyonlarının % 90 oranında azaltılması ve 2030 yılına kadar viral hepatit kaynaklı ölümlerin % 65 oranında azaltılması hedeflenmiştir. Uygulanacak önlemler stratejide ana hatlarıyla belirtilmiştir.

DSÖ; ülkeleri, sürdürülebilir kalkınma gündemi 2030 kapsamında küresel hepatit hedeflerine ulaşma yönünde desteklemek için aşağıdaki alanlarda çalışmaktadır;

- Farkındalık yaratmak, ortaklıkları geliştirmek ve kaynakları seferber etmek
- Kanıta dayalı politikalar ve eylemler için veri oluşturulması
- Bulaşın önlenmesi
- Ölçeklendirme, tarama, bakım ve tedavi hizmetleri.

DSÖ ayrıca, viral hepatit hakkında bilinç ve farkındalığı geliştirmek için her yıl 28 Temmuz'da Dünya Hepatit Günü'nü organize etmektedir⁽¹⁶⁾.

Kaynaklar

1. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 2012; 12(Suppl. 2): S2.
2. Aygen B ve Viral Hepatit Çalışma Grubu. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1): 19-39.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012. Epub 2014 Nov 3.
4. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:371-80.
5. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4): 1333-42.

6. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
7. Mıstık R. Türkiyede viral hepatit epidemiyolojisi - yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
8. Barut HŞ, Günel Ö. Global and national epidemiology of hepatitis C. *Klimik Journal.* 2009; 22: 38-43.
9. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey, The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® 2010. October 29 November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789, *Hepatology Vol 52 S1:697*
10. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.69, P01- 29, Antalya (2012)
11. Balık İ, Tosun S, Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Gürbüz Y, Öztoprak N. Ülkemizde gezici ekiple viral hepatit epidemiyolojisinin araştırılması (VHSD Otobüs Projesi), XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.44, PS01-10, Antalya (2012).
12. Mıstık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
13. Kuşcu F et al. Changing Epidemiology of Chronic Hepatitis C in Adana. *Viral Hepat J* 2014; 20: 15-18.
14. Gökahmetoğlu ve ark. *Erciyes Tıp Dergisi*, 33(2), 99-102, 2011.
15. Karaca C, Çakaloğlu Y, Demir K, Ozdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, Okten A. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 365-369.
16. WHO, Sixty-Ninth World Health Assembly. Draft Global Health Sector Strategies, Viral Hepatitis, 2016–2021. 22 April 2016.

Viral Hepatit C'de Değişenler: Tedavi

Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

“Akut hepatitden transplantasyona”IX.Ulusal Viral Hepatit simpozyumu, 12-14 Mayıs 2017, Malatya

1998 de İnterferon alfanın (IFN α) hepatit C virus (HCV) tedavisinde kullanıma girmesiyle başlayan HCV'nin tedavi yolculuğunda günümüze dek çok yol alınmış ve büyük başarılar imza atılmıştır. 2000'li yılların başından itibaren Pegile interferon (PegIFN) ve ribavirin (RBV) kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmış, böylece HCV tedavisinde başarı şansı genotip 1 için % 40-50 lere yaklaşmıştır. 2010 lu yıllara geldiğimizde HCV yaşam döngüsüne direkt etkili proteaz inhibitörlerinin (telaprevir, boseprevir) kullanıma girmesiyle tedavi yanıt oranları %70-80 lere ulaşmıştır. HCV ilaç araştırmaları hızla devam etmiş ve günümüzde direkt etkili antiviral (DEA) ilaç kombinasyonları HCV tedavisinde standart tedavi seçeneği haline gelmiş, kalıcı viral yanıt oranları %97-99 lara ulaşmıştır ⁽¹⁾.

Kronik Hepatit C enfeksiyonunda tedavinin hedefleri; HCV'yi eradike etmek, siroz, dekompanse siroz, hepatosellüler kanser (HSK) ve ekstrahepatik hastalıkların gelişimini önlenmek, mortaliteyi azaltmak ve HCV bulaşını önlenmektir. Tedavi naiv yada tedavi deneyimli KHC 'li tüm hastalar DEA ajanlarla tedavi için bir kontrendikasyon olmadıkça tedavi adaydır. Önemli derecede karaciğer fibrozu olanlar (METAVİR F 2-3) ve sirozu olanlar (METAVİR 4), dekompanse siroz (Child Pugh B ve C), HIV ve HBV koinfeksiyonu, dekompanse siroz (MELD \geq 18-20) olup karaciğer nakil endikasyon olanlar arasında nakil için > 6ay bekleme süresi olanlar, karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar, KHC'ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar, ilerlemiş ekstrahepatik bulguları olan hastalar (esansiyel mikskriyoglobulinemi, HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli NHL), HCV bulaştırma riski olan hastalar (damar içi uyuşturucu bağımlıları, homoseksüeller, hamile kalmak isteyenler, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar), maruziyete eğilimli işlemler gerçekleştiren KHC'li sağlık çalışanları tedavide önceliklidir ^(2,3).

Tedavi öncesi karaciğer hastalığının derecesi değerlendirilmelidir. Fibrozis düzeyi invaziv olmayan yöntemlerle araştırılmalıdır. Karaciğer sertlik ölçümü ve biyomarkerler sirozu belirlemede yeterli, ancak ara düzey fibrozisi derecelendirmede yetersizdir. Karaciğer biyopsisi; belirlenmemiş etyoloji ve olası ek hastalıklar açısından yapılmalı, siroz olan hastalar dekompanzasyon açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir. Tüm hastalar HBV, HAV ve HIV açısından test edilmeli, HBV ve HAV için seronegatif olan hastalar aşılmalıdır. Alkolizm, kardiyak hastalık, renal yetmezlik, otoimmün hastalıklar, genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları gibi komorbid durumlar araştırılmalıdır. Tedavi rejimi ve süresini belirlemek için HCV genotip tayini, genotip 1 ile infekte hastalarda subtip analizi yapılmalıdır. Tedavi öncesinde rutin olarak DEA ilaç direnci araştırılması önerilmemektedir ^(2,3).

DEAlerle tedavide dikkat edilmesi gerekenler şöyle sıralanabilir:

DEA asla tek başına kullanılmamalıdır. En az 2 farklı genom bölgesine etkili DEA ajan kombinasyonu hastanın genotipi, tedavi deneyimi, karaciğer fibrozis derecesi, direnç durumu ve komorbid hastalıkları ve kullandığı diğer ilaçlar göz önüne alınarak planlanmalıdır. DEA tedavisinde direnç gelişimi en büyük sorundur. Naiv yada öncesinde pegIFN+RBV deneyimli hastalar için DEA tedavisi öncesi rutin ilaç direnç analizi önerilmemektedir. DEA tedavi başarısızlığı olan hastalarda yeniden DEA tedavi rejimi uygulanacaksa direnç analizi yapılabilir. Önceki DEA ilaçlarla çapraz direnç olasılığı olan ilaçlar yeniden tedavide kullanılmamalıdır. Protez inhibitörleri arasında çapraz direnç söz konusu

olabilir. Genotip 1a Q80 K mutasyonu SMV e azalmış duyarlılık ve tedavi başarısızlığına yol açar. Genotip 1a da NSSA dirençli varyantlar DEA tedavisi öncesinde % 5-10 mevcut olup tedavi yanıtının 5 kattan fazla azalmasına yola açarlar. İlaç etkileşimi önemli diğer bir konudur. Tedavi öncesi hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalıdır. Antasitler, kardiyak ilaçlar (örn: amiodoron sofosbuvir ile birlikte kullanımı kontrendikedir), antiepileptikler, lipid düşürücüler, antibiyotikler, antifungaller, antiretroviraller (örn: NNRTİ, cobisitat yada ritonavir güçlendirilmiş proteaz inhibitörlü rejimler), antitüberkükoz ilaçlar (örn: rifampisin), immunsupressifler (örn: siklosporin) ve diğer ajanlar ile olası ilaç etkileşimleri www.hep-druginteraction.org adresinden sorgulanmalıdır ^(2,3). Tedavi öncesi olası etkileşimi söz konusu olan ilaçların değişimleri ve/ veya doz ayarları gerçekleştirilmelidir. DEA tedaviler sırasında kompanze ve dekompanze karaciğer hastalığı olan hasta grubunda ALT/AST ve bilirubin düzeyleri yakından izlenmelidir. Aşağıdaki tabloda Avrupada HCV tedavisinde onaylı güncel ilaç listesi yer almaktadır (tablo1) ⁽²⁾

Tablo1. Avrupada HCV tedavisinde onaylı güncel ilaç listesi

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight ≥75 kg (or less if dose reduction needed)

Tablo 2. Kronik HCV tedavisinde genotiplere göre mevcut tedavi seçenekleri

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

DEA tedavisi boyunca yan etki açısından hasta her vizitte değerlendirilmelidir. Hematolojik yan etkiler RBV alan hastalarda; 2. ve 4. hf ve sonrasında 4-8 hf aralarla takip edilmelidir. ALT düzeyi tedavinin; 4, 8, 12 ve 24. hf ve tedavi sonrası 12 ve 24.hf izlenmelidir. Renal fonksiyonlar Sofosbuvir alan hastalarda düzenli izlenmelidir. Simeprevir alan hastalarda indirekt bilirubin, döküntü, paritaprevir rejiminde indirekt bilirubin yüksekliği açısından izlem gereklidir. Hafif ve orta böbrek yetmezliği durumunda Sofosbuvirin ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, simeprevirli kombinasyonlarında doz ayarı gerekmez. Sofosbuvir GFH< 30mL/dk olan ciddi böbrek yetmezlikli hasta grubunda önerilmez. Bu hastalarda uygun doz önerisi bulunmamaktadır. Eğer tedavi acil ve başka bir tedavi seçeneği yoksa yakın izlem altında verilebilir. Hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh

B) ve ciddi (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda Sofosbuvirin Ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir ile kombinasyonlarının doz ayarı gerekmemektedir. Protez inhibitörlü rejimler; orta düzey karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh B) önerilmemekte, dekompanze karaciğer sirozunda (Child-Pugh C) ise kontrendikedir. Teratojenik etkisi olan RBV içeren tedavi rejimi uygulanacak olan doğurganlık çağındaki kadınların ve erkek partnerlerinin tedavi boyunca ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına dek etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gereklidir ^(2,3).

HCV/HBV koinfekte hastalarda HCV'nin DEA ile tedavisi sırasında HBV reaktivasyonu görülebilir. KHB tedavi başlama kriterlerini karşılayan hastalar nükleozid/t analogu tedavi almalıdır. İnaktif HBV'li (HBsAg +) hastalara DEA tedavisi boyunca HBV yönelik koruyucu antiviral tedavi (nükleozid/t analogu) başlanması ve HCV tedavisi bitimi sonrası 12.haftaya dek devam etmesi önerilmektedir. İzole antiHbc + olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından HCV tedavisi boyunca ve sonrasında takip edilmeli, ALT yüksekliği gelişmesi durumunda hemen HBV reaktivasyonu açısından test edilmelidir ⁽⁴⁾.

Tedavinin sonlanım noktası kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde etmektir. KVY; tedavi bitiminden sonra 12.hafta (KVY 12) veya 24. hafta (KVY 24)da serumda HCV RNA 'nın duyarlı moleküler yöntemlerle saptanmaması (alt saptama limiti ≤ 15 İÜ/mL) olarak tanımlanmaktadır. HCV kor antijeni; HCV RNA testinin çalışılmadığı durumda alternatif yöntem olarak kullanılabilir. KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında HCV eradike edilir. KVY alınan ileri fibrozu olmayan (F0-2) hastalarda tedavi bitiminden sonra 48. haftada ALT normal ve HCV RNA negatif ise takipten çıkarılmalı, ileri fibrozu (F3) ve sirozu olan hastalar ise ömür boyu HSK gelişimi açısından 6 ay ara ultrasonografi ile takip edilmelidir ⁽²⁾. DEA tedavi ile KVY alınan hastalarda HSK rekürrensinde yada yeni HSK gelişiminde artış olduğuyla ilgili çalışmalar olduğu gibi bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur ^(5,6,7,8,9,10).

Sonuç olarak DEA'lerin kronik HCV tedavisinde kullanıma girmesiyle HCV enfeksiyonunda kür söz konusu olmuştur. Direkt virusun yaşam döngüsü üzerine etkili bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. DEA'lerin uzun dönem sonuçları hakkında bilgi sahibi olabilmek için, gerçekleştirilecek prospektif, randomize kontrollü , geniş vaka sayısı içeren çalışmalarla gerçek yaşam verilerinin toplanmasına gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1-Carter W.The Journal of Clinical Pharmacology 2016

2-EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

3-AASLD, Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. April 2017, <http://hcvguidelines.org>

4-Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.02>

5-Reig M et al. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma.Liver international:2017;37 suppl 1:136-139

6-Bang et al. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysisBMC gastroenterology 2017;17(1):46. doi: 10.1186/s12876-017-0606-9.

7-Marthavadi S et al.Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.Int J Cancer 2017;140(5)1042-1049

8- Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. J Hepatol. 2016 Oct;65(4):734-740. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.045. Epub 2016 Jun 7

9-Kobayashi et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. J of medical virology 2017, 89(3): 476-483.

10-Cheung MC et al.Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J of Hepatology 2016,65(4): 741-747.

Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi

Gebelik ve HBV Birlikteliği Olan Bir Olgu

Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN

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

- Gebelerde HBsAg pozitifliği prevalansı genel popülasyondakiyle benzerdir (%5).
- Kronik HBV enfeksiyonunun özellikle endemik bölgelerde yaklaşık %50'sinin vertikal geçiş yoluyla, erken çocukluk döneminde edinildiği gösterilmiştir.

Olgu:

- B.K. , Siverek/Şanlıurfa
- 34 yaşında, kadın
- 12 yıllık Evli, çalışmıyor
- 2 çocuğu var. İlk çocuk HBsAg (+)
- Anne ve bir kardeş HbsAg (+)
- Geliş tarihi 21 şubat 2014

Şikayeti: yok

16. haftada gebelik nedeniyle başvurduğu Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından polikliniğimize yönlendirilmiş.

Hikayesi:

-12 yıldır HBV taşıyıcılığı biliniyor

- İlk çocuk evde doğum (9 yıl önce)

-5 yıl önce (2009) Kr HBV enfeksiyonu nedeniyle Lamivudin tedavisi başlanmış (HBsAg +, HBeAg +, HBVDNA: 24000 IU/ml, ALT: 48, HAI:7, F:2)

-Lamivudin tedavisi 2 yıl kullanan hasta, 2. gebeliğinin başında tedaviyi kesmiş (tedavinin 1. yılında HBVDNA negatif, ALT normal, HBeAg pozitif)

Geliş tetkikleri (21,02,2014): WBC :8.1, HGB:11.3, HCT:34.4, PLT:286000, ALT:52, AST: 32, PTR:11.6, INR:0.9

HBsAg: (+), AntiHBs: (-), AntiHCV: (-), AntiHDV: (-) , HBeAg: (+), Anti HBe: (-), HBVDNA: 13200IU/ml

- Hastaya Kronik hepatit B alevlenmesi anlatılarak tedavi hakkında bilgilendirildi.
- Hasta tedaviyi kabul etmedi.
- 2. trimester sonunda kontrol önerildi.
- Gebeliğin 27. haftasında hasta tekrar kontrole geldi. (9 mayıs 2014)

3. trimester başında tetkik sonuçları: WBC:11.0, HGB:9.7, HCT:31.2, ALT:55, AST:45, PTR:11.0, INR:1.1

HBsAg: (+), AntiHBs: (-), AntiHCV: (-), AntiHDV: (-), HBeAg: (+), Anti HBe: (-), HBVDNA: 128000IU/ml

- Hasta bilgilendirilip onamı alınarak gebeliğin 29. haftasında Tenofovir tedavisi başlandı (23.05.2014).

- 39. haftada sezaryen ile doğum gerçekleştirildi.
- Doğum sonrası bebeğe HBIG ve aşı uygulaması yapıldı.
- Aşı takvimi bitiminde bakılan tetkiklerinde HBsAg (-), AntiHBs (+) saptandı.
- Doğum sonrası anneye ilaçla ilgili bilgi verildi. Anne, bebeği emzirmeye devam etti.

Doğum sonrası 3. ayda anne kontrole geldi.

Tetkiklerinde; HBsAg: (+), HBeAg: (+), Anti HBe: (-), ALT:35, HBVDNA: 125IU/ml

- Tenofovir tedavisinin 9. ayında HBVDNA negatif
- Tenofovir tedavisinin 18. ayında HBeAg serokonversiyonu görüldü.

Sonuç olarak;

- Gebeliğin ilk trimestrındaki tüm kadınlara tarama önerilir.
- Gebelik sırasında veya sonrasında antiviral tedavi ile ilgili olarak aileye bilgi verilmeli ve yazılı onam alınmalıdır.
- Gebelikte HBV enfeksiyonu tedavisi için TDF, LdT ve LAM kullanılabilir ajanlardır.
- TDF tedavisi altında emzirmenin kontrendikasyonu yoktur.

Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi

HIV + Hepatit C

Doç Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Görevlisi

Bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HIV ile enfekte hastalarda Hepatit C koenfeksiyonu sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde kronik HCV olgularının % 5- 10 unun HIV ile koenfekte olduğu bildirilmektedir. HIV koenfeksiyonu olan HCV olgularında hepatik fibrozis hızlı ilerlemekte, karaciğer hastalığı daha agresif seyretmektedir. Koenfekte olgularda siroz gelişimi, HCV ile monoenfekte olgulara göre 12 ila 16 yıl daha erken olmaktadır. Yine HCV ile koenfekte HIV olgularında, karaciğer ilişkili morbidite ve mortalite daha fazla olup, HIV olgularında karaciğer ilişkili ölümlerin % 90'ı HCV ile bağlantılıdır.

HCV -HIV koenfekte olguların karaciğer transplantasyonuna erişimi HCV monoenfekte olgulara göre daha düşük orandadır. Bu nedenlerle koenfekte olgularda HCV tedavisi öncelenmelidir. Geçmişte HIV ile koenfekte olgularda interferon bazlı tedavilere yanıt oranlarının düşük olması, yan etkilerin fazlalığı, ilaç etkileşimleri, eşlik eden komorbiditeler, ilaç bağımlılığı ve psikiyatrik tablolar nedeniyle HCV tedavisine erişim sınırlı olmuştur. Günümüzde ise etkinliği yüksek olan oral tedavilerin kullanıma girmiş olması nedeniyle bu olguların tedavisine ilgi artmış durumdadır.

Koenfekte olgularda tedavi denemeleri interferon monoterapisi ve standart interferon ribavirin kombinasyonu ile başlamıştır. Bu olgularda belirgin toksisite görülmesine, rağmen yanıt oranları oldukça düşük kalmıştır. Peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıt oranları daha iyi olmuş ancak istenen düzeylere ulaşamamıştır (özellikle genotip 1 de tedavi sonu yanıt <%30). Kalıcı viral yanıt (KVV) oranları ise %15 – 25 in altındadır. 2011'de birinci jenerasyon HCV protease inhibitörlerinin (telaprevir or boceprevir) peginterferon ve ribavirine eklenmesi ile koenfekte GT1 olgularda KVV oranları % 60 lara ulaşmıştır. Ancak bu üçlü rejimler; ilaç sayısının fazla olması, oldukça kompleks bir rejim olması, HIV ilaçları ile etkileşimlerinin ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, hastaların yakın takibini gerektiren zorlu tedaviler olmuştur. Günümüzde tümü oral yolla kullanılan, güvenli, etkinliği yüksek, ilaç etkileşimleri az olan doğrudan etkili antiviral ajanların geliştirilmesi ile peginterferon - ribavirin veya peginterferon - ribavirin + birinci jenerasyon proteaz inhibitörlü rejimler koenfekte hastaların tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır.

Doğrudan etkili antiviral ajanların ile (DAA'lar) interferon içermeyen kombinasyon tedavilerinin uygulanması, HIV ve HCV koenfekte hastaların tedavisini tamamen değiştirmiştir. Çalışmalar koenfekte olguların tedavisinde DAA tabanlı rejimler kullanıldığında elde edilen virolojik yanıt sonuçlarının, monoinfekte olgulara benzer oranlarda olduğunu göstermektedir. Çalışmaların çoğunda çalışmaya katılan koenfekte hastalarda dikkat çeken özellik, çoğunda siroz olmayışı ve CD4 hücre sayılarının 200'ün üzerinde olmasıdır.

Çalışmalara kısaca göz atacak olursak;

ALLY-2: Çok merkezli, randomize, Faz 3 çalışma; Çalışmaya 203 HIV/HCV koinfekte hasta katılmış, HCV tedavisinde daclatasvir ve sofosbuvir kullanılmıştır. Tedaviye HCV genotip 1, 2, 3, veya 4 olan hastalar dahil edilmiş, tedavi-naive hastalar randomize edilerek 8 hafta veya 12 hafta tedavi verilmiştir. Tedavi deneyimli hastaların tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. HIV olgularında çalışmaya dahil edilme kriteri, antiretroviral tedavi almayanlarda CD4 sayısı 350 hücre/ mm3 üzerinde olması, antiretroviral tedavi alan olgularda ise CD4 sayısı >100 hücre/mm3 ve HIV RNA'nın 50 kopya /ml' nin altında olması şeklinde belirlenmiştir.

12 haftalık rejim sonrası 12. haftada KVV (KVV 12), tedavi naiv olgularda %96, tedavi deneyimli olgularda ise % 98 bulunmuştur. Tedavi naiv olgularda 8 haftalık rejimde yanıt oranı % 76 olarak saptanmıştır.

C212 çalışması: Hem tedavi naiv hem de tedavi deneyimli HIV/HCV koenfekte genotip 1 olgularda pegile interferon, kiloya ayarlı dozda ribavirin ve simeprevirin birlikte kullanımının etkinliğinin araştırıldığı açık etiketli faz 3 çalışmadır. Tedavi sonu KVV12 tedavi naiv olgularda %74 - %79 arasında, tedavi deneyimli yanıtız olgularda % 57 olarak saptanmıştır.

C-EDGE coinfection: Prospektif, tek kollu, açık etiketli bir çalışma olup, HIV koenfekte genotip 1, 4, veya 6 olan 218 hepatit C olgusunda 12-hafta süreyle günde tek doz elbasvir-grazoprevir kullanılmıştır. Katılımcıların % 86 sı genotip 1a veya 1b ve 35 olgu (%16) kompanze siroz olgusudur. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde KVV12 oranı %96 bulunmuş, alt gruplara bakıldığında genotip 1a'da %96.5, genotip 1b de %95.5, ve genotip 4'de %96.4 olduğu gözlenmiştir. Sirotik olguların tümünde KVV elde edilmiştir.

NIAID ERADICATE: 12 hafta süreyle ledipasvir-sofosbuvir'in kullanıldığı açık etiketli Faz 2 çalışma. HIV/HCV koenfeksiyonlu tedavi naiv genotipi 1 olan, 50 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 13'ü antiretroviral tedavi almazken, 37 olgu tenofovir-emtricitabine + efavirenz veya rilpivirin içeren antiretroviral tedaviler almaktadır. Çalışmaya katılan 49 olguda (%98) KVV12 elde edilmiştir.

ION-4: Çok merkezli, açık etiketli Faz 3 çalışma olup, çalışmaya HCV genotipi 1 veya 4 olan HIV ile koenfekte 335 olgu alınmış. Çalışma grubunu daha önce HCV tedavisi deneyimli ve naiv; sirozsuz veya kompanze sirozlu olgular oluşturmuştur. Olgular 12 hafta süreyle ledipasvir-sofosbuvir tedavisi almıştır. HIV açısından çalışmaya kabul kriterleri HIV RNA'nın <50 kopya/ml, CD4 sayısının >100 hücre/mm³ olması ; antiretroviral rejimde tenofovir-emtricitabine + efavirenz yada rilpivirin, veya raltegravirin yer alması koşulu aranmıştır. 335 olgunun, 321'inde (%96) KVV12 elde edilmiştir. Tüm alt gruplarda yanıt oranları benzer bulunmuştur.

PHOTON-1: Randomize olmayan, kontrolsüz, açık etiketli, faz 3 çalışmaya genotip 1, 2, 3 ve HIV ile koenfekte olgulardan oluşan 223 kronik hepatit C olgusu alınmış. Çalışmada oral sofosbuvir ve ribavirin kombinasyonu kullanılmıştır. Stabil antiretroviral tedavi almakta olan HIV olgularının tümünde HIV RNA saptanamaz düzeyde ve CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün üzerindedir. Tedavi almayan olguların ise CD4 sayısı 500 hücre/mm³'ve üzerindedir. HCV genotip 1 ve tedavi deneyimli genotip 2 ve 3 olan tüm hastalar 24 hafta; tedavi-naiv genotip 2 ve 3 hastalar 12 hafta tedavi almıştır. Tedavi naiv olgularda KVV12, genotip 1 olgularda %76, genotip 2'de %88, genotip 3'de %67, tedavi deneyimli genotip 2 olgularda %92, genotip 3'de ise % 94 oranındadır.

PHOTON-2: Bu faz 3, açık etiketli çalışmada, HIV ve genotip 1,2,3, veya 4 HCV ile koenfekte 274 olguya sofosbuvir ve kiloya ayarlı ribavirin tedavisi verilmiştir. Tedavi-naiv olguların genotipi 1, 2, 3, ve 4, tedavi deneyimli olguların genotipi ise 2 ve 3 dür. HCV genotipi 1, 3 ve 4 olan tüm olgular ve tedavi deneyimli genotip 2 olguların tedavi süresi 24 hafta, tedavi naiv genotip 2 olguların tedavi süresi ise 12 haftadır. Olguların ortalama CD4 sayısı 588 hücre/mm³ olup % 97 si tenofovir-emtricitabine, efavirenz, rilpivirin, raltegravir veya atazanavir+ritonavir, darunovir+ ritonavir eklenmiş antiretroviral tedavi almaktadır. KVV12 oranları genotip 1'de %85, genotip 2 de % 88, genotip 3 de %89, ve Genotip 4'de %84 olmuştur. Hem tedavi naiv ve hem de deneyimli olgularda tedavi yanıtı benzer bulunmuştur.

HCV Genotip 1-4- HIV koenfekte olgularda sofosbuvir: Bu açık etiketli tek kollu çalışmada, genotip 1-4 tedavi-naiv, 23 HCV/HIV koenfekte olguya 12-hafta peginterferon alfa-2a, kiloya ayarlı ribavirin ve sofosbuvir üçlü tedavisi uygulanmıştır. Olguların ortalama CD4 sayısı 562 hücre/mm³ olup tümü antiretroviral tedavi almaktadır (tenofovir-emtricitabine (efavirenz, atazanavir +ritonavir, darunovir + ritonavir, rilpivirine, veya raltegravir). Tüm olgularda 12. hafta KVV oranı %91; genotip 1 olgularda ise %89 bulunmuştur.

TURQUOISE-I: Çalışma grubunu tedavi naive ve deneyimli genotip 1, HCV/HIV koenfekte olguların oluşturduğu bu açık etiketli randomize çalışmada, hastalara 12 ve 24 hafta süreyle ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvir+ ribavirin uygulanmıştır. Çalışmaya kompanze sirozlu olgular da (Child-Pugh A) dahil edilmiştir. Hastalar antiretroviral tedavilerinde atazanavir veya raltegravir bazlı rejimler kullanmaktadır. 12 haftalık tedavi grubunda 31 olgunun 29'unda KVV12 (%93.5) elde edilmiştir. 24 haftalık tedavi grubunda ise 32 hastanın 29'unda (%90.6) KVV12 sağlanmıştır.

HIV /HCV koenfekte olgularda tedavi önerileri:

HCV tedavisi ve Antiretroviral Tedavinin zamanlaması

HIV Department of Health and Human Services (DHHS) 2016 rehberinde, koenfekte olgularda antiretroviral tedavi başlanması ile ilgili olarak şu öneriler yer almaktadır.

1. HIV/HCV koenfekte olgularda CD4 sayısına bakılmaksızın antiretroviral tedavi başlanmalıdır. Bu öneri gözlemsel çalışmalarda antiretroviral tedavinin karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatarak, karaciğer ilişkili ölüm riskini azaltığının gözlenmesi ile desteklenmiştir.
2. CD4 sayısı 500'ün üzerinde olan antiretroviral tedavi başlanmamış olgularda, antiretroviral tedavi HCV tedavisinin tamamlanmasından sonra ertelenebilir.
3. CD4 sayısı < 200 hücre/mm³ altında olan olgularda öncelikle ART başlanmalıdır. HCV tedavisi hastanın ART'ye başlayıp durumunun stabilleşmesine kadar ertelenebilir.

HCV Tedavisinde Kullanılacak Rejim Tercihini Etkileyen Faktörler

HIV/HCV koenfekte hastalarda tedavi seçimini etkileyen major faktörler, HCV genotipi, önceki tedavi deneyimi, siroz varlığı ve antiretroviral tedavilerle gelişebilecek potansiyel ilaç etkileşimleridir. Klinik çalışmalar HIV RNA'sı ART ile baskılanmış, CD⁺ sayısı 200 hücre/mm³ ün üzerinde olan olgularda HCV tedavisine yanıtın arttığını göstermektedir. "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) ve " Infectious Diseases Society of America" nın koenfekte hastalardaki tedavi önerileri HCV monoenfekte olgulardaki ile aynıdır. HCV tedavilerinin DAA ile planlanması, bu ajanların hastanın kullanmakta olduğu ART rejime göre seçilmesi önerilmektedir. Rehberlerde ilaçların ART ajanları ile etkileşimleri ayrıntılı etkileşim şemaları ile sunulmakta, tedavi rejimi seçilirken ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi ve yakın takip gerektiğine dikkat çekilmektedir. KVV oranlarının düşük, yan etkilerinin yüksek, tedavi süresinin uzun ve uyumun düşük olması nedeniyle artık pegile interferon+ ribavirin ya da bu rejime boceprevir, telaprevir, veya simeprevir eklenmesi şeklinde bir tedavi rejiminin kullanılmasını artık güncel rehberler önerilmemektedir.

Ülkemizde hepatit C tedavisinde kullanılmak üzere geri ödeme kapsamına alınan iki DAA tedavi rejimi bulunmaktadır. Bu rejimlerden biri ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvir (Viekirax/ Exviera) diğeri ise sofosbuvir ledipasvir (Harvoni) kombinasyonudur. Enfekte olmayan gönüllülerde yapılan çalışmalarda ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvirin, tenofovir, emtristabin, raltegravir, abacavir, lamivudin ve dolutegravir ile kullanıldığında kayda değer bir etkileşimi olmadığını göstermiştir. Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvirin, rilpivirin ve efavirenz ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir kombinasyon içinde ritonavirin yer alması nedeniyle ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Yine paritaprevir ve darunovir birlikte kullanıldığında, kullanılan darunovir dozu ile ilişkili olarak paritaprevir serum düzeyinde %30- 40 oranında bir artış olabilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Sofosbuvir- ledipasvir ise sitokrom enzim sistemi üzerine etkisinin olmaması nedeniyle kullanımı daha kolay bir rejim gibi görünmektedir. Enfekte olmayan gönüllülerde yapılan çalışmalarda abacavir, dolutegravir, raltegravir, emtristabin, lamivudin ve rilpivirin ile klinik olarak anlamlı bir etkileşimi olmadığı gösterilmiştir. Efavirenzli bir ART rejimi kullananlarda ledipasvirin AUC değeri (eğri altında kalan alan) % 34 azalmakta, ritonavirle güçlendirilmiş atazanavir ile birlikte kullanıldığında ise %

96 artmaktadır. Bu etkileşimlerle ilgili olarak tanımlanmış bir ledipasvir dozu bulunmamaktadır. Ledipasvir tenofovir düzeyini yükselttiği için tenofovirle ilişkili renal toksisite riskini arttırmaktadır. Ayrıca ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinin de sofosbuvir- ledipasvir kombinasyonu ile birlikte kullanılması sakıncalıdır. Ülkemizde bulunan ve yaygın olarak kullanılan “tenofovir emtristabin cobistat ve elvitegravir” tek tablet rejimi ile tedavi edilen hastaların da sofosbuvir ledipasvir kombinasyonunun birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Sonuç olarak HIV HCV koenfeksiyonunu tedavi etmeyi planlayan bir hekimin ilaç seçiminde dikkatli olması, hastayı sürekli ve yakından takip etmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. UNIQUE PATIENT POPULATIONS: PATIENTS WITH HIV/HCV COINFECTION. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America* <http://www.hcvguidelines.org/> (Changes made April 12, 2017)
2. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents/ HIV/Hepatitis C Virus Coinfection* <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (Last updated July 14, 2016; last reviewed July 14, 2016)
3. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016),* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi

Transplantasyon ve Hepatit E

Yrd. Doç. Dr. Ferdi GÜNEŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Giriş: Burada öncelikle Klein ve ark. ' larının ⁽¹⁾ bildirdikleri, karaciğer transplantasyonlu bir hastada ribavirin monoterapisi ile başarılı tedavi edilen bir kronik hepatit E (HEV) olgusu sunulmaktadır. Ayrıca transplantasyonlu hastalarda HEV enfeksiyonu seyri ve tedavisine ilişkin güncel bilgiler paylaşılacaktır.

Olgu: 55 yaşında erkek hastaya nutrisyonel toksik karaciğer sirozu nedeniyle Temmuz 2010' da karaciğer nakli yapılmış. Postoperatif 37. gününde ayaktan tedavi ile taburcu edilen hastanın karaciğer enzim düzeyleri normal aralıkta (aspartat aminotransferaz [AST]:45 U/L; alanin aminotransferaz [ALT]:45 U/L), ve serum bilirubini (2.09 mg/dL) hafif yüksek saptanmış. İmmünespresif tedavi olarak takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroid verilmiş. Postoperatif 4. ayda komplike olmayan rejeksiyon dışında bir problemi yokmuş. 6. ayda karaciğer enzimleri normal (ALT:44 U/L; AST:32 U/L; bilirubin:0.6 mg/dL) saptanmış. 12. ayda hafif karaciğer nezim yüksekliği (ALT:78/UL; AST:52 U/L; bilirubin:0.6 mg/dL) saptanmış. Rejeksiyon epizodu karaciğer biyopsisi ile dışlanmış ve hastada sitomegalovirus, hepatit B ve hepatit C virus saptanmamış. Sonraki altı ayda tekrarlayan hafif karaciğer enzim yükseklikleri saptanmış. Şubat 2012' de karaciğer enzimleri tekrar yükselen (ALT:157 U/L; AST:105 U/L; bilirubin: 0.7 mg/dL) hastaya biyopsi yapılmış rejeksiyon epizodu tekrar gösterilmiş. Pulse steroid tedavisi başlanarak geniş bir ayırıcı tanı yapılan hastada, alkol suistimali yok ve hala aviremik saptanmış. HEV immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM) ve HEV RNA (genotip 3f) pozitif saptanmış. Karaciğer enzim yüksekliği persiste eden hastada Mart 2012' de immünespresif tedavi azaltılmış ancak Nisan 2012' de yeni bir rejeksiyon epizodu nedeniyle immünespresyona devam edilmiş. Ağustos 2012' de sürekli karaciğer enzimleri yüksek seyreden hastada, tekrarlayan HEV RNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisinde HEV enfeksiyonu bulguları nedeniyle kronik HEV enfeksiyonu düşünülerek tedavi seçenekleri değerlendirilmiş. Böbrek yetmezliği olan hastada pegile interferon tedavisi tercih edilmemiş. Bunun yerine ribavirin 600 mg/gün başlanmış. İmmünespresif tedavi ribavirin tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında değiştirilmemiş. Ribavirin tedavisinin 1. haftasında karaciğer enzimleri azalmış (ALT:70 U/L; AST:115 U/L), ve 2. haftasında normale gerilemiş. Tedavinin 8. haftasında HEV RNA ve anti-HEV-IgM negatif olarak saptanmış. Hastada ribavirin ilişkili hematolojik veya diğer yan etkiler görülmemiş. Ribavirin tedavisi 16. haftada kesilen hastanın 2,4,8,12,24 ve 36 hafta sonra karaciğer enzimleri normal HEV RNA negatif olarak izlenmiş. Tedaviden 8 ay sonra HEV RNA ve anti-HEV-IgM negatif olarak saptanmış.

Transplantasyon ve HEV: HEV gelişmekte olan ülkelerde salgınlardan hala sorumludur. Genotip 1 ve 2 temel olarak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ve hamile kadınlarda kendini sınırlayan hepatit ve fulminan hepatitten sorumludur ancak kronik hepatit vakası saptanmamıştır ⁽²⁾. Genotip 3 ve 4 immünespresif ajan alan hastalarda kronik enfeksiyona neden olabilir. İlk kronik hepatit olguları solid organ transplantlı hastalarda (SOT) tanımlanmıştır. Ayrıca kök hücre transplantasyonu, kemoterapi alan hematoloji hastaları, monoklonal antikor alan romatoloji hastaları ve CD4 sayısının düşük olduğu immün yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında bildirilen vakalar vardır. SOT hastalarında HEV bulaşmasının ana yolu fekal-oral yol olmakla birlikte, özellikle gelişmiş ülkelerde domuz ürünleri tüketimi ve hayvan barınaklarından da bulaş olmaktadır ⁽³⁾. Kan transfüzyonu ve

karaciğer allogrefti aracılığı bulaşan ile birer vaka bildirilmiştir. Kronik HEV enfeksiyonunda hastaların çoğu asemptomatiktir. Yorgunluk ana semptomdur ve sarılık nadiren görülür. Birçok hasta transplantasyon sonrasında artan karaciğer enzim düzeyleri ile tanı alır. Ortalama ALT düzeyleri ~ 200 IU / L civarındadır.⁽⁴⁾ Tanı anti-HEV antikörleri ve özellikle virüs RNA'sının serum ve / veya dışkıda gösterilmesi ile konur. HEV enfeksiyonu sırasında düşük CD4 ve CD8, transplantasyondan bu yana geçen sürenin kısa olması ve kısa sürede akut rejeksiyon durumu kronikleşme ile ilişkili bulunmaktadır. Takrolimus kullanımı (siklosporin A yerine), potent immünosupresif ilaç kullanımı kronikleşme için bağımsız bir prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Yalnızca mikofenolik asit, in vitro HEV replikasyonunu azaltabilir. Kronik HEV enfeksiyonunda tedavide ilk aşama immünsüpresiflerin azaltılmasıdır. Buna rağmen, hastaların üçte ikisi viremik kalır. İmmünolojik riski düşük hastalarda immünsüpresyon azaltılarak üç ay beklenmelidir. HEV klirensi üç ay içinde gerçekleşmezse, antiviral bir tedavi önerilebilir. İmmünolojik riski yüksek olan hastalarda, immünsüpresyon genellikle düşürülemez bu hastalarda da antiviral tedavi vermeden önce üç ay beklenmesi önerilmektedir. Tüm nakil hastalarında, ribavirin tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir ancak önerilen uygun doz bilinmiyor. Birçok çalışmada, hastalara günde 600 ila 800 mg verilmiştir ⁽³⁾. Ribavirin tedavisinden üç ay sonra HEV RNA hem serum hem de dışkıda negatif ise, ribavirin stoplanabilir. HEV RNA dışkıda üç ay sonra pozitif kalırsa, serumda negatif bile olsa ribavirin tedavisi üç ay daha uzatılmalıdır. Ribavirin tedavisinin kesilmesinden sonra relaps durumunda 6 ay süre daha ribavirin verilmesi önerilir. Buna rağmen ribavirin altında nüks veya direnç durumunda pegile interferon karaciğer tarasplantlı hastalarda bir seçenek olabilir ancak kalp, akciğer, pankreas veya böbrek alan hastalarda güvenle kullanılamaz. İmmünostimülatör etkisinden dolayı akut rejeksiyon riskini artırır ⁽²⁾. İn vitro olarak, sofosbuvir'in HEV replikasyonunu inhibe edebileceği ve ribavirin ile kombine edildiğinde antiviral etki gösterebileceği bildirilmiştir. Ancak HEV replikasyonu üzerindeki potansiyel etkisi in vivo kanıtlanmamıştır ⁽⁵⁾.

Kaynaklar

1. Klein F, Neuhaus R, Hofmann J, ve ark. Successful Treatment of Chronic Hepatitis E After an Orthotopic Liver Transplant With Ribavirin Monotherapy. *Experimental and Clinical Transplantation* (2015) 3: 283-286. DOI: 10.6002/ect.2013.0286
2. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477–88. This is a comprehensive review summarizing current knowledge about hepatitis E virus.
3. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F ve ark. Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses* 2016, 8, 222; doi:10.3390/v8080222
4. Marion O, Abravanel F, Lhomme S, ve ark. Hepatitis E in Transplantation. *Curr Infect Dis Rep* (2016) 18: 8. DOI 10.1007/s11908-016-0515-z
5. Dao Thi, V.L.; Debing, Y.; Wu, X.; Rice, C.M.; Neyts, J.; Moradpour, D.; Gouttenoire, J. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016, 150, 82–85.

Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi

Kronik Böbrek Yetmezlikli Bir Olguda Kronik Hepatit C Tedavisi

Uzm. Dr. Mustafa Özgür AKÇA

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

İlk kez 2011 de başvurdu. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olmayan 58 yaşındaki hastada ALT ve AST normal, HCV-RNA(PCR) :120.000.IU/ml Genotip 1 olarak bulundu. Hastaya 31.07.2012'de pegile IFN 2a ve ribavirin başlandı, tedavi sonu yanıt alındı. Ancak tedavi sonrası 24. Haftada HCV-RNA tekrar pozitifleşti. 15.01.2013'te HCV-RNA PCR ile negatif bulundu. Tedavi bittikten sonra 07.11.2013 te HCV RNA(PCR):90.093 IU/ml bulundu. Nüks olgu kabul edildi. Daha sonra 2014 te hastada KBY gelişti. HCV-RNA'sı hep yüksek seyretti ve yeni tedaviler beklendi. . KBY nedeni ile düzenli (haftada 3 gün) hemodiyalize alınmaya başlandı. Son bakılan 03.11.2016 tarihinde yapılan son tetkiklerinde ALT: 61 IU/ml ve HCV-RNA(PCR):90.000 IU/ml, genotip 1b olan hastaya 05.01.2017 de Ritonavir 50 mg +ombistavir 12.5 mg+Paritaprevri r 75 mg (1X2) ve Dasabuvir 250 mg (2x1) başlandı. 08.2.2017 tarihinde HCV-RNA(PCR):Negatif olarak bulundu.

Tedavi sırasında halsizlik dışında bir yakınması olmadı. Hemodiyaliz ile ilgili birçok ilaç kullanan hastada ek bir klinik ve laboratuvar ile ilgili bir patoloji saptanmadı. Oniki haftalık tedavisi tamamlandı. Tedavi sonu 12. Hafta yanıtı beklenmektedir.

Not Olgu Prof Dr.Reşit Mıstık' a aittir (Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı)

Özel Hasta Gruplarında Kronik Viral Hepatit C Tedavisi

Hepatit C + Delta İnfeksiyonu

Uzm. Dr. Ahmet Cem YARDIMCI

Medikalpark Bahçelievler Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

Delta infeksiyonu; hepatit B virüsüne (HBV) bağımlı defektif bir RNA virusü olan hepatit D virüsünün (HDV) neden olduğu, nadir görülen fakat en ağır seyreden kronik hepatit infeksiyonudur^(1,2). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde HBV, HDV ve Hepatit C virüsü (HCV) kronik karaciğer hastalığının hala en önemli sebepleri arasındadır⁽³⁾. Bu virüsler genellikle tekli olarak kronik viral hepatite neden olsalar da benzer bulaş yolları nedeniyle nadiren birlikte de görülebilmektedirler⁽⁴⁾. Yapısal olarak farklılıklar gösteren bu üç virüsün birlikteliğinde karaciğer yetmezliğine ve hepatoselüler karsinomaya (HSK) gidiş, tekli infeksiyonlara göre daha hızlıdır⁽⁵⁾. Bununla birlikte tedavide kullanılan interferonlara yanıt oranları da oldukça düşüktür^(6,7).

Bu çalışmada tedavi yanıtı HCV ve HDV ile infekte kronik viral hepatit olgusu sunulması amaçlanmıştır.

Olgu

26 yaşında kadın hasta ilk olarak 2006 yılında güçsüzlük, halsizlik nedeniyle yapılan tetkiklerinde HbsAg ve Anti-HCV pozitifliği olması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Yapılan fizik muayenesi doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde ALT:76 U/L, AST: 105 U/L olup diğer rutin tetkikleri normal sınırlardaydı. Otoimmün belirteçleri ve tiroid fonksiyon testlerinde de bir anormallik olmayan hastanın serolojik testlerinde anti delta antikor pozitif olup HbeAg negatif, Anti-Hbe pozitif, anti HIV' i negatifti. Moleküler incelemesinde HCV-RNA: 520000 U/L, genotipi 1b olup HBV-DNA' sı düşük pozitif (120 kopya/mL) ve HDV-RNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı. Özgeçmişinde 12 yaşındayken tedavi yanıtı lenfoma tanısı mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Batın ultrasonografisi kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olan hastanın karaciğer biyopsisi ISHAK skoruna göre evre 4 fibrozis ve histolojik aktivite indeksi 12 olarak sonuçlandı. Hastanın HCV' sine yönelik başlanan pegileinterferon (peg-IFN) alfa 2a 180 µg/hafta ve ribavirin 1000 mg/gün tedavisinin 12. haftasında HCV-RNA' sı negatif olup belirgin ilaç yan etkisi görülmedi. Mevcut tedavisi 48 haftaya tamamlanan hastanın tedavi sonunda HCV-RNA, HBV-DNA ve HDV RNA' sı negatif olarak sonuçlandı. Hastanın tedavi sonrası 15. ayda bakılan tetkiklerinde ALT:183 U/L, AST 146 U/L olup HDV-RNA' sı 67600 kopya/mL, HBV-DNA ve HCV-RNA' sı negatif saptandı. Delta infeksiyonu açısından hastaya peg-IFN alfa 2b 100 µg/hafta tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ayında karaciğer enzimleri normal sınırlara gelen hastanın 3 .ay HDV-RNA düzeyi 61 kopya/ml olup tedavinin 6. ayında negatifti. HDV tedavisi 12 aya tamamlanan hastanın tedavi sonrası HbsAg pozitif, HBV-DNA, HDV-RNA ve HCV-RNA' sı negatifti . Tedavi sonrası 9. ayda bakılan ALT: 184 U/L, AST: 122 U/L olması üzerine bakılan HBV-DNA 27800 kopya/mL, HDV-RNA ve HCV-RNA düzeyleri negatifti. Hastaya kronik hepatit B hastalığı açısından tenofovir tedavisi başlandı. Mevcut tedavi altında HBV-DNA düzeyi altıncı ayda negatif, ALT ve AST' si normaldi. Hasta halen takipli olup mevcut oral antiviral tedavinin 6. yılında HBV-DNA, HDV-RNA ve HCV-RNA düzeyleri negatif olarak devam etmektedir.

Tartışma ve Sonuç

HBV, HDV ve HCV, genetik yapı ve yaşam döngüsü olarak tamamen birbirinden farklı olup üçünün infeksiyon süreci kendi aralarında zıt bir ilişki halindedir. Replikasyon aşamasında genellikle bir virüs diğerleri üzerinde baskılayıcı bir görev görür. Bazı çalışmalarda HBV, HDV ve HCV üzerinde baskınken bazılarında ise HCV' nin baskın rol üstlendiği görülmüştür (6). Bu çelişkili durum sonradan gelen virüsün diğerleri üzerindeki baskılayıcı özelliği ve konak immun yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.

(5, 8). Bizim olgumuzda ise baskın virüsün ilk başta HCV olması ve ülkemizde HBV infeksiyonunun daha sık görülmesi, hastamızda HCV nin sonradan edinildiğini düşündürmüştür. Bununla birlikte üç virüs de ortak olarak kan transfüzyonları, damar içi ilaç kullanımı ve vertikal yol ile bulaşmaktadır. (9). Olgumuzun da özgeçmişinde lenfoma hastalığı nedeniyle tedavi almış olması ve diğer risk faktörlerinin olmaması hastalığın transfüzyon yoluyla edinilmiş olduğunu akla getirmiştir.

HBV, HCV ve HDV tek başlarına fulminan hepatit ve hepatositlerde ciddi nekroza neden olabilmektedir⁽¹⁰⁾. Üçünün birlikte olduğu infeksiyonlarda ise karaciğerde daha ağır tahribat ve siroza meyil görülebilmektedir⁽⁷⁾. Genç yaş olgumuzun karaciğer biyopsisinde ileri evre fibroz saptanması bu durumu desteklemektedir.

Üçlü viral hepatit infeksiyonlarının tedavisinde temel amaç baskın virüse yöneliktir⁽¹¹⁾. Tedavi seçenekleri sınırlı olup üç virüse de etkili olan interferonlara yanıt oranları hem çok düşüktür hem de tedavi sonrası nüksler görülebilmektedir^(12,13). Günümüzde HCV' ye yönelik etkin tedavi seçenekleri olmasına karşın HBV için uzun süreli nükleoz(t)id analoglarının kullanımının gerekmesi ve delta virüsü tedavisinde interferonların etkisinin sınırlı olması nedeniyle bu iki virüse yönelik yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır⁽¹⁴⁾.

Kaynaklar

1. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Arico S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Annals of internal medicine*. 1983 Apr;98(4):437-41. PubMed PMID: 6340574. Epub 1983/04/01. eng.
2. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977 Dec;18(12):997-1003. PubMed PMID: 75123. Pubmed Central PMCID: 1411847. Epub 1977/12/01. eng.
3. Heidebaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *American family physician*. 2006 Sep 01;74(5):756-62. PubMed PMID: 16970019. Epub 2006/09/15. eng.
4. Mendizabal M, Bengsch B, Reddy KR. Management of HBV, HCV, and HDV coinfection. *Current Hepatitis Reports*. 2009;8(3):111-8.
5. Younsi E, Martino D. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *Journal of viral hepatitis*. 2000;7(1):15-22.
6. Liaw Y-F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology*. 1995;22(4):1101-8.
7. Weltman M, Brotodihardjo A, Crewe E, Farrell G, Bililus M, Grierson J, et al. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and δ viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon- α treatment. *Journal of viral hepatitis*. 1995;2(1):39-45.
8. Liaw Y-F, Tsai S-L, Sheen I-S, Chato M, Yeh C-T, Hsieh S-Y, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(3):354-9.
9. Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A, Cicconi P, Monforte ADA. Multiple viral infections. *Journal of hepatology*. 2006;44:S108-S13.
10. Wu JC, Chen CL, Hou MC, Chen TZ, Lee SD, Lo KJ. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1994;19(4):836-40.
11. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology*. 2006;43(1):100-7.
12. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
13. Taniguchi M, Shakil AO, Vargas HE, Laskus T, Demetris AJ, Gayowski T, et al. Clinical and virologic outcomes of hepatitis B and C viral coinfection after liver transplantation: effect of viral hepatitis D. *Liver Transplantation*. 2000;6(1):92-6.
14. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):490-8.

Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Prof. Dr. Emel YILMAZ

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

Karaciğer nakli, beyin ölümü gerçekleşmiş ya da sağlıklı bireylerden karaciğer dokusunun bir kısmının alınıp kronik karaciğer hastalığı olan veya akut fulminan karaciğer yetmezliği gelişen seçili olgulardaki sorunlu olan karaciğer dokusu ile değiştirilmesidir. İlk kez kadavradan organ nakli 1963'te Starzl tarafından Colorado Üniversitesi'nde yapılmış, ancak hasta kaybedilmiştir. Zaman içinde bu konuda devam eden çalışmalarla aynı ekip ile 1967 yılında başarı ile nakil gerçekleşmiştir. Nakil yapılacak kadavra azlığı nedeni ile yeni yöntemler geliştirilmek zorunda kalınmış ve ilk kez Smith ve arkadaşları canlı donörden karaciğer naklini başarmışlardır . Transplantasyonda uygun hasta seçimi, cerrahi teknik, nakil yapılacak greftin boyutu, uygun immünsüpresif tedavi gibi pek çok önemli nokta bulunmaktadır. Son yıllarda cerrahi teknikteki ve organ saklanmasıdaki gelişmeler, immünsüpresif tedavinin gelişmesi, donör ve alıcının seçimi, transplantasyon zamanının belirlenmesindeki gelişmeler sonucunda nakil sonrası ilk yıllarda yaşam %30'larda iken, şimdilerde bu oran %80'lere kadar ulaşmıştır.

Karaciğer transplantasyonu eskiden hastanın hayatını kurtarmak için son çare olarak başvuru olan bir yöntem iken günümüzde karaciğer yetmezliğinin erken devresinde hayat kalitesini artırmak amacıyla da kullanılmaktadır.

Akut karaciğer yetmezliği ve kronik zeminde gelişen akut karaciğer hastalığı, buna bağlı olarak ortaya çıkan akut metabolik olaylar acil transplantasyon gerektirebilecek önemli endikasyonlardır. Tablo 1'de akut fulminan karaciğer yetmezliğinde karaciğer transplantasyon endikasyonu için kullanılan "King's College" kriteri yer almıştır.

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliğinde transplantasyon endikasyonunu belirleyen "King's College" kriteri

Asetaminofene bağlı akut karaciğer yetmezliği	Asetaminofene dışı nedene bağlı akut karaciğer yetmezliği
pH<7.3 veya INR>6.5, serum creatinine >3.4 mg/dL ve Evre III-IV ensefalopati	INR > 6.5 veya Aşağıdakilerden üçü (herhangi ensefalopati) 1. Age <10 veya > 40 yaş 2. NonA, nonB viral hepatit veya idiosenkrazik ilaç reaksiyonu 3. Ensefalopati öncesi sarılığın 7 günden fazla sürmesi 4. INR>3.5 5. Serum bilirübin >17.5 mg/dL

Kompanse sirozlu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %90'larda iken, asit, portal hipertansiyona bağlı kanama ve ensefalopati gibi dekompanse bulguları ortaya çıktıktan sonra 5 yıllık sağ kalım oranları %50'ye düşer.

Hepatosellüler karsinoma için hasta seçiminde uygulanan kriterler 5 cm den küçük tek lezyon ya da 3 cm den küçük en fazla 3 lezyon olması, vasküler invazyon

olmaması, lenf nodu ve uzak metastaz olmaması nakil sonrası prognozün gösterilmesi açısından tüm dünyada kabul gören ve kullanılmaya başlanan "Milan Kriterleri" olarak anılan kriterleri oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar, bu kriterlerle seçilmiş HCC olgularına en iyi tedavi yönteminin transplantasyon olduğunu göstermiştir.

HASTA VE DONÖR SEÇİMİ

Karaciğer transplantasyonunda kullanılmak üzere, greftin seçimi transplantasyonda en önemli basamaklardan biridir. Transplantasyonda dikkat edilmesi gereken diğer bir durum da nakledilecek olan karaciğer dokusunun tüm vücut ağırlığına oranının %1'in üzerinde ya da greftin tüm karaciğer dokusuna oranının %50'nin üzerinde olmasıdır.

Kadavradan yapılan transplantasyonda elde edilen organların transplantasyon gününü bekleyen hastalara verilmesi konusunda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Başlangıçta Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS) yapılmasının ardından mortaliteyi belirlemek üzere geliştirilmiş olan MELD skorlama sistemi (tablo 2 ve 3), 2002 yılından bu yana ABD'de transplantasyon sırası bekleyen hastaları değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Kreatinin, total bilirubin ve

INR değerine dayanılarak yapılan bu skorlama sistemi son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda kısa dönemdeki mortaliteyi tahmin etmek açısından son derece güvenlidir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda bir yıllık mortaliteyi gösterme açısından da kullanışlı bir parametredir. Amerika'da MELD skorlama sisteminin kullanılmaya başlandığı tarihten itibaren organ bekleyen hastalardaki mortalitenin %3.5 azalması bu hasta belirleme modelinin üstünlüğünü göstermektedir.

Tablo 2. MELD/PELD skorlaması, son bir yıl içinde beklenen mortalite.

MELD	PELD
Serum creatinine (mg/dl)*	Albumin (g/dl)
Bilirubin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)
INR	INR
	Gelişme geriliği (cinsiyete göre kilo, boy)

MELD skoru= $10 [0.957 \text{ Log (Serum kreatinin)} + 0,378 \text{ Log (Total bilirubin)} + 1,12 \text{ Log (INR)} + 0,643$	
MELD skoru	Mortalite
<9	%2
10-19	%5
20-29	%20
30-39	%50
≥40	%70

Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları:

- Fulminan karaciğer yetmezliği
- Karaciğer kaynaklı metabolik hastalıklar (Ornitin transkarbamilaz eksikliği, hiperoksalüri)
- MELD skoru > 15 olan veya aşağıdaki komplikasyonlardan biri veya birkaçı ile birlikte olan karaciğer sirozu olguları
 - Rekürren veya refrakter asit
 - Hepatosellüler karsinoma (Milan kriterlerine göre; <5cm bir adet veya <3cm 3 adet)
 - Hepatorenal sendrom yonlarının bozulması)
 - Rekürren özafagus varis kanamaları (Portosistemik şant yapılmış olabilir veya olmayabilir)
 - Hepatopulmoner sendrom
 - Hafif portopulmoner hipertansiyon
 - Refrakter hepatikhidrotoraks
- Biliyer atrezi
- Hepatoblastoma
- Alagille sendromu (Çocuklarda görülen, karaciğer, kalp, böbrek, omurga, göz, böbrek gibi organlarda anomalilerle giden kalıtsal bir hastalık)
- Herediter tirozinemi
- Glikojen depo hastalıkları
- Karaciğerde nöroendokrin tümör metastazı

Kontrendikasyonlar:

- Alkol kullanımının devam etmesi
- İleri evrede kalp ve/veya akciğer yetersizliği
- Morbidobezite
- Karaciğer dışında başka organlarda habis tümör varlığı
- Kontrolsüz sistemik enfeksiyon ve sepsis
- Transplantasyon sonrasında uygulanacak rejimlere uyum yetersizliği

SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu son yıllarda hızla gelişen, son dönem kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak çeşitli kültürel, inanç faktörleri, toplumların sosyal yapısı, karaciğer transplantasyonuna hastaların ve donörün yaklaşımını değiştirmektedir. Uygulanan cerrahi tekniğin komplikasyonları nedeniyle halen sıkıntılar vardır. Yine de gelişen cerrahi teknik, yoğun bakım imkanları ve operasyon sonrası uygulanan immünsüpresif tedavilerle hem donör hem de hasta mortalite ve morbiditesinin asgari düzeye indirilmesi sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. De Villa VH, Lo CM, Chen CH Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*, 2003; 15: S2-S5.
2. Broelsch CE, Frilling A, Testa G, Malago M Living donor liver transplantation in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15: 3-6.
3. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2007; 83: 588-92.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
5. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
6. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903.
7. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
8. Chan SC, Fan ST, Liu CL, Lo CM, Lam BK, Lee EW. Working up donors for high-urgency and elective adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 509-15.
9. Bigam, DL, Pennington, JJ, Carpentier, A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87.

Transplantasyon Sonrası Viral Hepatit B Yönetimi

Yrd. Doç. Dr. Safiye KOÇULU

Florence Nightingale Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

Karaciğer transplantasyonu ciddi akut hepatik alevlenme, dekompanse siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi Hepatit B virusu (HBV) komplikasyonlarının geliştiği hastalarda tek uygun küratif tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer nakli yapılan yetişkin hastaların %35-40'ı HBV enfeksiyonuna sahiptir. Transplantasyon sonrasında nüks oluşması çok önemli bir problemdir. Karaciğer transplantasyonu sonrası HBV nüksü profilaksinin uygulanmadığı 1980'lerin sonlarında %75 iken, bu oran günümüzde %5'den az olarak görülmektedir. İmmünsupresyona bağlı olarak artmış viral replikasyon, HBV genomunda glukokortikoid cevaplı bölgelerin direkt uyarılması, dalak ve periferik kan mononükleer hücreler gibi karaciğer dışı HBV bulunduran odakların bulunması post-transplant süreçte HBV nüksüne neden olmaktadır. Bunların sonucunda allogreft disfonksiyonu, allogreftta siroz gelişimi ve greft kaybı görülebilmektedir⁽¹⁾.

Nakil sonrasında HBV nüksünü belirleyen risk faktörleri;

HBeAg'nin pozitif olması, yüksek viral yük (HBV DNA>10⁵ IU/ml), HBs Ag titresinin yüksek olması, HIV/HCV koinfeksiyonu, HSK olması, fulminan HBV, HDV koinfeksiyonudur.

HBV nüksü; serumda HBsAg'nin yeniden saptanması, HBV DNA saptanabilir düzeyde olması, HBV DNA >3 log IU/ml veya dirençli suşların olması, karaciğerde cccDNA saptanması olarak tanımlanır. Nüksün bir formu da fibrozan kolestatik hepatittir. Karaciğer hasarı direkt sitopatik etkiden kaynaklandığı için belirgin kolestaz ve yaygın fibroz ile gider^(1,2).

Antiviral Tedavi

Pre-transplant dönemde iki ana hedef için verilir. İlk olarak hastada dekompanse siroz olan hastalarda siroza bağlı komplikasyonları geciktirmek, klinik stabilizasyon sağlamak ya da naklin geciktirilmesidir. İkinci olarak da post-transplant dönemde antiviral baskılanma sağlayarak nüksü engellemektir.

Pre-transplant dönemdeki dekompanse siroz ve viral yükü saptanabilen hastalarda ALT ve HBV DNA değerine bakılmaksızın hemen tedaviye başlamak gerekir. Bu hastalarda direnç profilinden dolayı daha potent antiviral ajanlar tercih edilmelidir. Lamuvidin (LAM) sirozda etkinliği gösterilmiş ilk antiviral ilaç olmasına karşın mutant direnci varsa nakil sonrası nüks oranı çok yüksek seyredebilir. Bu nedenle LAM monoterapisi dekompanse siroz hastalarında öncelikli tedavi olarak önerilmemektedir. Telbuvidin böbrek yetmezliğine sahip siroz hastalarında iyi bir seçenek olabilir. Fakat telbuvidin direnç profilinden dolayı dekompanse siroz hastalarında monoterapide öncelikli olarak önerilmemektedir. Bununla ilgili deneyimler azdır. Entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF) kullanılan en potent nükleozid analoglarıdır. ETV nefrotoksite riskinin düşük olması nedeniyle daha çok önerilmektedir^(1,2,3).

Post-Transplant Profilaksi

Post-transplant dönemde ana hedef yeni grefti viruslerden korumak ve nüksü engellemektir. Post-transplant HBV nüksü profilaksisinde öncelikle transplantasyon öncesinde antiviral tedavi başlanmalı, post-transplant antiviral tedaviye HBIG eklenerek veya monoterapi şeklinde devam edilmelidir. Nüks oranları oldukça düşüktür (<%10). Pre ve post transplant LAM ile monoterapi uygulandığında çoğunlukla YMDD mutasyonuna bağlı %40 oranında rekürrens görülmektedir. ETV ile HBs Ag kaybı % 91, HBV DNA negatifleşmesi %98,8 dir. Bir nükleozid analogu ve düşük

doz intramüsküler hepatit immünglobulin (HBIG) ile kombinasyon tedavisi dünya çapında standart olarak uygulanmaktadır. HBIG ile kombinasyonda ETV veya TDF, LAM veya adefovir (ADV)'e göre ilaç direnci göz önüne alındığında daha fazla tercih edilmektedir. Son çalışmalar önceden dirençli mutasyonları olmayan hastalar için HBIG olmaksızın sadece antiviral kullanımı ile de etkili sonuçlar alındığını göstermiştir. Dirençli olan grup için nükleozid ve nükleotid analoglarının kombine olarak kullanılması önerilmektedir ^(1,2,3,4)

Hepatit İmmünglobulini

HBIG için uygulama şekli, süresi hakkında net bir fikir birliği mevcut değildir. Uygulama şekli merkezler arasında değişkenlik göstermektedir Anhepatik fazda bolus verildikten sonra haftalık aralıktan da aylık olarak devam edilir. Monoterapi olarak kullanımı önerilmemektedir⁽⁵⁾.

Hussain ve arkadaşlarının ⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada nakil sonrası süreçte HBV nüksü olmamasına rağmen (HBsAg ve serumda HBV DNA negatif) hastaların karaciğer biyopsisinde % 83' ünde total HBV DNA, % 17' sinde cccDNA pozitif olarak bulmuştur. Takipte 25 hastadan sadece 2 tanesinde HBV nüksü olmuştur.

Yüksek doz ve düşük doz HBIG arasında HBV nüksü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. HBIG verilme süresi tartışmalı, düşük riskli hastalarda erken kesilmesi uzman görüşü olarak olabilir. Ancak HSK gibi yüksek riskli hasta grubunda HBIG verilebildiği ölçüde uzun süreli olmalıdır.

“De novo” HBV enfeksiyonu

Anti-HBc pozitif olan donörden serolojisi negatif olan karaciğer nakil hastasına yapılan transplantasyon sonrasında immünosupresyonun etkisi ile serumda ya da karaciğer dokusunda “occult” HBV enfeksiyonu gelişmesidir. Bunu önleyecek en önemli strateji nakil öncesi hastaların aşılansmasıdır. Sirotik ve yaşlı hastalarda immün yanıt başarısı düşük olmaktadır.

Aşılar

Karaciğer nakli sonrası aşılama pratikte standart kullanılan bir uygulama değildir. Başlangıçta çalışmalar umut verici olsa da sonradan yapılan çalışmalar yanıt oranlarının düşük (% 7.7-17.6) olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte yüksek doz pre-S aşılarının bir kısım hastada immün cevabı geliştirdiği gösterilmiştir ⁽²⁾.

Kaynaklar

1- Villamil F, Cairo F. *Solid Organ Transplantation and Hepatitis B Virus Clinical Liver Disease*, 2013 Feb 2(1): 38-40.

2- Jung J. *Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation. World J Hepatol* 2015 June 8; 7(10): 1421-6.

3-- *European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection Journal of Hepatology* 2012; 57: 167-85.

4-Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, Dai WC, Chan AC, Cheung TT, Tsang S, Lam B, Lai CL, Lo CM. *Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. Gastroenterology* 2011; 141: 1212-9.

5-Fox AN, Terrault NA. *The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. J Hepatol* 2012;56:1189-97.

6- Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. *Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. Liver Transpl* 2007; 13: 1137-44.

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01

Bir Grup Gebede Hepatit B,C HIV Seropozitiflik Oranları

Esma KEPENEK¹, Çetin TIRAK²

¹Seydişehir Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya

²Seydişehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinomun en sık sebebi olup ülkemizde ve dünyada önemli sağlık sorunlarındandır. Özellikle gebelikte viral hepatit varlığı; hem gebelik immünolojisindeki değişiklik açısından anne, hemde fetusa geçebilmesi nedeniyle yenidoğan açısından önemlidir. Annede HBV enfeksiyonu varlığında, bunun perinatal dönemde bebeğe bulaşma riski %4050 oranındadır. Maternal HCV enfeksiyonu da perinatal dönemde bebeğe geçebilmekte olup geçiş oranı HBV'den daha az olduğu bilinmektedir. Ülkemizde AIDS vakalarının %0.8'inin enfekte anneden bebeğe bulaş yoluyla geçtiği bilinmektedir. Yenidoğanın HBV, HCV İnsan Immün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonlarından korunabilmesi için özellikle gebelikte bu enfeksiyonların sıklığının bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada, Seydişehir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran gebe kadınlarda HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV seropozitiflik oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Seydişehir Devlet Hastanesi (SDH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran gebelerden HBV, HCV, HIV enfeksiyonlarına yönelik antenatal tanı amaçlı istenen serolojik tetkik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya nisan 2017'de başvuran 245 gebe dahil edilmiştir. Gebelik tespit edilen hastaların HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV testleri CLIA (Clemiluminescence Enzyme Immunoassay) yöntemi ile Advia Centaur XP Immunoassay System (Siemens, Germany) cihazında çalışılmıştır. Sonuçlar sayı ve yüzdeler olarak belirtilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 245 gebenin yaş ortalaması 27.18 (16-41) saptandı. Tüm gebeler incelendiğinde HBsAg(+) %0.4(1), anti-HBs(+) %45.71(112/245) olarak saptandı. Gebelerin hiçbirinde anti-HCV pozitifliği (245) saptanmadı. Anti-HIV sonucuna ulaşılabilen 192 gebenin hepsi seronegatif bulundu. Anti-HBs (+) saptanan olguların yaş ortalamaları 27,37 (18-39) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Ülkemizde değişik yörelerde gebelerde saptanan HBsAg pozitifliği %3.2 ile %19.1 arasında farklılık göstermektedir. Konya'da yapılan bir çalışmada 327 gebenin 8'inde (%2.4)

HBsAg (+) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HBs-Ag pozitifliği %0.4 bulunmuş olup ülkemizdeki diğer çalışmalara göre daha düşük orandadır. Bu durum hasta sayımızın az olmasına, risk gruplarının aşılınması, kan ve kan ürünlerinin kullanımından önce taramaların yapılması ile bulaşın engellenmesi ile ilgili olabilir. HBsAg(+)'liği saptanan gebe ileri tetkik ve tedavi için intaniye polikliniğine yönlendirilmiştir.

Ülkemizde gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyon sıklığı %0.7-2.04, genel popülasyonda ise %0.3-1.8 oranında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda gebelerin hiçbirinde

hepatit C saptanmamış olup bu durum bölgemizde hepatit C seoprevalansının düşük olması ile ya da pozitif saptanan hastaların takip ve tedavisinin üçüncü basamak hastanelerde yapılması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda anti HIV tetkiki istenen gebelerin hepsinin sonucu negatif bulunmuş olup ülkemizde yapılan gebede HIV taramaları ile ilgili bazı çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Sonuçta gebelerde HBsAg pozitiliğinin düşük olması ve hiçbir hastamızda anti-HCV saptanmaması hasta sayımızın az olması ile ilişkili olup kendi bölgemizde daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak farklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. HBsAg ve antiHBs negatif gebelerin aşılması sağlanmalıdır. Hepati C nin anneden bebeğe bulaşını engelleyecek önlemlerin yararı günümüzde kanıtlanmamış olsada HBV ve HIV için önlem alınabileceğinden bu viral enfeksiyonlar açısından gebelerin antenatal dönemde taranması önerilir.

P-02

Kemoterapi Alan Bir Hastada HCV Enfeksiyonu Yönetimi

**Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ¹, Gülsüm ÖZET², Halime ARAZ¹, Simten DAĞDAŞ²,
Funda CERAN², Ezgi GÜLTEN¹**

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş

HBV veya HCV ile enfekte olgulara farklı nedenlerle başlanan immünsüpresif tedaviler hepatit aktivasyonu ile sonuçlanabilmektedir. Hepatit reaktivasyonu, daha sonra uygun tedavi başlansa bile mortal sonuçlanabilir. Ayrıca hastanın primer hastalığı için uygulanması hayati olan kemoterapi (KT)'sine ara verilmesi gerekebilir. Bu durum ise malignitenin alevlenmesine neden olarak hastaların sağkalımını azaltabilir. Bu nedenle özellikle kemik iliği transplantasyonu veya hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanması planlanan olgularda tedavi öncesi dönemde hepatit göstergelerinin araştırılması önem taşımaktadır. Hepatit B göstergelerinin pozitif olduğu durumlarda başlanan profilaktik tedavi hayat kurtarıcı olabilir. Ancak HCV pozitifliği olan olgularda uygulanabilecek bir profilaksi önerisi bulunmamaktadır. Bu sunumda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısıyla rituksimab-siklofosomid-vinkristin-prednizolon kemoterapisi başlanması planlanan Hepatit B ve C göstergelerinde pozitiflik saptanan bir hastanın hepatit hikayesi anlatılmıştır.

Olgu

Diffüz büyük B hücreli lenfoma evre 2b nedeniyle takipli 79 yaşında kadın hastaya rituksimab-siklofosomid-vinkristin-prednizolon kemoterapisi planlandı. Serolojik göstergelerinde Hbsag, Hbeag ve Anti Hbs negatif, Antihbc total, Antihbe ve Anti HCV pozitif saptandı. Kemoterapi öncesi Hepatit B reaktivasyonunu engellemek amacıyla lamuvidin 100 mg başlandı, Hastaya ilk kür KT verildi. KT sonrası ALT:84 ten 235, AST:62 den 126'ya yükseldi. Bakılan HBV DNA negatifti. HCV RNA 6.68x 10⁵ IU/ml, genotip 1b olarak saptandı. Hepatit C tedavisi planına yönelik Gastroenteroloji, Enfeksiyon Hastalıklarının ve Hematoloji konseyi düzenlendi. Günün koşullarında 180 mcg peg interferon + ribavirin 1000 mg başlanmasına ve kemoterapiye devam kararı verildi. Takipte nötrofil:700/ mm³ Hg:5,6 olması nedeni ile 3 doz peg interferon aldıktan sonra tedavi kesildi. Hasta toplamda 5 kür kemoterapi aldı. Hastanın ALT, AST ve HCV RNA düzeyleri tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: ALT, AST,HCV RNA,HBV DNA düzeyleri

	ALT	AST	HCV RNA IU/ML	HBV DNA IU/ML
1.KÜR KT (3 DOZ İNTERFERON)	84-235-45	62-126-54	6,68X10 ⁵	NEGATİF
2.KÜR KT	35-109-45	38-66-29	3,24X10 ⁵	
3.KÜR KT	45-142-36	53-109-31		
4.KÜR KT	36-104-54	72-119-58	6400	
5.KÜR KT	62-164-55	58-117-36	20230	
DAA BAŞLAMA:01/08/16	107	107	608000	NEGATİF
6.KÜR KT	55-170-88	36-163-61		
DAA 1.AY	143	163		
DAA 2.AY	23	33	NEGATİF	
KVY 12	17	25	NEGATİF	
KVY 24	14	24	NEGATİF	

Dekompanzasyon bulgusu saptanmadı. Bu dönemde ülkemizde doğrudan etkili antiviral ajanlar kullanılmaya başlandı. Hastaya biyopsi yapılamadı. Tedavi deneyimsiz kabul edilen hastaya ombitasvir/pariteprevir/ritonavir ve dasabuvir tb. 12 hafta tedavisi başlandı.Tedavi öncesi HCV RNA20230 IU/ml olarak saptandı.Bu tedavi altında 6. kür KT verildi. Hastanın HCV tedavisi 12 haftaya tamamlandı. Tedavi sonrası 12. haftada Kalıcı viral yanıt(KVY12) ve KVY24 alındı. Hasta DAA tedavisi sonrası 8. ayda HBV DNA ve HCV RNA negatif olarak takip edilmektedir.

Tartışma

Hayatının bir döneminde HBV ile enfekte olduğu bilinen olgularda anti HBs oluşmuş bile olsa ağır immünsüpressif tedaviler özellikle de ritüximab ve yüksek doz, uzun süreli steroid kullanımı sırasında reaktivasyon görülebildiği çalışmalarla gösterilmiştir. Literatürde HCV ile enfekte hastaların standart kemoterapileri iyi tolere edebildiğini bildiren sunumlar mevcuttur. Ancak rituksumab ve steroid içeren tedaviler sırasında HCV reaktivasyonu da olabilmektedir. Olgumuz bu tür hastalara iyi bir örnektir. Kemoterapi sırasında interferon ve ribavirin kullanımı mümkün olmamaktadır. Bu olgu, HCV reaktivasyonu görülen kemoterapi hastalarında yakın takip ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak başlanan DAA tedavilerle başarılı sonuç alınabileceğini göstermiştir.

P-03

Son Dönem Renal Yetmezliği Olan Genotip 3 Hasta Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Necla TÜLEK, Metin ÖZSOY, Meliha Çağla SÖNMEZER, Ebru AKTEPE, Fatma Şebnem ERDİNÇ

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

Amaç

Hepatit C tedavisinde büyük gelişmelere rağmen bazı hasta gruplarında tedavi için henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hepatit C enfeksiyonu son dönem böbrek yetmezliğine gidişe, hemodiyaliz hastalarında da mortalitede artışa neden olmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hepatit C tedavisi özellikle genotip 1 ve 4 dışı hastalarda halen sorun oluşturmakta, seçenekler daralmaktadır. Burada son dönem böbrek yetmezliği olan bir genotip 3 HCV enfeksiyonu olan olgunun tedavi sonuçları sunulmaktadır.

Olgu

42 yaşında, kadın, Afganistan kökenli hasta hepatit C tedavisi için kliniğimize başvurdu. Yirmi yıldır hemodiyaliz tedavisi almaktaymış. Hepatit C enfeksiyonu 10 yıl önce tespit edilmiş ve şimdiye dek başka bir tedavi kullanmamış. On iki yıl önce kan transfüzyon öyküsü vardı. Hasta çeşitli vitaminler kullanmakta ve haftada üç gün diyalize girmekteydi. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin; 15 g/dL, ALT; 42 U/L (N: <40 U/L), AST; 32 U/L (N:<37 U/L), alkalin fosfataz; 193, U/L(N:<119 U/L), üre; 108 mg/dL(N: 18-56 mg/dL), kreatinin; 11 mg/dL (N:<1,2 mg/dL), protrombin zamanı; 11,3 sn. (N:<14 sn.), total protein; 7,3 g/dL (N: 6-8,3 g/dL), albümin 4,3 g/dL (N: 3,5-5 g/dL), K: 6 mmol/L (N: 3,5-5 mmol/L), HCV RNA 98000U/mL, genotip 3 olarak saptandı. Üç ay boyunca izlenen hastaya ALT, AST değerlerinin yüksek seyretmesi, tedavi almakta istekli olması ve böbrek transplantasyonu planlanması nedeni ile bilgilendirilmiş onamı alınarak sofosbuvir (Sovaldi; 400 mg/gün) + ribavirin (diyaliz sonrası 200 mg) olarak başlandı. Hasta yakın izleme alındı.

Sonuçlar

Hastanın birinci ayda AST; 14 U/L, ALT; 11 U/L'ye geriledi. Hemoglobin; 13,7 g/dL, HCV RNA; negatif olarak geldi. Tedavi süresince üre ve kreatinin, elektrolit sonuçları stabil olarak seyretti. Tedavi bitiminde Hb: 13,5 g/dL oldu. Klinik olarak saptanan bir yan etki gözlenmedi. Tedavi sonucu 3. ayda olan hastanın HCV RNA'sı negatiftir.

Tartışma

Sonuç olarak genotip 3, kronik hepatit C olup diyalize giren hastada sofosbuvir + ribavirin tedavisi ile başarılı sonuç alınmış, yan etki gözlenmemiştir. Bu tür sorunlu her olgunun sonuçlarının paylaşılmasının gelecekteki tedavi planları için önemli olduğu düşünülmektedir.

P-04

Direk Etkili Antiviral İlaçlar İle Erken Dönem Sonuçları

Yunus GÜRBÜZ, Zehra DEMİRBAŞ, Emin Ediz TÜTÜNCÜ

T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ankara

AMAÇ

İnterferonsuz direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlarla kronik hepatit C tedavisi yurt dışında uzun süredir kullanılmasına rağmen, ülkemizde bu ilaçların kullanımı 2016 yılı ikinci yarısından itibaren mümkün olmuştur. Sağlık uygulama tebliği gereğince sadece ledipasvir/sofosbuvir ile Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir ve Dasabuvir kombinasyonu ülkemizde geri ödeme almıştır. Bu yazının amacı Temmuz 2016 itibarıyla kliniğimizde DEA ile tedavi başlanan 20 kronik hepatit C hastasına ait erken sonuçları sunmak, gerçek yaşam verilerini paylaşmaktır.

SONUÇ

Hastalara ait bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo: DEA tedavisi alan hastaların demografik bilgileri ve tedavi sonuçları

Hasta	Yaşı	Cinsiyet	Tedavi Deneyimi	Geno-tip	APRİ Skoru	Tedavide Kullanılan İlaç ve Süresi	Başlangıç HCV RNA Kopya/ml	Tedavinin 1. ayı HCV RNA Kopya/ml	Tedavi Sonu HCV RNA Kopya/ml	Tedavi Sonrası 12 Hf HCV RNA (KVY) Kopya/ml
Ü.Ö	52	K	Nüks	1b	0,95	LED/SOF 12 Hf	2,98x10 ⁵	Negatif	Negatif	Negatif
A.İ	55	K	Nüks	1b	0,31	LED/SOF 12 Hf	1,24x10 ⁶	Negatif	Negatif	Negatif
H.S	70	E	Nüks	1b	0,37	O/P/r/D 12 Hf	2,59x10 ⁶	Negatif	Negatif	Negatif
E.S	59	K	Nüks	1b	1,42	O/P/r/D 12 Hf	9,35x10 ⁵	Negatif	Negatif	Negatif
Z.Ç	55	K	Nüks	1b	0,63	LED/SOF 12 Hf	3,41x10 ⁵	Negatif	Negatif	Negatif
SY	66	E	Nüks	1b	2,35	O/P/r/D 12 Hf	4,72x10 ⁶	Negatif	Negatif	Negatif
D.Ç	59	K	Nüks	1b	1,68	O/P/r/D 12 Hf	7,46x10 ⁴	Negatif	Negatif	Negatif
F.U	69	K	Nüks	1b	0,26	LED/SOF 12 Hf	1,5x10 ⁴	Negatif	Negatif	Negatif
A.A	60	E	Nüks	1b	2,36	LED/SOF 24 Hf	2,78x10 ⁶	Negatif	Negatif	*
A.B	63	K	Nüks	1b	0,73	LED/SOF 12 Hf	5,09x10 ⁶	Negatif	Negatif	*
F.K	62	K	Naiv	1b	1,86	O/P/r/D 12 Hf	2,4x10 ⁴	Negatif	Negatif	*
G.A	73	E	Naiv	1b	1,86	O/P/r/D 12 Hf	1,82x10 ⁵	Negatif	Negatif	*
V.A	66	E	Yanıtız	1b	0,56	LED/SOF 12 Hf	2,5x10 ⁷	Negatif	Negatif	*
M.K	67	Ê	Yanıtız	1b	2,8	LED/SOF 24 Hf	2,4x10 ⁵	Negatif	Negatif	*
N.K	70	K	Nüks	1b	0,84	LED/SOF 12 Hf	1,66x10 ⁶	Negatif	Negatif	*
M.N	66	K	Nüks	1b	1,16	LED/SOF 12 Hf	1,88x10 ⁶	Negatif	Negatif	*
H.K	36	K	Yanıtız	1b	0,20	LED/SOF 12 Hf	1,05x10 ⁶	Negatif	Negatif	*
C.S	63	K	Nüks	1b	0,92	LED/SOF 12 Hf	1,18x10 ⁷	Negatif	Negatif	*
F.A	68	K	Nüks	1a	0,64	LED/SOF 12 Hf	8,2x10 ⁴	Negatif	Negatif	*
O.U	35	E	Nüks	1b	0,28	LED/SOF 12 Hf	6,6x10 ⁵	Negatif	Negatif	*

LED/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, O/P/r/D :Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir ve Dasabuvir , *:Sonuç Bekleniyor, Hf:hafta

TARTIŞMA

Tedavi başlanan 18 tedavi deneyimli ve 2 naif hastanın tümünde tedavinin 1. ayında ve tedavi sonunda HCV RNA negatif bulunmuştur. Tedavisini tamamlayan ve tedavi sonrası 12. haftada kalıcı virolojik yanıt (KVY) değerlendirilen sekiz hastanın hepsinde HCV RNA saptanabilir değerlerin altındadır. On iki hasta henüz tedavi sonrası 12 haftalık süreyi doldurmadığından veya henüz test sonuçları elimize ulaŐmadıęından KVY deęerlendirilememiŐtir. Erken dönem sonuçları ülkemizde geri ödemesi bulunan her iki ilaç için faz çalıŐmalarında gözlenen yüksek KVY beklentisini desteklemektedir.

İNDEKS

A

AKÇA, Mustafa Özgür 68
AKTEPE, Ebru 83
ALIRAVCI, Işıl Deniz 36
ALPAY, Yeşim 54
ARAZ, Halime 81
ARSLAN, Eyüp 60
ASAN, Ali 42
AŞÇI, Zerrin 32
AYAZ, Celal 51

B

BARUT, Hüseyin Şener 45

C

ÇELİKBAŞ, Aysel KOCAGÜL 62, 81
CERAN, Funda 81

D

DAĞDAŞ, Simten 81
DEMİRBAŞ, Zehra 84

E

ERDİNÇ, Fatma Şebnem 83

G

GÖK, Şebnem EREN 26
GÜLTEN, Ezgi 81
GÜNEŞ, Ferdi 66
GÜRBÜZ, Yunus 23, 84

I

İNCİ, Ayşe 30

K

KEPENEK, Esmâ 79
KOÇULU, Safiye 75
KÖSEOĞLU, Deniz Derya 35

O

ÖRMEN, Bahar 57
ÖZET, Gülsüm 81
ÖZSOY, Metin 83

S

SÖNMEZER, Meliha Çağla 83

T

TÜLEK, Necla 83
TÜRKER, Nesrin 33
TÜTÜNCÜ, Emin Ediz 84

U

URAL, Onur 38

Y

YARDIMCI, Ahmet Cem 69
YILMAZ, Emel 71