



"Türkiye'nin çağdaş Cumhuriyet üniversitelerinden biri olan Kocaeli Üniversitesi, 21.yüzyılın bilgi değerlerine sahip bir üniversite olmak için çalışıyor.."

Kronik Hepatitler ve Yaşanmış Olgular

Böbrek Transplantasyonu ve Kronik Hepatit C Tedavisi Birlikteliği: Olgu sunumu

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

Dr. Seda KABUKCU

Olgu

- 44 yaşında
- Erkek hasta
- Evli , dört çocuk babası
- İzmit' de yaşıyor
- Aktif şikayeti yok

- Özgeçmiş :

25 yıldır Kronik Hepatit C tanısı olan hasta dış merkez takipli ,tedavi deneyimi yok

25 yıl önce renal transplantasyon

İki haftadır rejeksiyon sonrası (haftada üç gün) hemodiyaliz tedavisi alıyor

- Soygeçmiş : Özellik yok

Kullandığı ilaçlar

- Prednol 4 mg
- Verapamil 120 mg
- Kalsitriol 0.5 mcg
- Eritropoetin 2000 İU/haftada bir
- Allopurinol 150 mcg

Fizik muayene

Vücut ısı:36.8°C , Nabız: 78/dk, ritmik, Solunum sayısı: 20/dk, Kan basıncı: 110/70 mmHg

Genel durumu iyi, bilinç açık, oryante koopere

- Batın rahat , defans/rebound yok ,traube kapalı,skleralar doğal
- Sol kolda diyaliz fistülü
- Akciğer sesleri bazallerde azalmış
- Sol gözde 0.5x0.5 cm hemoraji

Laboratuvar

HBsAg	Negatif
AntiHBs	Pozitif
Anti HCV	Pozitif
HCV RNA Genotip 1b	2.300.000 IU/ml
Anti HAV	Pozitif

Laboratuvar

ALT	47 U/l
AST	29 U/l
KREATİNİN	3.2 mg/dl
WBC	5900 /mm ³
HGB	8.2 gr/dl
TROMBOSİT	328.000 /mm ³
TOTAL PROTEİN	5.2 gr/l
ALBUMİN	3.1 gr/l

Tedavi seçenekleri nelerdir?

Nasıl bir yol izlemeliyiz?



Tablo 11. HCV Genotip 1a'yla İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [†]
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta veya +RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya +RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta
Sirotik	+RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	+RBV 12 hafta [§] veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [†]

*HCV RNA ≤800 000 İÜ/ml veya EBV direnciyle ilgili varyantlar yoksa, [†]HCV RNA >800 000 İÜ/ml veya EBV direnci ile ilgili varyantlar saptanırsa,

[§]Q80K mutasyonu yoksa, [†]Tedavi öncesi NS5A inhibitörlerine karşı dirençle ilgili aminoasid substitüsyonları gösterilirse.

Tablo 12. HCV Genotip 1b'yle İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	8-12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	±RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta

2.3: We recommend that patients with $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ be treated with DAA-based regimens, preferentially ribavirin-free (*1B*), as follows:

2.3.1: We recommend for HCV genotype 1 subtype A the use of grazoprevir/elbasvir (*1A*) and for HCV genotype 1 subtype B, grazoprevir/elbasvir (*1A*) or the “PROD” regimen (the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir) (*1B*) for 12 weeks.

2.3.2: We suggest for HCV genotype 4 the use of grazoprevir/elbasvir or the “2D” regimen (the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir regimen) for 12 weeks. (*2D*)

2.3.3: Treat patients with HCV genotypes 2, 3, 5, and 6 on a case-by-case basis. (*Not Graded*)



KDIGO 2017 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
ON THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION AND
TREATMENT OF HEPATITIS C IN CKD

CONFIDENTIAL: DO NOT DISTRIBUTE

PUBLIC REVIEW DRAFT
FEBRUARY 2017

2.4: We recommend that all kidney transplant recipients infected with HCV be evaluated for treatment. (1B)

2.4.1: We recommend treatment with a DAA-based regimen. (1A)

2.4.2: We recommend the choice of regimen be based on HCV genotype (and subtype), viral load, drug-drug interactions, eGFR category, stage of hepatic fibrosis, liver transplant candidacy, and comorbidities. (1A)

2.4.3: We recommend that treatment with interferon be avoided. (1A)

2.5: We recommend pre-treatment assessment for drug-drug interactions between the DAA-based regimen and other concomitant medications including immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. (1A)

2.5.1: We recommend that calcineurin inhibitor levels be monitored during and after DAA treatment. (1B)

Kronik böbrek hastalarında Hepatit C tedavisi

- Her hasta tedavi açısından değerlendirilmelidir.
- Yakın gelecekte nakil olasılığı görünmüyorsa tedavi mutlaka verilmelidir.
 - Mortaliteyi azaltmak
 - Bulaşı engellemek
- Nakil olacaklarda tedavi, nakil sonrasına ertelenebilir.

Klinik takip

- 09.07.2018' de ombitasvir+paritaprevir+ritonavir ve dasabuvir tedavisi başlandı.

Klinik takip

Hasta tedavinin 5. haftasında poliklinik kontrolünde görüldü.

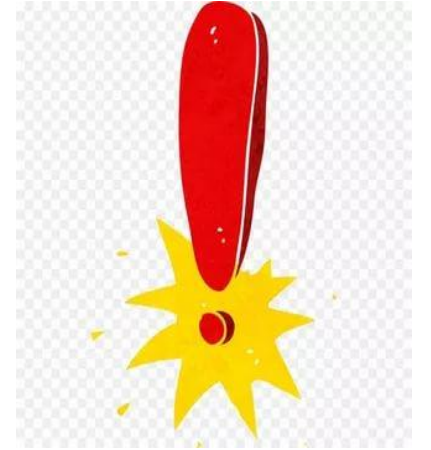
ALT	326 U/l
AST	161 U/l
Direk bil.	0.3 mg/dl
İndirek bil.	0.8 mg/dl
Kre	2.6 mg/dl
Hgb	9.9 g/dl
Trombosit sayısı	226.000 /mm ³
HCV RNA (tedavinin 1.ayı)	Negatif

Klinik takip

- Hastanın kliniğimize yatışı yapıldı ve serolojik testleri tekrarlandı.

HBsAg	Pozitif
AntiHBs	Pozitif
AntiHBc IgM	Negatif
AntiHBc IgG	Pozitif
Anti HBe	Pozitif

- HBV PCR istendi.



Klinik takip

CMV IgM	Negatif
CMV IgG	Pozitif
Anti HIV	Negatif
Monospot	Negatif
EBV IgM	Negatif
Rose Bengal testi	Negatif

Tam idrar tetkiki: ++ protein, + bilirubin

PA Akc grafisi: doğal

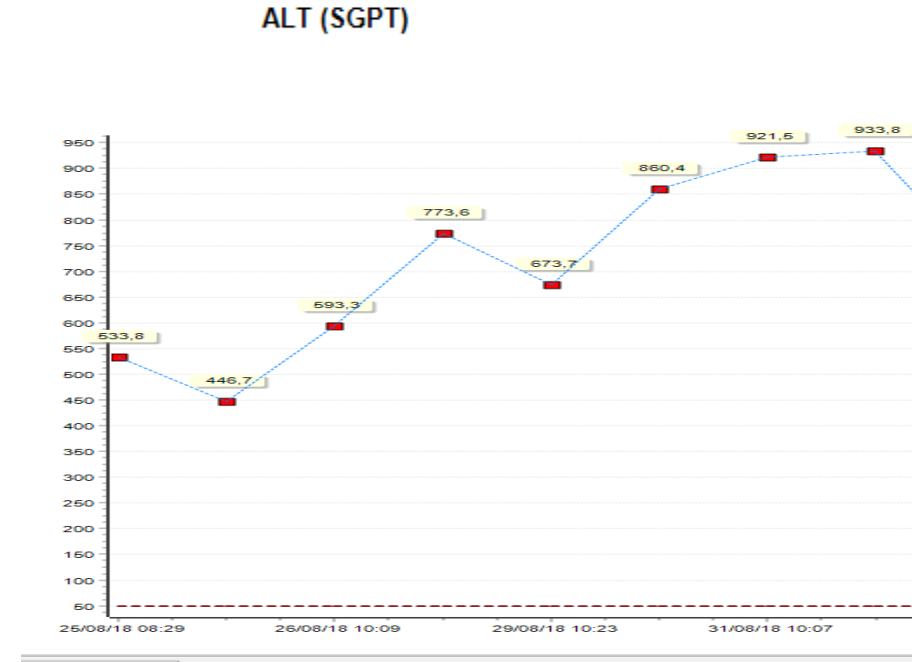
Nasıl bir yol izlemeliyiz?



Klinik takip

- Hastaya entekavir 0.5 mg / haftada bir gün (renal doz)tedavisi başlandı.
- HBV PCR +, virüs yükü: 22.700.000 IU/ml olarak sonuçlandı.
- Hastanın takiplerinde karaciğer testleri progresif olarak artış gösterdi.

- Kanama testleri normal sınırlarda.
- Batın US istendi.



Klinik takip

- Takiplerinde görmede bulanıklık gelişmesi üzerine Göz Hastalıkları tarafından değerlendirilen hastanın sağ gözünde retina dekolmanı geliştiği tespit edildi.
- Opere edildi.

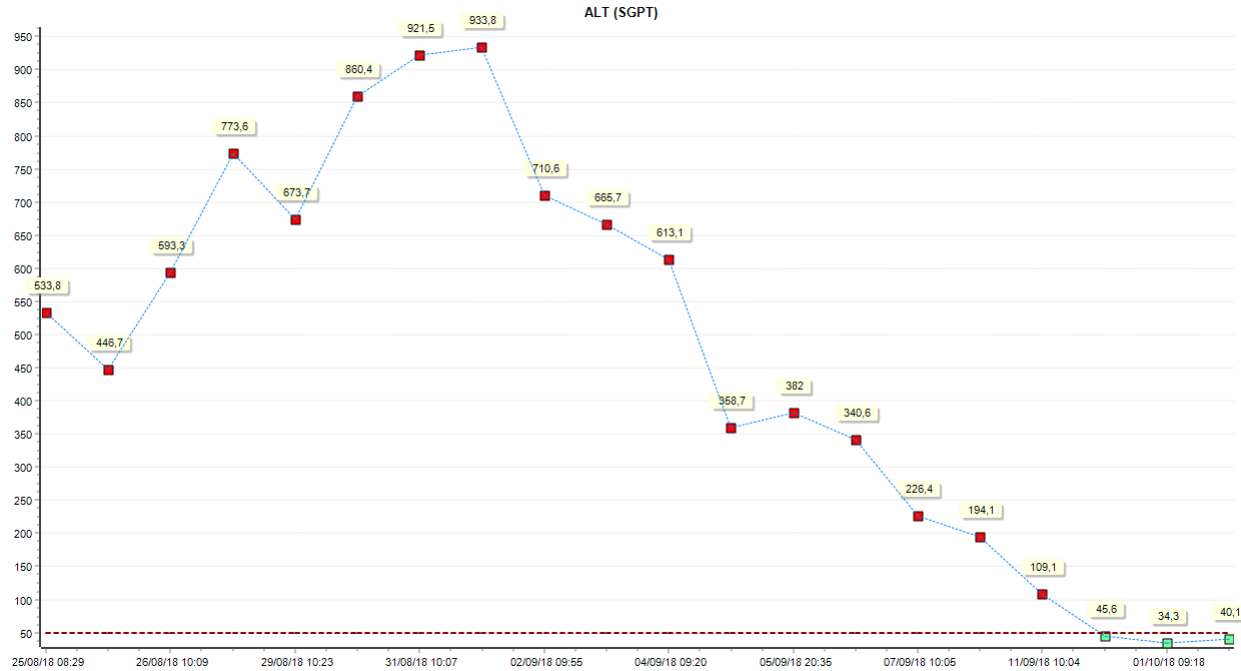
Klinik takip



- Takiplerinde melenası gelişen hastanın hemoglobin değeri 4 gr/dl 'ye kadar düştü.
- Oral stop takip edildi.
- PPI infüzyonu ve TPN tedavisi başlandı.
- Transamine 3x1 amp IV verildi.
- Toplam 6 ünite ES , 2 ünite TDP verildi.
- Yapılan endoskopi sonucunda : Bulbusta 5 cm ülser, aktif kanama odağı bulunmadı.

Klinik takip

Hastanın karaciğer enzimleri entekavir tedavisinin 2. haftası bitiminde gerilemeye başladı.



Klinik takip

- Batın US :
 - Tüm batın alanlarında yaygın serbest sıvı,
 - Karaciğer grade 2 hepatosteatoz,
 - Portal ven açık,
 - Dalak 114 mm .
- Hastanın ilerleyen günlerde karın ağrısı gelişti ve ateşi üşüme titreme ile 39°C'ye kadar yükseldi.
- FM: batında yaygın hassasiyet, defans ve rebound mevcut
- Genel cerrahi hekimi tarafından değerlendirildi.
- Batın BT istendi.

Laboratuvar

WBC	14.400 /mm ³
Hgb	10.5 g/dl
TROMBOSİT	369.000/mm ³
ALT	382 U/l
AST	425 U/l
GGT	45 U/l
Total bil.	17 mg/dl
Direk bil.	8.5 mg/dl
CRP	129 mg/l
Sedimentasyon hızı	12/h
INR	1.6/ dk



Klinik takip

Batın BT:

- Safra kesesi hidropik
- Kese lümeninde multiple milimetrik kalküller ve çamur
- Duvar bütünlüğü korunmuş.

- Hastaya akut kolesistit/ sepsis ön tanıları ile siprofloksasin 2x200 mg IV, metronidazol 2x500 mg IV tedavileri başlandı.
- Hastanın ateş yanıtı olmadığından tedavisine 48 saat sonra teikoplanin 1x400 mg /72 saatte bir IV (ilk 3 doz 12 saatte bir 400 mg yükleme) eklendi.
- Antibiyoterapinin 72. saatinde ateş yanıtı alındı ve enfeksiyon parametreleri gerilemeye başladı.

Klinik takip

- Entekavir tedavisinin 3. haftası biten hastanın HBV PCR+, virüs yükü : 1.200.000 iu/ml
- Genel durumu düzeldi.
- Siprofloksasin, metronidazol ve teikoplanin tedavileri 14 güne tamamlanarak kesildi.
- KCFT ,bilirubin, WBC,CRP değerleri normal sınırlara geldi.
- Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir ve dasabuvir tedavisi devam eden hastanın tedavisinin 12 haftaya tamamlanması planlandı.
- Yaklaşık bir aylık takip ve tedavi sonrasında hasta taburcu edildi.



Taburculuk sonrası izlem

- Taburculuktan 2 hafta sonra;
 - HbsAg negatifleştigi
 - Fakat hastanın sağ göz çevresinde son birkaç günde gelişen veziküler, ağrılı, multiple lezyonlar olduğu görüldü.
 - Oftalmik zona tanısı ile asiklovir 2x200 mg tb verildi.



Taburculuk sonrası izlem

- Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir ve dasabuvir tedavisi devam eden hastanın tedavisinin 12 haftaya tamamlanarak kesildi.
- Entekavir tedavisi kesildi.



Kronik viral hepatit

Viruslara bağlı olarak ortaya çıkan ve karaciğerin 6 aydan uzun süren diffüz inflamatuvar hastalığı

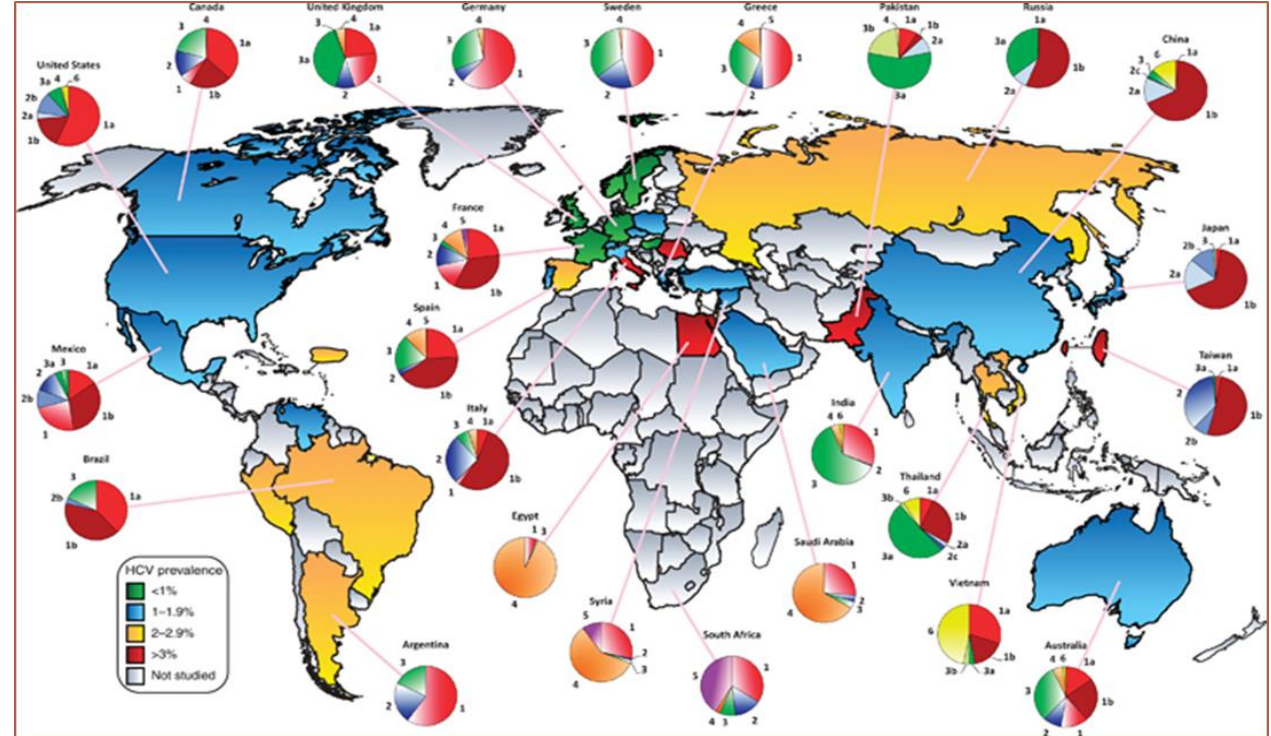
Hepatit B virusu (HBV)

Hepatit C virusu (HCV)

Hepatit D virusu (HDV)

Kronik hepatit C infeksiyonu sıklığı

- Dünya’da 130-150 milyon HCV ile infekte kronik hepatit olgusu
- Karaciğer hastalığına bağlı 350.000-500.000 ölüm/yıl
- 3-4 milyon/yıl yeni olgu
- Türkiye’de prevalans: %0.5-1



Viral hepatitler ve hastalık yükü

Dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri

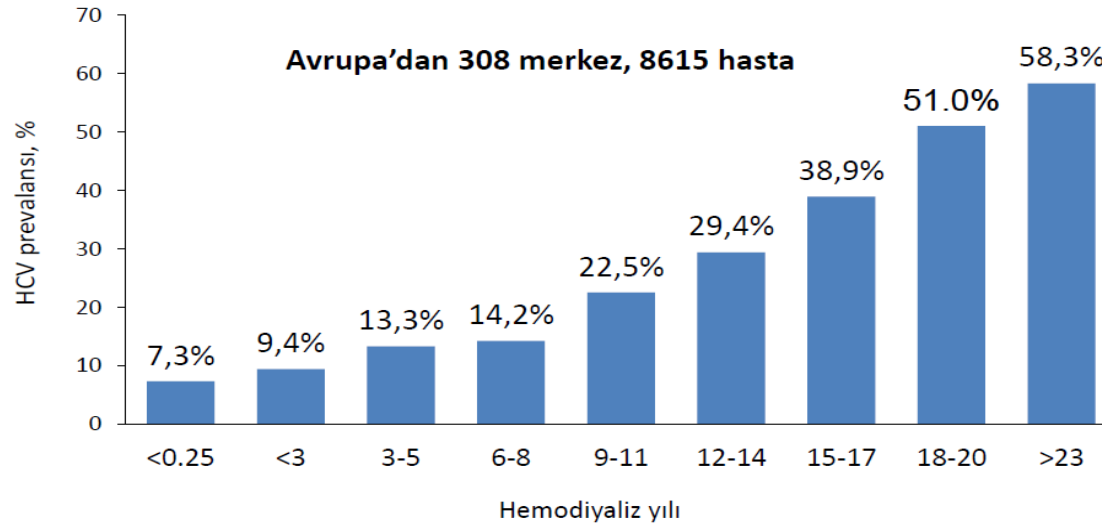
Hastalık	Ölüm/yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000

Böbrek hastalığında hepatit C prevalansı artar

Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS

RACHEL B. FISSELL, JENNIFER L. BRAGG-GRESHAM, JOHN D. WOODS, MICHEL JADOUL, BRENDA GILLESPIE, SARA A. HEDDERWICK, HUGH C. RAYNER, ROGER N. GREENWOOD, TAKASHI AKIBA, and ERIC W. YOUNG

Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 2335–2342



HCV ekstrahepatik bozukluklara neden olabilir

- İnsülin direnci ve diyabetes mellitus
- Kriyoglobulinemi
- Glomerülonefritler
- Vaskülitler
- Otoimmün bazı hastalıklar
Tiroidit gibi
- Lenfoproliferatif hastalıklar

Hepatit C böbređi olumsuz
etkiler mi?

Hepatit C Kronik böbrek hastalığı

- HCV infeksiyonu immün aracılıklı hasar yapabilir
 - Membranoproliferatif glomerulonefrit
- TLR3 aracılıklı, diğer immün mekanizmalar
 - Kriyoglobulinemi
 - Vaskülit
 - HCV-Ab immün kompleks nefriti
 - Amiloidozis
- İmmün aracılık olmadan hasar yapabilir
 - HCV, CD81, SR-B1 reseptörleri aracılığıyla renal parankim hücrelerine girip mesangial hücre harabiyeti yapabilir.

Hepatit C hemodiyaliz hastalarının prognozunu olumsuz etkiler mi?

Association of Hepatitis C Viral Infection With Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease in a Large Cohort of US Veterans

Miklos Z. Molnar,^{1*} Hazem M. Alhourani,^{1*} Barry M. Wall,² Jun L. Lu,¹ Elani Streja,³
Kamyar Kalantar-Zadeh,³ and Csaba P. Kovesdy^{1,2}

(HEPATOLOGY 2015;61:1495-1502)

- 100 518 HCV+
- 920 531 HCV– kişi karşılaştırılıyor:
 - 2.2 kat fazla ölüm riski
 - %15 fazla böbrek fonksiyon bozukluğu
 - %98 fazla son dönem böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz hastasında Hepatit C

- Hepatit C, hemodiyaliz hastalarında daha selim seyreder.
 - Yeterli immün atak olmaması
 - Diyalizin bazı antiviral sitokin sistemlerini uyarması
- Beklenen ALT yüksekliği çoğunlukla olmaz
 - Vit B6 eksikliği
 - Üremik toksinler
 - Kanda UV absorbe eden maddeler
- ALT düzeyi ile karaciğer hasarı korele olmaz



Sabrınız ve ilginiz için teşekkür ederim....