

# XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022

Hilton Garden Inn, Erzincan



**VHÇG**

KLİNİK DERNEĞİ VİRAL  
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



## YENİ HEPATİT ETKENLERİ

Dr. Eyüp Arslan



# Gizemli Hepatit

# GİZEMLİ HEPATİT ∞

- 2022 yılı tüm dünya için ‘Gizemli Hepatit’ ile ilgili bir yıl olmuştur.
- Özellikle çocuklarda ‘Akut Hepatit’ vakaları bildirilmeye başlandığında tüm dünyada birçok soru işaretleri oluşmaya başladı.

Çocuklarda son zamanlarda ortaya çıkan nedeni bilinmeyen hepatit artışının,

**Adenovirüs 41 ve/veya SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından kaynaklandığı varsayılan farklı görüşler ortaya çıkmaya başladı (NİSAN 2022).**

# ????

- İlk vakalar 2021 yılı sonlarında ABD 'de, Avrupa'da ise Belçika ve Birleşik Krallık'tan gelmeye başladı (31 MART 2022 İskoçya). Şubat 2022 de DSÖ ilk uyarı metnini yayınladı.
- Belçika'da 16 yaşın altındaki çocuklarda etiyojisi bilinmeyen birkaç olası ciddi akut hepatit vakası vardı.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa Bölgesi'nde Benzer çok daha fazla vaka olduğunu düşünüyordu.

*Co-circulation of adenovirus 40/41 and SARS-CoV-2 and emergence of hepatitis cases in children. Elke Wollants, Els Keyaerts, Lize Cuypers et al. <https://www.news-medical.net>*

- Eylül 2021 ile Nisan 2022 arasında , genel nüfusta yüksek düzeyde AdV 40/41 ve SARS-CoV-2 sirkülasyonu tespit edilmiş. Ek olarak, 16 yaşın altındaki çocuklarda, kaynağı bilinmeyen, şiddetli olmayan A-E dışı viral hepatitli 9 vaka tespit etmişler.
- Dokuz çocukta Ekim 2021'den sonra hepatit gelişti, ancak karaciğer nakli gerektirmeden iyileşmiş. Adenovirüs enfeksiyonu herhangi bir vaka ile ilişkili bulunmazken, bu çalışmada doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili bir vaka tanımladılar. Çocuk hasta hepatit başlangıcından dört gün önce COVID-19 geçirmiş.

*Co-circulation of adenovirus 40/41 and SARS-CoV-2 and emergence of hepatitis cases in children*

*Elke Wollants, Els Keyaerts, Lize Cuypers et al. <https://www.news-medical.net>*

- Birlikte ele alındığında, çalışma gözlemleri AdV ve SARS-CoV-2'nin çocuklarda akut hepatit vakalarının artışına katkısını kesin olarak dışlamadı veya doğrulamadı. Bu nedenle, muhtemelen katkıda buldukları durumlarda bile, yalnızca birkaç vakada ciddi akut hepatite ilerlediği düşünülmektedir.
- Ayrıca, hem AdV hem de SARS-CoV-2'nin yüksek topluluk bulaşma oranları ve Eylül 2021 ile Nisan 2022 arasında çocuklarda nedeni bilinmeyen viral hepatit vakalarının daha düşük hastaneye kabul oranları, çalışma bulgularını daha da desteklemektedir. Daha da önemlisi, çalışma, AdV ve SARS-CoV-2 gibi bulaşıcı virüslerin yoğun dolaşımından kaynaklanan hepatit dahil olmak üzere ikincil hastalıkları tahmin etmek için büyük popülasyonlarda bütünsel hastalık sürveyansına duyulan ihtiyacın altını çizmiştir

*Co-circulation of adenovirus 40/41 and SARS-CoV-2 and emergence of hepatitis cases in children*

*Elke Wollants, Els Keyaerts, Lize Cuypers et al. <https://www.news-medical.net>*

Vakalar bildirilmeye başlandıkça Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ilgili ülkelerin bilim adamları ortak bir fikir birliği olması için elde edilen kaynakları gözden geçirmişler ve DSÖ de 2022 yılı nisan ve mayıs aylarında 3 kez nedeni belli olmayan hepatit ile ilgili güncellemeler paylaşmışlardır

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatit-cases-unknown-aetiology-children>

<https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00462.asp>

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/multi-country-acute-severe-hepatit-of-unknown-origin-in-children>

# Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children



23 April 2022

169 vaka

Karın ağrısı, bulantı ve diyare ile birlikte akut hepatit  
>500U/L ALT veya AST  
Non A-E hastalar

- 1 ay-16 yaş arası
- 17 karaciğer transplantasyonu gerekliliği (%10)
- 1 ölüm
- 74 vakada Adenovirus (+), 18 vaka tip F41
- 20 vaka SARS-CoV-2 (+)
- 19 vakada SARS-CoV-2 + adenovirus koinfeksiyonu



Who is the  
Kaiser  
Souzai ?



Adenovirus?

SARS-CoV-2?

Toksinler?

Aşılar?

??????????

# Hipotezler

- Bazı çocuklar, yaş veya diğer faktörlerden dolayı ilk adenovirüs (veya diğer viral) enfeksiyonuna hepatitle sonuçlanan atipik bir tepki mi gösteriyor?
- Rapor edilen gözlem altındaki hastalarda birden fazla faktör/etken mi katkıda bulunuyor?
- SARS-CoV-2 (veya diğer virüsler) ve adenovirüs ile kalıcı veya önceden enfeksiyonun bir kombinasyonundan mı kaynaklanıyor ve bir otoimmün fenomene veya süperantijen reaksiyonuna neden oluyor mu?
- Çevresel bir tetikleyici veya alınan toksinin neden olduğu pediatrik akut hepatit mi?

# Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country



27 May 2022

650 vaka

- Vakaların 3/4'ü 5 yaş altı
- 22 YBÜ, toplam 156 hastane yatışı
- Bilgilerin mevcut olduğu 117 vakadan 14'üne (%12) karaciğer nakli yapıldı
- Test edilen 181 vakadan 110'u adenovirus pozitif (%60,8)
- SARS-CoV-2 için PCR testi yapılan 188 vakanın 23'ü (%12,2) pozitif
- COVID-19 aşısı ile ilgili verileri olan 63 vakadan 53'ü (%84,1) aşısız

## En yaygın semptomların rapor edilen yüzdeleri

Belirtiler	Yüzde
Sarılık	74
Kusma	73
soluk dışkı	58
İshal	58
Ateş	29
Mide bulantısı	39

27 Mayıs 2022'ye kadar farklı ülkelerde bildirilen vaka sayısı

Menşei	Vaka Sayısı
Birleşik Krallık	222 (%34.15)
Amerika Birleşik Devletleri	216 (%33.23)
Japonya	31 (%4.76)
<u>İspanya</u>	29 (%4.46)
İtalya	27 (%4,15)
Diğerleri	129 (%19,84)
Toplam	650

**Table 2. Adenovirus testing and typing of cases, England residents (n=118)**

Adenovirus testing	Number of cases	Number of cases with each sample type (there may be multiple samples per case)											
		Blood			Stool			Respiratory			Other or unknown		
		Any lab	VRD*	Typed (of which 41F)	Any lab	VRD*	Typed (of which 41F)	Any lab	VRD*	Typed (of which 41F)	Any lab	VRD*	Typed (of which 41F)
Positive (% positivity, excluding pending)	67 (75.3%)	51 (82.2%)	33	18 (18)	11 (44.0%)	4	3 (0)	6 (28.6%)	3	0 (0)	18 (72.0%)	3	0 (0)
Negative	22	11	12	-	14	7	-	15	10	-	7	2	-
Pending	4	6	-	-	7	-	-	8	-	-	1	-	-
<b>Total tested</b>	<b>93</b>	<b>68</b>	<b>45</b>	<b>-</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>-</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>-</b>

Notes on table:

Non 41F subtypes were identified in stool samples: 1x 1C, 1x 2C, 1x 5C.

\*Testing locations: 'Any lab' = a clinical or regional laboratory. VRD = UKHSA Virus Reference Department.

Olağan  
şüpheli...Adenovirüs 41F

# Adenovirüsler

- Adenovirüsler, yakın kişisel temas, solunum damlacıkları ve fomitlerle yayılan çift sarmallı DNA virüsleridir
- İnsanlarda infeksiyonlara neden olabilen 50'den fazla immünolojik olarak farklı adenovirüs türü vardır.
- Adenovirüsler en yaygın olarak solunum yolu hastalığına neden olur, ancak adenovirüs tipine bağlı olarak gastroenterit, konjonktivit, sistit ve daha az yaygın olarak nörolojik hastalık gibi başka hastalıklara da neden olabilirler
- Adenovirüs infeksiyonları için spesifik bir tedavi yoktur
- Adenovirüs tip 41 genellikle tipik olarak ishal, kusma ve ateş olarak görülen pediatrik akut gastroenterite neden olur; sıklıkla solunum semptomları eşlik edebilir
- Adenovirüs tip 41 infeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış çocuklarda hepatit vaka raporları olsa da, adenovirüs tip 41'in sağlıklı çocuklarda hepatitin bir nedeni olduğu bilinmemektedir

- Çocuklar, bağışıklık sistemleri daha az gelişmiş olduğu için HAdV infeksiyonuna daha duyarlıdır
- HAdV'ler soğuk algınlığı, kusma, ishal ve bazen pnömoni gibi çoğunlukla bir dizi hafif semptomlara neden olur, ancak nadiren hepatit yapabilir ki bu da özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmektedir
- Enterik adenovirüs (EAD) olarak bilinen insan adenovirüsü-F (HAdV-F), HAdV40F ve HAdV41F'i içerir.



- Dünya çapında nedeni bilinmeyen bu hepatit salgını arasında, bazı vakalar, özellikle insan adenovirüs-F (HAdV-F) tip 41 (HAdV41) olmak üzere AdV-pozitif olarak tanımlanmıştır
- HAdV40 esas olarak 1 yaşın altındaki bebekleri enfekte ederken, HAdV41 daha büyük çocukları enfekte eder
- Her iki virus da genellikle dünya çapında sporadik olarak görülmektedir. HAdV-F, sıradan adenovirslerle aynı yapıya ve genomik özelliklere sahiptir ve mide asidini ve çeşitli sindirim enzimlerini tolere eder ki bu da sindirim sisteminde çoğalmasına ve hastalığa neden olmasına yardımcı olur
- Bu nedenle HAdV-F, HIV veya MERS gibi aşılama için ağızdan dağıtım vektörü adayı olarak mükemmel bir aday olma potansiyeline sahiptir

- Tanımlanamayan çocuk hepatitinin SARS-CoV-2'nin neden olduğu süperantijenle ilişkili olabileceği hipotezini gündeme getiren çalışmalar vardır (*Brodin ve Arditı, 2022*).
- SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki süperantijen motifine benzeyen stafilokokal enterotoksin B( *Cheng ve diğerleri, 2020* ), HAdV C5 ile infekte olmuş farelerde toksik şoka ve hepatosit apoptozisine neden olabileceğine dair çalışmalar vardır ( *Yarovinsky ve diğerleri, 2005* ).

HAdV41'in karaciğeri infekte ettiği mekanizma, daha fazla araştırmayı gerektirmekte ve hala belirsizliğini korumaktadır

# Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country

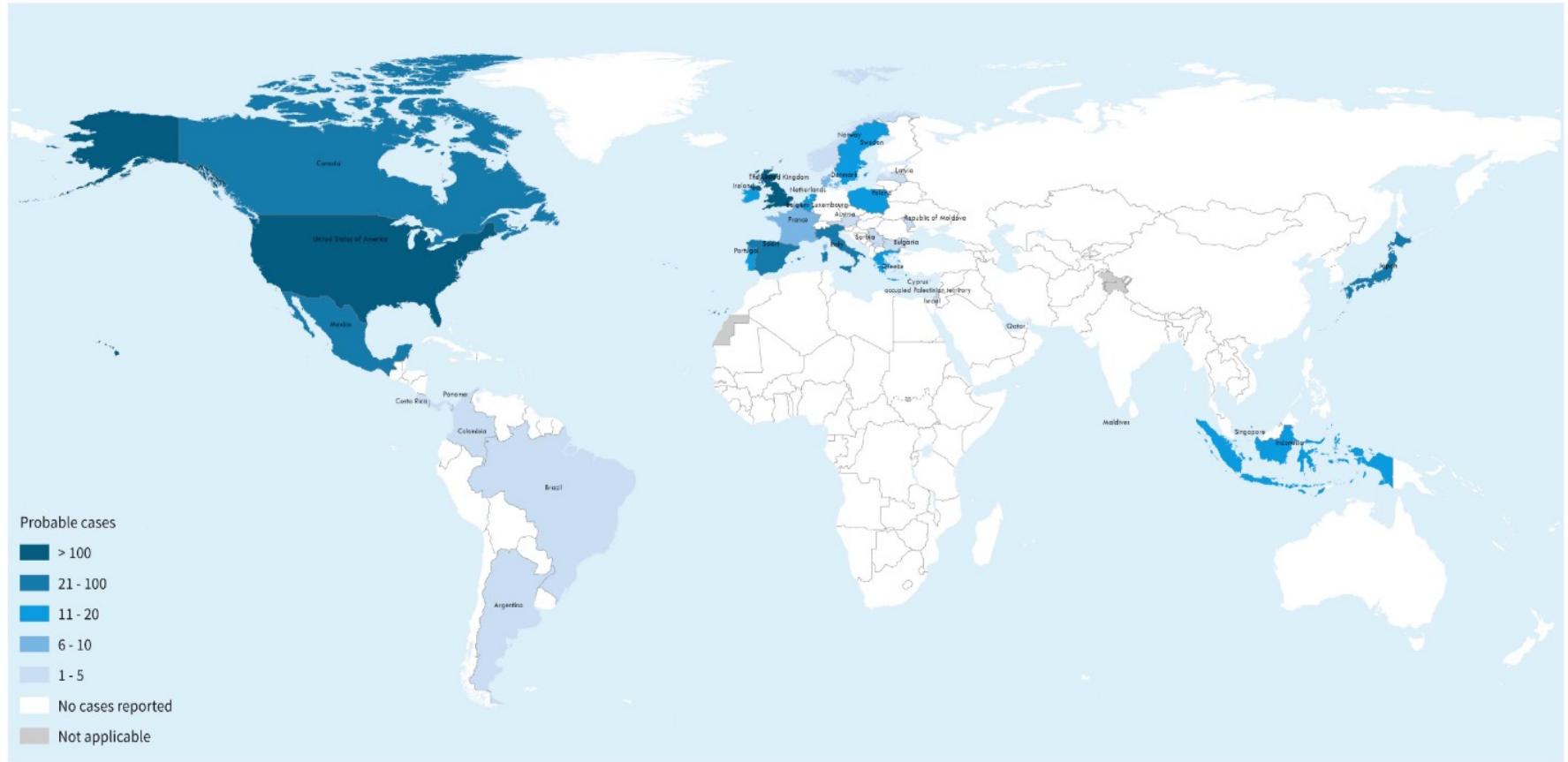


12 July 2022

1010 vaka

- Olası vakalardan 46'sında (5%) karaciğer nakli gerekliliği
- 22 (%2)ölüm
- Avrupa bölgesinde 368 adenovirus PCR testinin 193'ü (%52) pozitif
- Japonya'da 58 adenovirus testinin 5'i (%9) pozitif
- Avrupa'da SARS-CoV-2 için PCR testi yapılan 335 vakanın 54'ü (%16) pozitif
- Amerika'da SARS-CoV-2 için test yapılan 197 vakanın 15'i (%8) pozitif
- Japonya'da SARS-CoV-2 için test yapılan 59 vakanın 5'i (%8) pozitif

**Figure 1. Distribution of probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children by country, as of 8 July 2022 (n=1010), 5 PM CEST**



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: WHO Health Emergencies Programme  
Map Date: 12 July 2022



© WHO 2022. All rights reserved.

**Table 1. Distribution of probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children by WHO Region since 1 October 2021, as of 8 July 2022, 5 PM CEST**

<b>WHO Region</b>	<b>Probable cases</b>	<b>Cases requiring liver transplants</b>	<b>SARS-CoV-2 positive by PCR (Number of positive cases)</b>	<b>Adenovirus positive by PCR (Number of positive cases)</b>	<b>Adenovirus type 41 (Number of positive cases)</b>	<b>Deaths</b>
Americas	435	24	18	9	1	13
Eastern Mediterranean	2	0	Not available	1	Not available	1
Europe	484	22	54	193	30	2
Southeast-Asia	19	0	Not available	Not available	Not available	6
Western Pacific	70	0	6	6	0	0
Cumulative*	1010	46	78	209	31	22

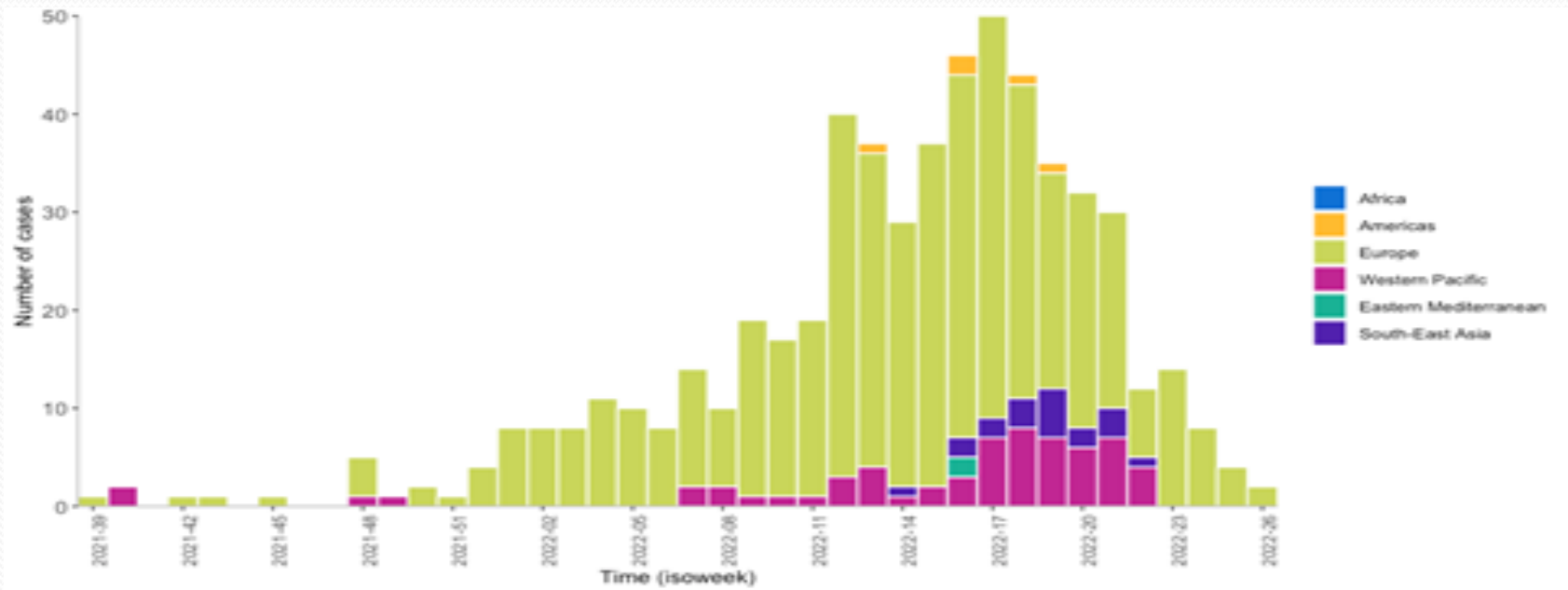
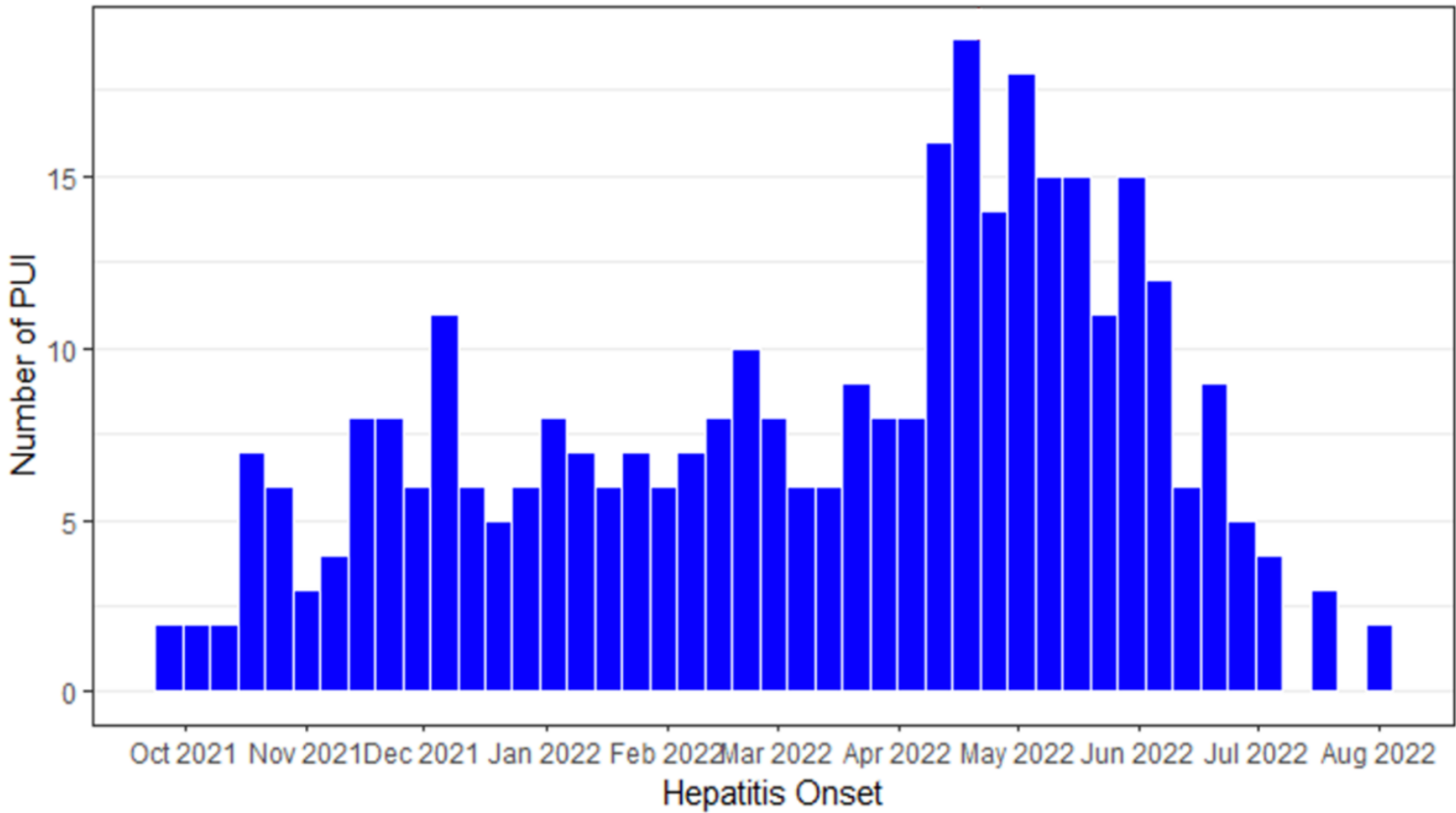


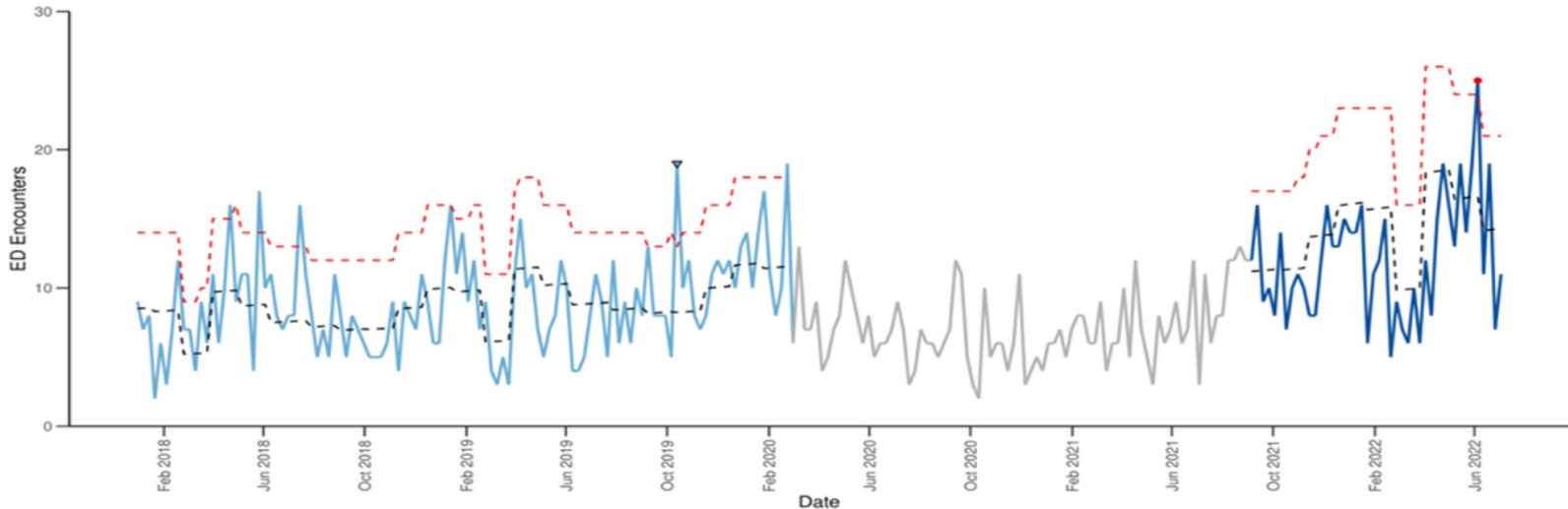
Figure. Reported patients under investigation (PUIs) with hepatitis of unknown etiology by week of onset October 2021–August 17, 2022 (n=358)



<https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html>

# CDC PUI (patient under investigation) tanımı

- 10 yaş altı çocuk
- $>500$  u/l ALT veya AST
- Hepatit etiyolojisi (A-E) belirlenemeyen çocuklar (herhangi bir adenovirüs testi sonucu olan veya olmayan)





# Pandemi riski?

- CDC'ye göre; Şu anda, çocuklarda akut hepatit insidansı, pandemi öncesi başlangıç düzeylerinden daha yüksek değildir ve ciddi sonuçlar nadirdir. Çocuklarda etiyolojisi bilinmeyen akut hepatit vakalarını daha iyi anlamak için araştırmalar devam etmektedir.
- El ve vücut hijyenine, genel infeksiyon ve kontrol önleme stratejilerine ve son olarak DSÖ tarafından belirlenen vaka tanımı kriterlerine uygun vaka sunumuna uymak önemlidir. Belirlenen bu vakalar acil olarak ilgili sağlık yetkililerine bildirilmeli ve uygun gözetim altında tutulmalıdır.

POOR  
PLUTO





Teşekkürler