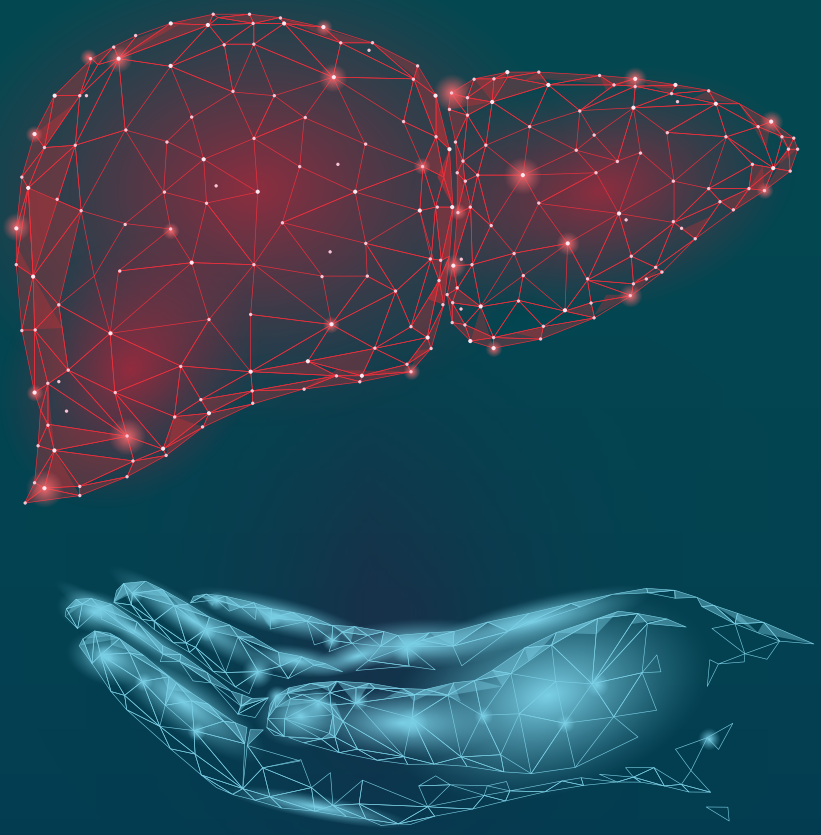
CUMHURİYET'İN 100. YILI

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2023

6-8 OCAK 2023

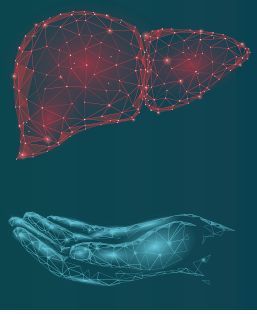
The Ankara Hotel / Ankara



ÖZET KİTABI

VHÇG KLİMİK DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



ÇAĞRI

Sayın Meslektaşlarımız,

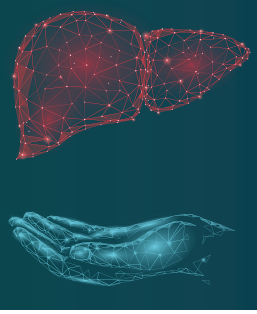
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG), kurulduğu günden bugüne kadar kendi alanı ile ilgili ancak farklı formatlarda çeşitli bilimsel toplantılar düzenlemiştir. Bunlar arasında Klimik Hepatit Akademisi özel bir yer tutmaktadır.

Geleneksel olarak yapılan bu etkinliğin onuncusu 6-8 Ocak 2023 tarihlerinde Cumhuriyetimizin ilanın 100. yılında Ankara'da gerçekleştirilecektir. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimi almakta olan asistanlara yönelik olmakla birlikte, kontenjanın yeterli olması durumunda daha önce bu eğitime katılmamış olan uzmanları da kapsayacaktır. Bu etkinlik sırasında ders konuları viral hepatitlere ilişkin temel bilgilerden oluşacaktır. Klimik Hepatit Akademisi 2023'e toplam 50 katılımcı kabul edilecek ve katılımcıların katılım ve konaklama giderleri uzmanlık derneğimizce karşılanacaktır. Başvurular Başvuru Formu doldurularak yapılmalıdır.

Klimik Hepatit Akademisi 2023'ün viral hepatitlerle savaşım hedefine katkıda bulunacak ve katılımcıların mesleki uygulamalarına güncel bilgilerle ışık tutacak yararlı bir etkinlik olmasını diler, bu etkinliğimize koşulsuz eğitim desteği sağlayan ilaç sanayi endüstrisine teşekkürlerimizi sunarız.

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Onur URAL



DÜZENLEME KURULU

VHÇG BAŞKANI
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

VHÇG GENEL SEKRETERİ
Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

ÜYELER
Prof. Dr. Bilgehan AYGEN
Prof. Dr. Onur URAL
Prof. Dr. Süda TEKİN
Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ
Doç. Dr. Adem KÖSE

AKADEMİ BAŞKANI
Prof. Dr. Onur URAL

AKADEMİ BAŞKAN YARDIMCISI
Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

AKADEMİ GENEL SEKRETERİ
Dr. Öğr. Üyesi Güle ÇINAR

BİLİMSEL PROGRAM

BİRİNCİ GÜN 6 Ocak 2023, Cuma

11.30-12.00 KAYIT

12.00-13.00 ÖĞLE YEMEĞİ

13.00-13.15 **AÇILIŞ TÖRENİ**

Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ, Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK, Prof. Dr. Onur URAL

13.15-14.00 **AÇILIŞ KONFERANSI**

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

Cumhuriyet'in Ankara'sı, **Kudret EMİROĞLU**

14.00-14.15 KAHVE ARASI

HEPATİT B VİRUSU

14.15-15.45 **PANEL 1**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Emel YILMAZ, Prof. Dr. Günay ERTEM**

Viroloji ve Epidemiyoloji, **Doç. Dr. Şafak KAYA**

Akut ve Kronik İnfeksiyonda Patogenez, **Prof. Dr. Necla TÜLEK**

Klinik Özellikler, **Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY**

15.45-17.15 **PANEL 2**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU, Prof. Dr. Orhan YILDIZ**

Kronik Hepatit Aktivasyonu Nasıl Tanırım? Nasıl Yönetirim?, **Prof. Dr. Süda TEKİN**

Akut ve Kronik Hepatit Tanısında Serolojik ve Moleküler Yöntemler ve Atipik Profiller
Uzm. Dr. Selcan ARSLAN-ÖZEL

Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?, **Doç. Dr. Nesrin TÜRKER**

17.15-17.30 KAHVE ARASI

17.30-19.00 **PANEL 3**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. İlhami ÇELİK, Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**

Eliminasyon Programı Işığında Korunma ve Bağışıklama (Türkiye'de Bağışıklama Çalışmalarında Güncel Durum), **Prof. Dr. Kenan HIZEL**

Olgu Sunumları

Hepatit B ve Gebelik, **Dr.Öğr. Üyesi Petek KONYA**

İmmünosüpresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi,
Uzm. Dr. Nesibe KORKMAZ

Tedavi Alan Hastada İlaca Bağlı Yan Etki, **Uzm. Dr. İrem AKDEMİR-KALKAN**

İKİNCİ GÜN **7 Ocak 2023, Cumartesi**

08.15-09.45 **PANEL 4**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Reşit MISTIK, Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM**

Pandemi Hepatit Eliminasyon Programını Nasıl Etkiledi?, **Prof. Dr. Ediz TÜTÜNCÜ**

COVID-19 Hastalarında Kronik Viral Hepatit Yönetimi, **Doç. Dr. Ali ASAN**

09.45-10.00 KAHVE ARASI

HEPATİT C VİRUSU

10.00-11.30 **PANEL 5**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Ali KAYA**

Viroloji ve Epidemiyoloji, **Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ**

Akut, Kronik Hastalık ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi, **Doç. Dr. Pınar KORKMAZ**

Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum, **Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA**

11.30-12.00	**Uydu Simpozyumu / GILEAD**
	Hepatit C Tedavisinde Gücün Zaferi
	Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN**
	Konuşmacılar: **Prof. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR, Prof. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ**
12.00-13.00	ÖĞLE YEMEĞİ
13.00-16.00	**Olgularla Deneyim Paylaşımı 1 – Viral Hepatit Çalışma Grubu**
16.00-17.30	**PANEL 6**
	Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ, Prof. Dr. Şua SÜMER**
	Tanıda Serolojik ve Moleküler Yöntemlerin Yeri, **Prof. Dr. Esra TANYEL**
	Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?, **Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ**
17.30-17.45	KAHVE ARASI
17.45-19.15	**PANEL 7**
	Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Üner KAYABAŞ, Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK**
	Korunma, **Doç. Dr. Adem KÖSE**
	Olgu Sunumları
	HIV Koinfeksiyonu, **Gamze KALIN-ÜNÜVAR**
	HBV Koinfeksiyonu, **Funda ŞİMŞEK**

ÜÇÜNCÜ GÜN **8 Ocak 2023, Pazar**

HEPATİT D VİRUSU

08.30-09.30 **PANEL 8**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. İsmail BALIK, Prof. Dr. Şener BARUT**

Viroloji, Epidemiyoloji ve Patogenez, **Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKOĞLU**

Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi, **Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU**

09.30-10.00 KAHVE ARASI

HEPATİT A ve E VİRUSU

10.00-10.45 **PANEL 9**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Gülden ERSÖZ, Prof. Dr. Dilara İNAN**

Hepatit A: Gözden Geçirme, **Prof. Dr. Ayşe BATIREL**

Hepatit E: Gözden Geçirme, **Doç. Dr. Adalet AYPAK**

10.45-11.05 Akılcı Antibiyotik Kullanımının Önemi, **Dr. Öğr. Üyesi Güle ÇINAR**

11.05-11.30 **Olgularla Deneyim Paylaşımı 2 – Viral Hepatit Çalışma Grubu**

11.30-12.00 **KAPANIŞ TÖRENİ**

KONUŞMA ÖZETLERİ

Hepatit B Virusu; Klinik Özellikler

Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

Hepatit B virusu (HBV), 30-180 günlük inkübasyon dönemini takiben asemptomatik infeksiyondan fulminan hepatite kadar değişebilen klinik tablolara yol açabilmektedir. Akut hepatit B infeksiyonu, çocuk yaş grubunda çoğu zaman asemptomatik seyretmekte iken erişkin yaş grubunda %30-40 oranında semptomatik seyretmektedir. Semptomatik seyreden akut hepatit b infeksiyonu, anikterik, ikterik, kolestatik ve fulminan hepatit kliniği ile karşımıza çıkabilmektedir. Semptomatik akut hepatit b infeksiyonu, inkubasyon dönemini takiben pre-ikterik dönem, ikterik dönem ve konvelasan dönem olmak üzere 4 dönemde seyretmektedir. Pre-ikterik (prodrom) dönemde, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı-kusma gibi spesifik olmayan belirtiler görülmekte olup kimi hastalarda serum hastalığı benzeri tablo (ateş, döküntü, artralji) görülebilmektedir. 2-7 süren pre-ikterik dönem sonrası ikterik dönem başlar ve 1ile 3 hafta kadar sürmektedir. İkterik dönemde, hastada serum bilirübin düzeyinin 2.5 mg/dL'nin üzerine çıkmasıyla skleralardan başlayarak sarılık görülmektedir. Konvelasan dönemde semptomlar azalır ve klinik iyileşme 1-8 haftada olurken, biyokimyasal düzelme 3-16 haftada, histolojik düzelme ise 6-18 haftada tamamlanmış olur (1,2).

Akut hepatit B infeksiyonunda tam kan sayımı normal olmakla birlikte lökopeni, lenfopeni ve atipik lenfositler görülebilir. Total serum bilirübini ve aminotransferaz düzeyleri yükselmiştir. Transaminazlardaki yükseklik, prodrom belirtileriyle birlikte görülmeye başlar ve ikterik dönemde en yüksek seviyelere ulaşır. Karaciğer hasarını esas gösteren test alanin aminotransferaz (ALT) olup normalin 20-50 katına çıkabilir. Serum alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz çoğu zaman normal olmakla birlikte normalin 2-3 katı yükseklikte olabilir. Albumin ve globülin oranı genellikle normaldir. Protrombin zamanı, genellikle normal olup uzaması progronozun kötü seyredeceğini düşündürmektedir. Protrombin zamanının uzamış olması, fulminan hepatit açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Anikterik formda sarılık görülmezken kolestatik formda kolestaz enzimlerindeki artış ön plandadır ve sarılığın süresi daha uzundur (1).

Fulminan hepatit B, HBV infeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan akut karaciğer yetmezliğidir. Akut HBV infeksiyonu varlığında %0.1-2 oranında görülebilir. Hem akut hepatit B infeksiyonunda, hem de kronik hepatit B reaktivasyonuna bağlı olarak gelişebilir. Koagülasyon bozukluğu ve ensefalopatinin görüldüğü, karaciğer nakli yapılmazsa mortalitesinin yüksek seyrettiği (%80) ciddi bir tablodur. Mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli ve oral anti-viral tedavi başlanmalıdır (2,3).

Akut viral hepatit B infeksiyonunun tanısı, spesifik serolojik testlerle konulmaktadır. HBsAg ve anti-HBc IgM'nin birlikte pozitif olması ya da sadece anti-HBc IgM pozitifliği (pencere dönemi) akut hepatit B tanısı koydurmakta olup bazen kronik hepatit B reaktivasyonunda da anti-HBc IgM pozitifliği görülebilmektedir. Anti-HBc IgM titresinin düşük olması, kronik hepatit B reaktivasyonunu düşündürmektedir. HBsAg, genellikle maruziyetten 1-10 hafta sonra semptomlardan 2-7 hafta önce, yani inkubasyon döneminde serumda saptanır. İyileşen hastalarda HBsAg, altı ay içinde kaybolur. HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süre devam etmesi kronikleştiğini gösterir. Pencere döneminde sadece anti-HBc IgM pozitifliği tespit edilmekte olup iyileşmekte olan akut hepatit B infeksiyonunu düşündürmektedir. HBsAg kaybı sonrası anti-HBs'nin pozitifleşmesi bağışıklığın oluştuğunu gösterir. Akut infeksiyonun erken dönemlerinde aktif viral replikasyon belirteçleri olan HBeAg ve HBV-DNA serumda saptanır. Akut HBV infeksiyonu sırasında HBeAg hızlıca temizlenir. Bazı hastalar HBeAg negatifleşir fakat hala aktif HBV replikasyonu devam edebilir. Bu hastalarda HBeAg'yi oluşturamayan precor mutant oluşmuştur (1).

Perinatal dönemde edinilen infeksiyon %95 oranında kronikleşme eğiliminde iken yaş ilerledikçe kronikleşme oranı azalmakta ve erişkin yaş döneminde %5 civarında kronikleşme ihtimali bulunmaktadır. Kronik HBV infeksiyonu, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) yol açabileceği için önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit B hastaları çoğu zaman asemptomatik olup en sık tariflenen semptom halsizliktir. Hastalar asemptomatik olduğu için çoğu zaman tesadüfen tespit edilmektedirler. İleri karaciğer hasarı, siroz ya da HSK geliştiği zaman bu durumla ilişkili semptomlarla da hastalar başvurabilmektedirler (1,2).

Kronik hepatit B infeksiyonu, HBeAg, ALT, HBV-DNA düzeylerine göre klinik olarak 5 evreye ayrılmaktadır: HBeAg pozitif kronik infeksiyon, HBeAg pozitif kronik hepatit, HBeAg negatif kronik infeksiyon, HBeAg negatif kronik hepatit ve HBsAg negatif dönem. İlk dönemde ALT normal, viral replikasyon çok yüksek fakat karaciğerde herhangi bir inflamasyon yoktur. İkinci dönemde ALT ve HBV-DNA düzeylerinde dalgalı seyir olup bu dönemde spontan reaktivasyonlar görülebilir. Üçüncü dönemde HBeAg serokonversiyonu mevcut olup ALT normal, HBV-DNA ise ya saptanamaz düzeyin altında ya da 2000 ıu/ml'nin altında seyretmektedir. Bu dönem eski isimlendirme ile taşıyıcı olarak isimlendirilen dönemdir. Dördüncü dönemde ALT normal ya da hafif yüksek, HBV-DNA da 2000 ıu/ml'nin üzerindedir. Beşinci dönemde HBsAg negatifleşmiş olup ALT normal seviyede, HBV-DNA ise saptanamaz düzeydedir. İmmünosüpresif tedavi alınması durumunda bu dönemde reaktivasyonlar görülebilmektedir. Hastalığın ikinci ve dördüncü dönemlerinde hastalar tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (4).

Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastaların takibinde her yıl %1 civarında spontan HBsAg kaybı görülebilmektedir. Hastaların %8 ile 20'sinde takipte siroz gelişebilmektedir. Kompanse sirozluların yaklaşık %20'sinde 5 yıllık takipte dekompansasyon görülebilirken %2-5'inde hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Hastalığın prognozunu belirleyici olan viral faktörler; HBV-DNA düzeyi, kantitatif HBsAg düzeyinin 1000 IU/mL'nin üzerinde olması, HBV genotipi ve tekrarlayan alevlenmelerdir. Hastaya bağlı faktörler ise, afrika kökenli olmak, ileri yaş, erkek cinsiyette olmak, Diabetes Mellitus ya da metabolik sendrom varlığı, alkol, sigara, karsinojen maruziyeti, ailede karaciğer kanseri öyküsü, koinfeksiyon (HCV, HDV, HIV) varlığı olarak sayılabilir (4).

Kaynaklar

1. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015, 8th Edition, Volume 2, Chapter 148; 1815-39.*

2. *https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b, Erişim tarihi: 12.12.2022*

3. *Aydın M, Aygen B, Mıstık R et al. Fulminan Hepatit B Tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Dernegi Viral Hepatit Çalisma Grubu Uzlasi Raporu/Management of Fulminant Hepatitis B. Klimik Dergisi 2013;26(2):2-11.*

4. *European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017;67(2):370-98.*

Kronik Hepatit B Aktivasyonu Nasıl Tanırım? Nasıl Yönetirim?

Prof. Dr. Süda TEKİN
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu asemptomatik durumdan, ilerleyici karaciğer hastalığı, kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu veya hepatoselüler kansere (HSK) yol açabilmektedir. Aşıyla önlenebilir bir hastalık olmasına karşın endemik bölgelerde halen infeksiyonlar görülmektedir.

Hepatit B virusu infeksiyonu, akut, kronik ve gizli infeksiyon olarak tanımlanabilir. HBV ile karşılaşmış bir kişide karaciğerde cccDNA ("Covalently closed circular" DNA) oluşması nedeniyle tamamen iyileşmeden söz etmek mümkün değildir. İyileşme olarak tanımlanan durum sitotoksik T hücreleri aracılığı ile oluşan immün kontroldür. Eğer T lenfositler herhangi bir sebeple baskılanırsa immün kontrol ortadan kalkıp immün rekonstitüsyon görülebilir. İmmün kontrolün ortadan kalkması nedeniyle öncesinde inaktif veya iyileşmiş HBV infeksiyonunda HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması ve/veya artışı, nekroinflamatuar karaciğer hastalığının ortaya çıkması durumuna "HBV reaktivasyonu" denilmektedir (1, 2).

Kronik Hepatit B Aktivasyonu Tanısı Nasıl Konur?

Reaktivasyon, viral replikasyon, hepatik hasar ve iyileşme dönemi olmak üzere 3 fazda görülür (2, 3).

Birinci Faz (Viral Replikasyon Fazı): Viral replikasyon dönemidir, klinik semptom yoktur. HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre ≥1 log 10 kat artış olması veya başlangıçta negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlanır. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalarda daha önce negatif olan HBsAg'nin pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu) veya HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitif olması olarak tanımlanır.

İkinci faz (Hepatik Hasar Fazı): Klinik semptomların ve karaciğer hasarının görüldüğü dönemdir. Alanin aminotransferaz (ALT) enziminde 3 kat ve üzerinde artış görülür. Karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir.

Üçüncü faz (İyileşme Fazı): Karaciğer hasarı geriler, ALT normale döner ve HBV DNA negatifleşir.

Reaktivasyon riski, kişinin HBV açısından serolojik durumu, virus yükü, primer hastalığı, kullanılan immünosupresif ajanın türü, dozu ve süresine göre 3'e ayrılır. Reaktivasyon riskinin %1'in altında olduğu durumlar düşük risk grubu, %1-10 arasında olduğu durumlar orta risk grubu, %10'nun üzerinde olduğu durumlar ise yüksek risk grubu olarak adlandırılır (2-4). İmmünosüpresif ajanlara göre hastalarda gelişebilecek reaktivasyon riski Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yüksek Risk Grubu

1. HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalar, B hücre deplesyonu yapan ilaçlar (rituximab, ofatumumab) kullanacaksa (En büyük risk HBsAg pozitif, HBV DNA ≥2000 IU/ml olan hastalardır)

2. HBsAg pozitif, anti-HBc IgG pozitif hastalar, antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) kullanılacak olan ya da dört hafta veya daha uzun süre orta/yüksek doz kortikosteroid (günlük >20 mg prednizolon) kullanacaksa profilaksi önerilir.

Orta Risk Grubu

1. HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar için

• TNF alfa inhibitörleri (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab)

• Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)

• Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) kullanacak olanlara,

2. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar için

• Dört hafta veya daha uzun süre orta veya yüksek doz prednizolon (günlük >10 mg/gün prednizolon)

• Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) kullanacak olanlara,

3. HBsAg pozitif olan hastalar dört hafta veya daha uzun süre düşük doz <10 mg/ gün prednizolon kullanacak olanlara profilaksi önerilir

Düşük Risk Grubu

1. HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar için

• Geleneksel immünosüpresif (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate),

• İntraartiküler kortikosteroid kullanacak olanlara,

2. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar dört hafta veya daha uzun süre <10 mg/gün prednizolon kullanacaksa takip önerilir.

Tablo 1. İmmünosüpresif Ajanlara Göre Reaktivasyon Riski (Kaynak 2'den alınmıştır)

Reaktivasyon riski	İlaç grubu	İlaç
Yüksek Risk (>%10)	Anti-CD20 antikor	Rituximab
		Ofatumumab
	Antrasiklin deriveleri	Doxorubicin
		Epirubicin (HBsA pozitif)
	Kortikosteroidler	HBsAg pozitif bireylerde >10 mg/gün >4 hafta kullanım
Orta Risk (%1-10)	TNF-α inhibitörleri	İnfiliximab
		Etanercept
		Adalimumab
		Certolizumab
	Diğer sitokin inhibitörleri ve sitokin inhibitörleri	Abatecept
		Ustekinumab
		Natalizumab
		Vedolizumab
	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	İmatinib
		Nilotinib
		Doxorubicin
		Epirubicin (HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif)
	Kortikosteroid	HBsAg pozitif bireylerde <10 mg/gün ≥4 hafta kullanım veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif bireylerde >10 mg/gün ≥4 hafta kullanım
Düşük Risk (<%1)	Klasik İmmünosüpresifler	Azathioprine
		6-mercaptopurine
		Methotrexate
	İntraartiküler kortikosteroid	≤1 hafta
	Kortikosteroid	HBsAg negatif, Anti- HBc IgG pozitif bireylerde <10 mg/gün ≥4 hafta kullanım

Kronik Hepatit B Aktivasyonu Nasıl Yönetilir?

İmmünosüpresif tedavi planlanan hasta grubunda, HBV reaktivasyon riskinden korunmak için, tedavi öncesi mutlaka her hasta HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs ile taranmalıdır. Eğer HBsAg veya anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA bakılması önerilir (2-4). Belirtilen 3 serolojik belirteç taraması yapılan hasta HBV ile hiç karşılaşmadıysa aşılama programına alınmalıdır.

HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif kişilerden HBV DNA istenmelidir. Bu hastalarda ayrıca HBeAg, anti-HBe, anti-HDV istenmelidir. HBV DNA ≥2000 IU/ml ise antiviral tedavi başlanmalıdır. HBsAg pozitif, HBV DNA ≤2000 IU/ml veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG ve HBV DNA pozitif hastalar yüksek veya orta risk grubunda ise profilaksi almalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, HBV DNA negatif hastalar ise sadece yüksek risk durumunda profilaksiye alınmalıdır

Antiviral profilaksiye mümkünse immünosüpresif tedaviden 1-3 hafta önce başlanmalı, mümkün değilse en azından eş zamanlı başlanmalıdır. İmmünosüpresyon boyunca ve sonrasında 12 ay devam edilmelidir (2-4). EASL 2017 (4) kılavuzunda bu sürenin anti-CD20 antikoru alanlarda 18 aya uzatılması önerilirken, AASLD 2018 (5) ve AGA 2015 (6) kılavuzunda profilaktik tedaviye immünosüpresyon boyunca ve sonrasında altı ay devam edilmesi, bu sürenin anti-CD20 antikoru alanlarda 12 aya uzatılması önerilmiştir.

Profilakside seçilecek ajan tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid fumarat (TAF) veya entekavir (ETV) gibi yüksek genetik direnç bariyerli olmalıdır. Lamuvidin ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ancak düşük genetik direnç bariyeri nedeni ile önerilmemiştir.

Reaktivasyon riski olan hastaya profilaksi başlandı ise, 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve HBV DNA ile immünosüpresyon boyunca ve sonrası en az 12 ay takip edilmelidir. Profilaksi almıyorsa 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile immünosüpresyon sonrası 6-12 ay takip edilmelidir (2, 4-6).

Sonuç olarak, immünosüpresif tedavi planlanan hasta grubunda, HBV reaktivasyonunun önlenmesi amacıyla riskinden korunmaları gerekmektedir. Bu amaçla başta kemik iliği ve solid organ nakli üniteleri olmak üzere, hematoloji, onkoloji, nöroloji, göğüs hastalıkları, dermatoloji, romatoloji ve fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi immünosüpresif tedavi kullanan hekimlerin bu konuda farkındalıkları artırılmalı ve hastalara tedavi başlanmadan önce hastalardan HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs testlerini istemelerinin sağlanmalıdır. Anti-HBs negatif çıkan hastalar aşılama programına alınmalıdır. Hastalara uygulanacak biyolojik ajanın hastada oluşturacağı risk kategorine göre hastalara tedaviden önceki dönemde profilaktik antiviral başlanmalı ve hastalar tedavi süresince izlenmelidir.

Unutulmamalıdır ki korunma her zaman tedaviden daha önemli ve etkin bir yöntemdir.

Kaynaklar

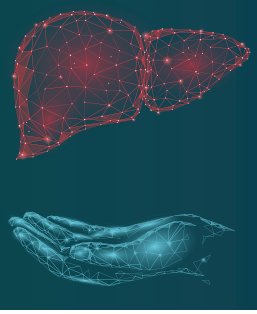
1. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl): S156-65.

2. Aygen B, Demir AH, Gümüş M, *et al*. Immunosuppressive therapy, and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29(3): 259-9.

3. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosupression-prevention is better than cure. *World J Hepatol*. 2015; 7(7): 954-67.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2):370-98.

5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance Hepatol. 2018; 67(4):1560-99.



6. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immünosuppressive. *Drug Ther Gastroenterol*. 2015;148(1):215-9.

Kronik Hepatit B: Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER
İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Kronik Hepatit B infeksiyonu

Hepatit B virüsü (HBV) ile persistan infeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır. Kronik hepatit B infeksiyonu tanısı için; HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması, HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20.000 IU/mL, HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/mL olması, ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi, karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır.

HBV Tedavi

Tedavinin amacı; Siroz, HSK, KC transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak, anneden bebeğe bulaşı engellemek, hastalığın reaktivasyonunu engellemek, ekstrahepatik belirtileri engellemek ve düzeltmek, HSK gelişen vakalarda küratif tedaviden sonra nüksü engellemek üzere HBV supresyonu sağlamak, akut B hepatitinde karaciğer yetmezliğine gidişi engellemek ve kronikleşme olasılığını azaltmaktır. HBV infeksiyonunda tedavi kararı serum HBV DNA, ALT düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddetine göre verilmektedir.

Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

HBV DNA'sı düzeyi ≥2000 IU/ml olan ve ALT normalin üstünde olan hastalarda veya ALT sürekli normal olan hastalardan, 30 yaş veya üzerinde olanlara veya ileri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalara, KC biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ)≥6 veya Fibrozu≥2 olan hastalara önerilmektedir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri de tedavi kararı almakta kullanılabilirler.

Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa da tedavi başlanması önerilir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan fibroz ölçüm yöntemleri ile koyulabilir. Dekompanse sirozu olan hastalar acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez. Bu hastalar KC transplantasyon merkezi olan kliniklerde izlenmelidir.

Kronik HBV'de Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Hastalar

Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları olanlar (kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse sirozu olan hastalar), **kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski olan vakalar** (kompanse sirozu olan ve yüksek HBV DNA'sı olan hastalar), immünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg ve/veya antiHBc-IgG* (+) hastalar ve kronik HBV infeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar da tedavinin acilen başlanması önerilmektedir.

Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

Oral yolla kullanılabilmeli, hızlı ve kalıcı etki göstermeli, genetik bariyerinin yüksek olması, farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilmeli, yan etkilerinin az olmasıdır. Avrupa rehberinde önerilen ajanlar entekavir(ETV), tenofovir disproksil fumarat(TDF) ve tenofovir alafenamid(TAF) ve özel seçilmiş hasta grubunda pegile interferonlardır.

Tedavi Gerekmeyen Hastalarda İzlem

-İmmüntoleran *Hastalar (HBeAg pozitif kronik HBV İnfeksiyonu)*

*HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı olmayan, ailede HSK ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir.

*HBeAg pozitif, 30 yaşın üzerinde, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, ailede HSK ya da siroz öyküsü olan veya ekstrahepatik tutulumu olan hastalara karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan testlerle değerlendirmeden bağımsız olarak tedavi düşünülebilir

-İnaktif *HBV Taşıyıcıları (HBeAg negatif kronik HBV İnfeksiyonu)*

Serum ALT'si normal kişiler **ilk yıl üç ayda bir, sonraki yıllarda** 6-12 ay arayla, serum HBVDNA düzeyi düşük ya da negatif olanlar 6-12 ay arayla izlenmelidir. KC fibrozisi **açısından 2-3 yılda bir değerlendirme yapılabilir**.

-İzole Anti-*HBc IgG Pozitifliği Olan Hastalar*

HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif HBV infeksiyonu olan hastalardır. HIV ve HCV koinfeksiyonu olanlarda, immünsüpresif durumlarda, gebelikte ve intravenöz ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Anti HBs negatif olan hastalarda bir doz aşı yapıldıktan sonra anti-HBs oluşmuyorsa HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA pozitif ise diğer HBV hastalarında olduğu gibi tanı, izlem ve tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

Tedavi Yanıtı Tanımlamaları

Primer yanıtsızlık: Nükleoz(t)id tedavisinin 12. hf, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml az azalma olmasıdır.

Kısmi virolojik yanıt: Nükleoz(t)id tedavisinin 24.hf HBVDNA > 1 log IU/ml azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Tedavi sonlanımı sonrası KVY: Tedavi sonlandıktan en az 12 ay sonra HBVDNA<2000 İU/mL olmasıdır

Tedavinin Nihai Hedefleri

Primer hedef kalıcı HBV DNA negatifliğini elde etmekti. Sekonder hedef ise serum ALT düzeyi normalizasyonu, KC histolojisinin düzelme, HBeAg kaybı veya serokonversiyonu gelişmesi ve daha az olmakla birlikte fonksiyonel **kür olarak adlandırılan** HBsAg kaybı veya serokonversiyonudur. Günümüzde kullandığımız tedavilerle steril **kür olarak adlandırılan genoma entegre olmuş HBVDNA ve** cccDNA kaybını sağlamak maalesef mümkün görünmemektedir.

Tedavi süresi ne olmalı?

Avrupa rehberine göre doğrulanmış HBsAg negatifliği saptanınca ilaçlar kesilebilir, HBsAg negatif saptandıktan bir süre sonra negatifliğin tekrar gösterilmesi önerilmektedir. Siroz olmayan HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonu sonrası en az 12 ay tedaviye devam edildikten sonra tedavi kesilebilir, ancak alevlenme açısından yakın takip yapılmalıdır. Siroz olmayan HBeAg negatif hastalarda HBVDNA negatifleşmesi sağland**ıktan sonra en az 3 yıl daha tedavi** devam edip HBVDNA negatifliği devam ediyorsa tedavinin kesilmesi denenebilir ancak hastalar hepatik alevlenme açısından yakından takip edilmelidir, takip edilemiyecek hastalarda tedavi kesilmesi düşünülmemelidir.

Tedavi kesimi için ideal olan hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesidir. Dekompanse sirozda tedavi yaşam boyu olmalıdır.

Özel hasta gruplarında tedavi

Karaciğer transplant hastalarında tedavi

HBV ilişkili KC hastalığı nedeni ile transplant listesinde olan tüm hastalar NA ile tedavi edilmelidir. Transplant sonrası tüm hastalara HBIG ve potent NA ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Tekrarlama riski düşük olan hastalarda belli bir süre sonra HBIG tedavisi sonlandırılabilir ancak NA ile tedavi devam edilmelidir.HBsAg negatif alıcı, öncesinde HBV infeksiyonu öyküsü olan(anti-HBc pozitif) donörden KC alırsa HBV infeksiyonu gelişme riskini önlemek için NA ile antiviral profilaksi almalıdır.

HIV ile koinfekte hastalarda tedavi

HIV/HBV koinfekte hastalarda HBV infeksiyonunun fibrozise progresyonu, siroz ve HSK gelişme riski yüksektir.Tüm HIV /HBV koinfekte olan hastalarda CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır. HIV/HBV koinfekte hastalarda ART rejimi TDF/TAF bazlı olmalıdır. Bu grup hastada TDF/TAF bazlı rejimlerin sonlandırılması durumunda ciddi hepatik alevlenme ve dekompanzasyon gelişme riski yüksek olduğundan bu bazlı rejimlerin sonlandırılmasından kaçınılmalıdır. KC sirozu olan ve düşük CD4 düzeyi olan hastalar ART'nin başlandığı ilk aylarda hepatik dekompanzasyon **açısından yakın takip edilmelidirler**.

HCV ile koinfekte hastalarda tedavi

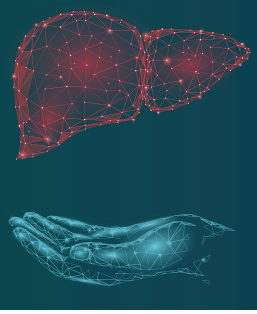
Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda HCV koinfeksiyonu KC hastalığının progresyonunu ve HSK gelişme riskini artırır. HCV/HBV koinfekte hastalarda DEA tedavilerle elde edilen KVY oranları monoinfekte hastalardaki oranlara benzerdir. HCV'nin DEA ile tedavisi sırasında HBV infeksiyonunda reaktivasyon gelişebilir bu nedenle HBV infeksiyonu **için standart tedavi** kriterlerine uyan hastalarda NA ile tedavi başlanmalıdır. HBsAg pozitif ancak tedavi gereksinimi olmayan hastalar DEA ile tedavi süresince ve tedavi sonrası 12 hafta NA ile profilaksi önerilir. HBsAg negatif ancak AntiHBc pozitif DEA ile tedavi edilecek olan hastalar HBV reaktivasyonu **açısından yakın takip edilmelidirler**.

Diyaliz ve renal transplant hastalarında tedavi

Tüm diyaliz ve renal transplant hastalarında HBV testleri istenmelidir. HBsAg pozitif tedavi gereksinimi olan hastalarda ETV/ TAF **önerilir.** HBsAg pozitif renal transplant alıcılarının hepsine profilaktik veya tedavi olarak ETV/ TAF başlanmalıdır. HBsAg negatif AntiHBc pozitif alıcılar transplant sonrası HBV infeksiyonu gelişimi açısından yakın izlenmelidir.

Gelecekte HBV infeksiyonu tedavisi

Gelecek için Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonunda tedavi hedeflerimiz değişmektedir. HBV tedavisindeki esas amacımız gelecek için fonksiyonel kür (HBsAg'nin serumdan kalıcı olarak kaybı) ve steril **kürü** (genoma entegre olmuş olan HBVDNA ve cccDNA kaybı) elde etmektir. Bu hedeflere yönelik çalışmalar devam etmektedir. HCV tedavisindeki Direkt Etkili Antiviral (DEA)'lerin başarısı HBV tedavisinde kür için bir ümit olmuştur. Hbv tedavisinde kür için DEA'lerin yanında immun yanıtı düzenleyecek immunmodülatör tedavilere de ihtiyaç vardır. HBV tedavisinde DEA olarak; Giriş inhibitörleri, Kapsid birleşme modülatörleri(CAM), subviral partiküllerin salınım inhibitörleri(Nükleik asid polimerazlar[NAPs],),Translasyon inhibitörleri (siRNA[small interfering RNA], ASO [Antisense oligonucleotides]), cccDNA silencer (susturucuları) sayılabilir .



Kaynaklar

1. European Association for the Study of the Liver, EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017(67):370–398.

2. Koffasa A, Petersenb J, Kennedyc PT. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients. Antiviral Research.2020; 177 Doi: 104783

3. Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol. Int. 2016;10 (1), 1–98. https://doi. org/10.1007/s12072-015-9675-4

4. Martinez MG, Villeret F, Testoni B et al.| Can we cure hepatitis B virus with novel direct-acting antivirals. Liver International. 2020;40(Suppl. 1):27–34.

5. Guidlines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization 2015. ISBN 978 92 4 154905 9.

6. Foung S, Choi HSJ, Gehring A, Janssen HLA. Getting to HBV cure: The promising paths forward.*Hepatology* 2022(76):233-50.

Gebelik ve Hepatit B

Dr. Öğr. Üyesi Petek KONYA
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Kronik Hepatit B, doğurganlık çağındaki kadınlar için önemli bir sorundur. Her yıl, dünyadaki 4-5 milyon çocuk Kronik hepatit B'li annelerden doğarak enfekte olmaktadır. Hepatit B'ye karşı aşılamanın getirilmesiyle elde edilen başarılara rağmen, anneden bebeğe geçiş önemli bir bulaş yolu olmaya devam etmektedir. Gebelikte HBsAg pozitiflik oranı % 0.6- %5.8 civarındadır (1). Kronik hepatit B taşıyıcılarının çoğu hastalığı perinatal dönemde edinmektedir. HBe Ag (+)annelerden doğan ve immünprofilaksi yapılmayan infantlarda vertikal geçiş oranı % 40-90 olarak bildirilmektedir. Profilaksi yapılmayan HBeAg (+) annelerden geçiş % 70 -% 90, HBeAg (-) anneler için ise yaklaşık % 10-40 bildirilmiştir (2).

Gelişmiş ülkelerin bir çoğunda gebe kadınlar hepatit B için taranmaktadır. Gebelik sırasında antiviral tedavi kararı vermek için 30. gebelik haftasından önce viral yük ölçümü yapılması gereklidir (3). Hepatit B'li gebelerde HbsAg seviyesinin takibi de önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, HbsAg düzeyi ile vertikal geçiş arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. HbsAg düzeyi takibinin, viral yük ölçümünden daha istikrarlı ve daha ucuz bir parametre olduğu, bu nedenle, HBV enfeksiyonunun vertikal geçişinde bir belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Düşük HbsAg seviyesine sahip olan hamile bir kadında, HBV DNA ölçümü gerekli değildir (4).

Hepatit B İnfeksiyonunun Bebeğe Etkisi

Kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski, maruziyet anındaki yaşla ters orantılıdır. Enfekte olan infantlarda kronik enfeksiyon gelişme riski % 85- 95 arasında iken yetişkin dönemde bu oran % 5 in altındadır. Anne tarama programları ve bebeklerin evrensel aşılaması, bulaşma oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır (5). Kronik HBV'nin yenidoğanlar üzerindeki etkisini gösteren veriler çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda doğum ağırlığı, prematüre insidansı, neonatal sarılık, konjenital anomaliler veya perinatal mortalitede herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bazı çalışmalarda ise gestasyonel diabetes mellitus , artmış prematürite riski, düşük doğum ağırlığı , antepartum kanama arasında olası ilişkiler saptanmıştır (6).

Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonunun Seyri

İlerlemiş karaciğer hastalığı olmayan gebelerde HBV enfeksiyonu genellikle iyi tolere edilir.Kadınların çoğunda ALT düzeyi hamilelik sırasında düşer, ancak doğumdan sonra önemli bir artış olabilir. Bu yüzden postpartum takip önemlidir (7). Bazı olgu raporlarında HBsAg (+) gebelerde gebelik seyri sırasında hepatik dekompansasyon/fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir. Gestasyonel hipertansiyon, plasental ayrılma, peripartum kanama, diyabet görülebilir.

Hepatit B virüsü bebeğe, intrauterin, intrapartum ve postpartum yolla geçebilir. HBeAg (+) ve / veya yüksek HBV DNA seviyelerine sahip gebelerde bulaş riski artar. Fetüs plasenta ile korunduğu için intrauterin geçiş riski düşüktür. HBV, villöz kapiller endotel hücrelerinde ve plasentanın trofoblastlarında bulunmuştur.Erken doğum veya spontan abortus gibi plesenta bariyerini bozan durumlarda intrauterin geçiş gerçekleşebilir (8).

Gebelik sırasında antiviral tedavi almayan kadınlar, her üç ayda bir ve doğum sonrası altı aya kadar alevlenme riski için yakından izlenmelidir ve ALT yüksekliği olduğunda HBV DNA bakılmalıdır. Maternal bulaş riskini azaltmak için, 26 -28. haftalarda HBVDNA bakılmalı , antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir(9).

Antiviral HBV tedavisi alan bir gebe, tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra ve her 12 haftada bir HBV DNA , ALT, kreatinin düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Antiviral tedavi alırken gebe kalan hastalar Yarar zarar oranı gözetilerek tedaviye devam kararı alınmalıdır. Tedaviye devam etmek fetüs için risk yaratabilirken, tedavinin kesilmesi annede hepatik alevlenme için risk oluşturabilir

Sirotik Gebeye Yaklaşım

Sirozlu gebeler, intrauterin büyüme geriliği, intrauterin enfeksiyon, prematüre doğum ve intrauterin fetal ölüm gibi perinatal komplikasyonlar açısından önemli risk altındadır (10). Presirotik/sirotik, ileri derecede karaciğer hastalığı olan bir gebenin kullanmakta olduğu oral antivirale devam edilmelidir. Henüz tedaviye başlanmamışsa, karaciğer enzim ve HBVDNA düzeylerine bakılmaksızın tedaviye başlanması gerekmektedir

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Yakın gelecekte gebe kalmayı planlayan ve hafif karaciğer hastalığı olan hastaların tedavisi ertelenebilir. Gebelikten önce tedavi planlanan hastalarda, tedavi sırasında kontrasepsiyon kullanmaları koşuluyla, sınırlı süresi (48 hafta) nedeniyle pegile interferon tercih edebilir. Bununla birlikte, hasta bir nükleosid analoğu ile tedaviyi seçerse, TDF tercih edilir (11)

Doğum sonrası anne ve çocuğun tedavisi

Postpartum dönemde hepatik enfeksiyonun alevlenme riskinin yüksek olması nedeniyle yakın takip önemlidir. Postpartum 4. haftada bu hastalar yeniden değerlendirilmelidir. HBsAg + anneden doğan yenidoğana 12 saat içinde aşı ve tek doz HBIG yapılmalıdır. Aşılama tamamlandıktan sonra anti-HBs ve HBsAg testleri 9-18.aylar arasında tekrarlanmalıdır. HBsAg(-) ve anti-HBs seviyesi 10 mIU/mL den yüksek olan çocuklar bağışık kabul edilir. Tersine anti-HBs seviyesi 10 mIU/mL nin altında olanlar yeterince korunamamıştır ve 2.kez 3 dozluk seri ile aşılanarak; son dozdan 1-2 ay sonra test tekrarlanmalıdır. HBsAg + olan çocuklar HBV enfekte kabul edilmeli ve bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından takip edilmelidir (12).

Tenofovir bazlı tedavi ya da profilaksi alanlarda anne sütü ile beslenme kontrendike değildir. Bu antivirallerin anne sütüne minimal geçtiği ve önemli toksisiteye neden olmadığı bildirilmiştir. Anne sütü vermek isteyen ve tedavisi kesilen gebeler hepatik alevlenme açısından 6 aya kadar sürede üç ay aralıkla ALT takibi ile izlenmelidir (13).

KAYNAKLAR

1. Margarikte L at all. Management of Hepatitis B Infection in Pregnancy Clinical Obstetrıcs and Gynecology 2018:61;137-45.

2. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med. 1975; 292(8): 771–4.

3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018

4. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017

5. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP,et al. J Infect Dis. 1985;151(6): 599–603.

6. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner *E* Liver Int. 2010 May;30(5):765-70. Epub 2010

7. Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat 2008

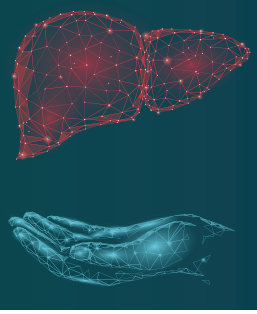
8. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang *H World J* Gastroenterol. 2004 Feb;10(3):437-8

9. Bzowej NH. Curr Hepat Rep. 2012; 11(2): 82-89

10. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Shaheen AA, Myers RP Liver Int. 2010

11. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398.

12. Mast EE, Margolis HS, Fiore, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy



to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005;54(1):1–31

13. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83

İmmünsüpresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi

Uzm. Dr. Nesibe KORKMAZ
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

Modern tıpla birlikte onkoloji, romatoloji, dermatoloji, gastroenteroloji ve nöroloji gibi bilim dallarında artan bir immünsüpresif tedavi kullanımı ortaya çıkmıştır. Bu ajanların kullanımı sırasında ya da sonrasında meydana gelebilecek hepatit B reaktivasyonu (HBVr), önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Risk altındaki hastaların taranması ve uygun adaylarda profilaktik antiviral tedavinin başlanmasıyla reaktivasyon önlenebilir. HBVr; konak faktörleri, HBV ilişkili virolojik faktörler, kullanılan immünsupresif ajanın türü, dozu, süresi ile yakından ilişkilidir. İmmünsupresif tedavi planlanan tüm hastalar HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs ile taranmalıdır. Gerekli durumlarda HBV DNA ve diğer serolojik markırlar da değerlendirilmelidir. Seronegatif hastalarda HBV aşısı planlamalıdır. HBVr riski %10'nun üzerinde ise yüksek risk grubu, %1-10 arasında ise orta risk grubu, %1'in altında ise düşük risk grubu olarak değerlendirilir. Risk grubu ve HBV serolojisine göre hastalara profilaktik tedavi ya da preemptif tedavi uygulanır. HBsAg pozitif tüm hastalara, HBsAg negatif, anti HBc IgG pozitif ve HBV DNA pozitif olan yüksek ve orta risk grubundaki hastalara, HBsAg negatif, anti HBc IgG pozitif, HBV DNA negatif yüksek risk grubunda olan hastalara profilaksi verilmesi genel kabul gören yaklaşımdır. Profilakside, Entekavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Tenofovir alafenamide (TAF) gibi yüksek genetik direnç bariyeri olan ajanların kullanımı önerilmektedir. İmmünsüpresif tedavi bittikten sonra 6 ay daha tedaviye devam edilmesi, Anti CD20 monoklonol antikor tedavilerinde ise tedavi bitimi sonrası 12 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Olgularla Hepatit B Tedavisinde Yan Etki Yönetimi

Uzm. Dr. İrem AKDEMİR-KALKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Son yıllarda tedavi kesme stratejileri de sıkça tartışılıyor olsa da HBV infeksiyonu tedavisi uzun soluklu bir süreç olan ve çoğunlukla da yaşam boyu ilaç kullanımını gerekli kılan kronik bir infeksiyon yönetimini içerir.

Bu uzun soluklu tedavi planları hastalar için olası yan etkilere maruz kalma potansiyelini hekimler için ise bu potansiyel yan etkilere hâkim olma gerekliliğini beraberinde getirir. Günümüzde hem ülkemizde hem de Dünya genelinde yaygın olarak HBV infeksiyonu tedavisinde kullanılan ajanlar oral antiviraller olduğu için bu konuşmada olgu akışlarıyla ele alınacak olan yan etkilerde bu ilaçlar çerçevesinde değerlendirilecektir.

Nükleozit analogları ve nükleotid analogları grubunda yer alan bu ilaçlar entekavir (ETV) , tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve daha yakın zamanda kullanıma giren tenofovir alafenamide fumarat (TAF) günümüzde en yaygın olarak kullanılan oral antivirallerdir. Aynı zamanda yüksek genetik bariyerli ilaçlar olarak da adlandırılan bu moleküllerde genel olarak etkinlik ile ilgili bir sorun olmamakla birlikte daha önce de belirtildiği üzere uzun süreli kullanımlılarına bağlı olarak gelişebilen bazı yan etkiler söz konusu olabilmektedir. Genel olarak yan etkiler hafif, orta ve ciddi seyirli yan etkiler olarak farklı klasifikasyonlarda sınıflanmakla birlikte HBV infeksiyonu gibi kronik bir hastalık tedavisinde eğer mevcut yan etki hayatı tehdit edebilecek ciddiyette bir yan etki ya da yaşam kalitesinde ileri derecede bozabilecek bir yan etkiyse ilacın modifiye edilmesi gereklidir. HBV infeksiyonu tedavi yönetiminde ilaç uyumu hastalığın kontrol alınmasında çok önemli bir unsur olduğundan yapılacak müdahalelerin hasta uyumu çok bozulmadan yapılması, tedavide seçilecek yeni ajanın planlamasının yapılması ve vakit kaybedilmeden başlanması da çok önemlidir.

ETV etkinlik ve direnç gelişimi açısından oldukça güvenli bir molekül olmakla birlikte özellikle baş ağrısı, bulantı-kusma gibi yan etkiler yapabilmektedir. Bu yan etkiler çoğunlukla tedavinin ilk günlerinde görülüp sonra geçen yan etkiler olmakla birlikte bazı durumlarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olabilirler. Yine ETV ile görülebilecek bir diğer yan etki laktik asidoz olup sık olmayan bu yan etkideki en önemli sorunlardan biri akla sık gelmediğinden geç tanı alması ve yaşamı tehdit edebilme potansiyelidir. Özellikle de uzamış tedavi sürelerinde görülebileceği akılda tutulmalıdır.

TDF'de direnç gelişimi henüz hiç tanımlanmamış bir molekül ve oldukça kısa sürede viral süpresyon sağlayan güçlü bir ajandır. Uzun süreli kullanımına dair gelişebilecek nefrotoksisite ve de kemik mineral yoğunluğunda azalmayla birlikte osteopeni riski kullanımında kısıtlamaya yol açabilecek en önemli yan etkilerdir. Diğer yandan ETV gebelerde kullanılamadığı için TDF uzun yıllardır gebelerde ve laktasyonda da güvenle kullanan ve hastalığın vertikal geçişini azaltmakta oldukça etkin bir molekül olarak da uzun yıllardır kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımlarında bu nefrotoksisite ve osteopeni yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Bu iki tıbbi duruma HBV infeksiyonu tedavisi öncesinde de yatkınlık yapıcı risk faktörleri olan veya zaten bu tanıları olan hastalarda da en başından farklı tedavi rejimleri ile tedavi düşünülebilir.

TAF ise en yakın zamanda kullanıma giren antiviraller olup TDF kadar potent olup etkisini direkt hepatositler üzerinden gerçekleştirerek daha az ilaç dozuyla etkinlik sağlaması nedeniyle nefrotoksisite ve osteopeni açısından daha güvenlidir.Diğer yandan nispeten yeni bir molekül olması ile henüz deneyim anlamında diğer ilaçlara göre geridedir ve çalışmaların özellikle gerçek yaşam verileri ile çeşitlendirilmesi gereklidir. Özellikle HIV ile infekte hastalardaki ilaç kombinasyonlarındaki deneyimler de önemlidir. Bu hasta grubunda fark edilen ve daha sonra HBV ile infekte hastalarda da görülebilen bir yan etki olarak raporlanan alopesi son yıllarda TAF ile ilgili en dikkat çekici yan etkidir.

Hem TDF ve hem de TAF için lipit metabolizması üzerinde de birtakım etkilerden bahsedilmekle birlikte bu konuların klinik önemine ilişkin tartışmalı alanlar bulunmaktadır.

Bu konuşma genel hatları ile bahsedilen bu yan etkilerin olgularla ele alınması ve yapılması gereken tedavi modifikasyonlarıyla tamamlanacaktır.

Kaynaklar:

1. Scaglione, S.J., & Lok, A.S. (2012). Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*, *142*(6), 1360-1368.

2. Huang, H., Wang, J., Li, W., Chen, R., Chen, X., Zhang, F., ... & Lu, F. (2018). Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naive HBV-infected individuals. *Journal of Clinical Virology*, *99*, 71-78.

3. Lin, X., Song, A., Zheng, S., & Chen, X. (2022). Respiratory failure as the prominent manifestation of entecavir-associated mitochondrial myopathy: a case report. *BMC Infectious Diseases*, *22*(1), 1-5.

4. El Zein, S., Tabaja, H., Kanj, A., Richmond, D., & Veltman, J. (2019, July). Alopecia after switch to tenofovir alafenamide in 6 african american women. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 6, No. 7, p. ofz278). US: Oxford University Press.

COVID-19 Hastalarında Kronik Viral Hepatit Yönetimi

Doç. Dr. Ali ASAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ağır akut solunum sendromu virusu-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu bir infeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildikten sonra üzerinden üç yıla yakın zaman geçmiştir ve yaşamın tüm alanlarında etkisi azalmakla beraber dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Küresel olarak, 16 Aralık 2022 itibarıyla, DSÖ'ye; 647.972.911 doğrulanmış COVID-19 vakası ve 6.642.832 ölüm bildirilmiştir. 12 Aralık 2022 tarihi itibariyle toplam 13.008.560.983 doz aşı yapılmıştır (1). COVID-19 pandemisinin etkilerinin ve yayılımının daha ne kadar süreceği konusunda belirgin bir öngörü yoktur. Pandemi nedeniyle tüm dünyada özellikle kronik hastalıkları olan kişiler hem COVID-19 hem de kronik hastalıklarının yönetimi açısından ciddi risk taşımaktadır (2). Belirli sağlık sorunları olan hastalarda, 65 yaş üstü kişilerde, huzurevinde veya uzun süreli bakım tesislerinde yaşayanlarda hastalık daha şiddetli görünmektedir. Risk faktörleri arasında obezite ve uzun süredir devam eden ciddi karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları yer alır. Sirozlu hastalar, organ nakli alıcıları ve immünosupresif ilaçlar alan kişiler, COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık riski daha yüksek olabilir (3).

COVID-19 ve Karaciğer

COVID-19, asıl olarak akciğer bulgularıyla ortaya çıksa da olguların yarısından fazlasında diğer organlar, özellikle de karaciğer tutulumları izlenmektedir (4, 5). Virüsün karaciğer üzerindeki etkisi iyi bilinmemekle birlikte, çoğunlukla ileri evrelerde olan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hayatta kalmayı kritik ölçüde tehlikeye atabilir ve dekompansasyonu tetikleyebilir. COVID-19 ile enfekte olan bireylerde tedavide kullanılan bazı tıbbi ürünlerin potansiyel hepatotoksisitesi de durumu daha karmaşık hale getirebilir (6).

COVID-19 hastalarında klinik olarak görülen hepatobiliyer patolojilerin ve karaciğer histolojisindeki değişikliklerin olası nedenleri şu şekilde özetlenebilir (7,8):

Hepatik hücrelerde SARS-CoV-2'nin aktif replikasyonu ve direkt sitopatik etkisi

COVID-19 infeksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar veya tedavileri

Virusun neden olduğu ağır inflamasyona bağlı değişiklikler, sepsis, septik şok, hipoksik hasar ve/veya ventilatör komplikasyonları

İlaçlar (antibiyotikler, antiviraller veya destek amaçlı kullanılan diğer ilaçlar)

Daha önce tanı konulmamış altta yatan karaciğer hastalıkları (HAV, HBV, HCV, HEV, alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı vb.)

COVID-19 ve karaciğer hasarını analiz eden sistematik derleme ve meta-analizde 527 makaleden kriterlere uyan 27 araştırmada; 2.900'u şiddetli, 7.184'ü ağır olamayan COVID-19 hastası analiz edilmiş. Karaciğer hasarı kriteri olarak transaminazların normal üst limitin üç katından fazla olması alınmış. COVID-19'a bağlı KC hasarı olduğu, hasarın oranı hastalığın ağırlığı ile orantılı olduğu ve hasar virüs, ilaçlar veya her ikisinden de kaynaklanabileceği belirtilmiştir (9).

COVID-19 pandemisinin ne zaman sonlanacağını kestirmek, pandeminin güncel koşullarında mümkün görünmemektedir. Hastalığın kür sağlayacak tedavisi ne yazık ki henüz geliştirilmiş değildir. Tüm bu nedenlerle, pandemi varlığı süresince kronik hastalık tanı ve tedavilerinin ertelenmesi çok rasyonel bir yaklaşım gibi

görünmemektedir (10).

EASL-ESCMID tarafından yayınlanan raporda, COVID-19'un karaciğer hastalığı olan hastaların bakımına etkisi ile ilgili öneriler özetlenmiştir. Başlanmış olan tedavilere mutlaka devam edilmesi, antiviral tedavi alanlarda takip için teletıp ve yerel laboratuvar testlerini kullanılması, takip reçetelerini postayla gönderilmesi, pandemi sırasında COVID-19 olmayan hastalarda HCV ve HBV tedavisi genel kılavuzlara göre başlatılması, COVID-19'lu hastalarda, HBV ve HCV'ye spesifik tedavisinin hasta iyileşene kadar ertelenmesi ve şiddetli akut HBV veya HBV alevlenme olan COVID-19 hastalarında, vaka bazında antiviral tedaviye başlama kararı verilmesi önerilmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. https://covid19.who.int/ erişim tarihi 17 Aralık 2022.
2. Centers for Disease Control and Prevention. What to Know About Liver Disease and COVID-19 (Updated May 5, 2020) [İnternet]. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html.
3. AASLD. Major Updates to COVID-19 Expert Panel Consensus Statement https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-11/COVID19-ExpertPanelConsensusStatementUpdates-November092020.pdf
4. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(6): 529-530.
5. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(5): 428-30.
6. Téllez L, Martín Mateos RM. COVID-19 and liver disease: An update. Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;43(8):472-480.
7. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. Liver Int. 2020; 40(6): 1278-81.
8. WGO. Guidance for Patients with COVID-19 and Liver Disease [İnternet]. https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/wgo-guidance-for-patients-with-covid-19-and-liver-disease.
9. Ahmed, J., Rizwan, T., Malik, F., Akhter, R., Malik, M., Ahmad, J., Khan, A. W., Chaudhary, M. A., & Usman, M. S. (2020). COVID-19 and Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus, 12(7), e9424.
10. Tekin S, Sümer Ş, Demirtürk N, Aygen B. [Chronic hepatitis C in the pandemic]. Klimik Derg. 2021; 34(1): 13-7.
11. Boettler, Tobias et al. "Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic." JHEP reports: innovation in hepatology vol. 2,5 (2020): 100169.

Hepatit C Virusu: Viroloji ve Epidemiyoloji

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

Hepatit C virusu (HCV) *Flaviviridae* ailesinden *Hepacivirus* genusundan, 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarfa sahip, pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virusudur. HCV, kan dolaşımı sırasında hepatosit membran dış yüzeyi ile etkileşir. Virus hücre duvarındaki reseptörlere bağlanır ve bir dizi reaksiyon sonucu hücre içine girer. Replikasyonun tüm aşamaları sitoplazmada gerçekleşir (olgunlaşma, tomurcuklanma). Virusun replikasyon hızı çok yüksek olup kronik infekte bir insanda hergün 10^{12} virus/gün kadardır. Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi madde kullanımı, cerrahi ve diğer girişimsel işlemler, sık tanımlanan HCV'nin bulaşma yollarıdır. Ayrıca daha nadir olmakla birlikte cinsel yolla veya anneden bebeğe geçiş de olabilmektedir. HCV'nin çok önemli fonksiyonları olan yapısal proteinleri (kor, E1, E2) ve yapısal olmayan proteinleri (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) bulunmaktadır. HCV'nin tanımlanmış 7 farklı genotipi ve 100 civarında subtipi mevcuttur. Bu genotip ve subtipler farklı biyolojik ve klinik özellikler sergiler. Genotipler birbirinden nükleotid düzeyinde %30-33 oranında, subtipler ise %20-25 oranında farklılık gösterir. Tüm dünyada Genotip 1 en sık tespit edilen genotiptir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda HCV genotipleri; genotip 1b %66.7-100, genotip 1a %5.8-33.3 oranında tespit edilmiştir. Daha az sıklıkla genotip 2a, 3a, 4, 4c saptanmıştır (1, 2). Ülkemizde son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bölgesel olarak genotip 3 ve 4 oranlarında artış saptanmıştır (3, 4). Tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; genotip 1: %81-96.7 oranıyla en sık tespit edilen genotiptir (1-4).

HCV infeksiyonu küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre küresel olarak, tahminen 58 milyon kronik hepatit C infeksiyonu mevcut ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni infeksiyon meydana gelmektedir. DSÖ, 2019 yılında, bu hastaların her yıl 290.000'inin kronik hepatit C ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirdiğini bildirmiştir. HCV ile infekte olan kişilerin çoğu infekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların çoğu da halen tedaviye ulaşamamaktadır (5, 6). DSÖ 2017 yılındaki global hepatit raporunda bölgelere göre HCV insidansını; yüksek: >%3.5 (Orta-Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu), orta: %1.5-3.5 (Güney-G.Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Hindistan, G. Latin Amerika, Avustralya, Orta-Kuzey-Güney Avrupa) ve düşük: <%1.5 (Asya-Pasifik, Tropikal Latin Amerika, Kuzey Amerika) olarak bildirmiştir. HCV prevalansı; Avrupa'da %0.4-3.5, Kuzey Avrupa'da <%1, Asya ve Afrika'da >%3.5 olarak bildirilmiştir. Özellikle bir Afrika ülkesi olan Mısır'da insidans %20'ye kadar çıkmaktadır. Ülkemizde Anti HCV pozitiflik oranı ortalama %1 civarında bulunmuştur. Dünya HCV haritasında ülkemiz, prevalansı %1-1.9 olan ülkeler arasında bildirilmektedir. Tüm bölgeleri ve genel popülasyonu inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre ülkemizde HCV prevalansı %1.6 olarak bulunmuştur. Günümüzde son güncel verilere göre ülkemizde 750 bin hepatit C hastası olduğu, COVID-19 öncesi (2019) Türkiye'de tedavi edilen hasta oranının yaklaşık %14 olduğu tahmin edilmektedir. 2013'te HSK sayısı 2.230 iken 2030'da %70 artış göstereceği ve benzer olarak karaciğer ilişkili ölümlerin, 2020'de, 2013 seviyesinin %70 üzerine çıkacağı, dekompanze ve kompanze sirozun da, sırasıyla %60 ve %40 oranında artacağı tahmin edilmektedir (1, 7-10).

HCV İnfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar:

- 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar,
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar,
- Damar içi madde kullananlar,
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri),

- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Organ nakli olan hastalar,
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.),
- Aile içi temas riski olanlar,
- Ortak 'kişisel hijyenik eşya' kullanım öyküsü olanlar,
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berber, beden işçileri, kuaförler vb.),
- Ko-infeksiyon varlığı (HBV, HIV),
- Dövme, piercing, toplu sünnet öyküsü olanlar,
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
- İmmunsupresif hastalar.

2016 yılındaki DSÖ toplantısında; 2016-2021 yıllarında viral hepatitler için uygun bulunan Global Sağlık Sektörü Stratejisi halk sağlığı için tehdit oluşturan bu infeksiyonları 2030 yılına kadar elimine etmeyi hedeflemiştir. Buna göre 2015 yılı ile karşılaştırıldığında; yeni kronik hepatit infeksiyonlarında %90 azalma, mortalitede %65 azalma sağlamak hedeflenmiştir. DSÖ, halk sağlığı problemi olan HCV'yi elimine edebilmek için de infekte olguların %90'ına tanı konmayı, tanı alan olguların %80'ini tedavi etmeyi hedeflemiştir (11).

Sonuç olarak viral hepatitlerin toplum sağlığı açısından oluşturduğu problemin ortadan kaldırılması amacıyla uygulanacak en önemli stratejilerin başında; önleme çalışmaları, taramalar ve tedavinin yaygınlaştırılması yer almalıdır (12).

KAYNAKLAR

1. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 1020-6.

2. Aygen B, Demirtürk N, Türker N et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2017 Güncellemesi. Klimik Dergisi 2017; 30 (Özel Sayı 1): 2-36.

3. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C Virüs Genotiplerinin Pirosekanslama Yöntemi ile Belirlenmesi. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2011; 33(2): 099-102.

4. Demirturk N, Aygen B, Çelik İ, et al. Real-world data from Turkey: Is sofosbuvir/ledipasvir with or without ribavirin treatment for chronic hepatitis C really effective? Turkısh Journal of Gastroenterology 2011; 32(2): 155-63.

5. World Health Organization. (27/07/2021). Hepatitis C.

6. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

7. 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. [CrossRef]

8. 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;61: 45-57.

9. https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html

10. Hepatitis C prevalence in Turkey: Estimation through meta-analysis Ilayda Arjen Kara MG C¸ eldir, IA Kara, SB Coşkuner, B Keskin, MU Küçüker, HS Örer, O Ergönul.7th European Public Health Conference: Friday 21 November 2014.

11. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat 2014; 21: 34-59.

12. WHO, Global Hepatitis Report 2017.

13. http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report 2017/en/

14. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, Ankara 2018.

Hepatit C Virus Enfeksiyonunda Akut, Kronik Seyir ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi

Doç. Dr. Pınar KORKMAZ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

Giriş: Hepatit C Virus (HCV), çeşitliliği ayrı bir cins olarak sınıflandırılacak kadar büyük olmasına rağmen genetik organizasyonu ve protein ürünleri onu Flaviviridae ailesinde sınıflandırmaktadır. HCV'nin 7 ana genotipi ve her genotipin de multiple farklı alt tipleri vardır. Her genotipin nükleotid dizisinde %25-35›ten fazla fark olup, genotip alt tipleri, nükleotid diziliminde birbirinden %15-25 oranında farklılık gösterir. Bir hastada farklı mutasyonları içeren multiple viral türümsüler nedeniyle daha fazla genetik değişkenlik olabilir. HCV, tek bir açık okuma çerçevesini (ORF) kodlayan 9600 nükleotidlik bir genoma sahip, pozitif tek sarmallı RNA virüsüdür. Viral genom yapısal proteinleri (kor, E1, E2) ve viral replikasyonda temel işlevleri olan yapısal olmayan proteinleri (p7, NS3, NS4A, NS4B,NS5A,NS5B) kodlar. Kor proteini viral nükleokapsidi oluşturur. E1 ve E2, hedef hücrelere viral girişe aracılık etmek için claudin-1, CD81, DC-SIGN, çöpçü reseptörü BI (SR-BI) ve LDL reseptörü dahil olmak üzere çeşitli yüzey reseptörleri ile etkileşime giren viral zarf glikoproteinleridir.

HCV enfeksiyonunda doğal ve adaptif immün yanıt: Viral RNA akut HCV enfeksiyonundan sonraki 1-2 hafta içinde kanda saptanabilir ve immün yanıtın doğal ve adaptif kollarını aktive eder. Hücre içi HCV RNA'nın varlığı, enfekte hepatositlerin TLR3, RIG-I ve MDA5'ini aktive eder ve bu da tip I interferon (IFN-I, a ve b) ve IFN-γ'yi serbest bırakır. Dolaşımdaki HCV RNA, plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler) tarafından da saptanır. Aktive edilmiş pDC'ler IFN-a üretir. Hem IFN-I (a ve b) hem de enfekte hepatositler ve dolaşımdaki pDC'ler tarafından salınan IFN-γ, HCV replikasyonunu doğrudan inhibe etme ve NK hücrelerini aktive etme görevi görür. HCV'ye karşı hücresel doğal immün yanıta Natural Killer (NK) hücreleri aracılık eder. [6] NK hücreleri, HCV replikasyonunu inhibe eder ve HCV ile enfekte olmuş konakçı hücreleri yok eden sitolitik enzimler olarak TNF-a ve IFN-γ salgılar. Enfekte hücrelerin sitolizi, sitokin üretimi ve T hücrelerinin aktivasyonu, HCV viral yükünde başlangıçta bir azalma ile sonuçlanır. NK hücrelerinden salgılanan IFN-γ ve TNF-a, dendritik hücre olgunlaşmasına neden olur, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin farklılaşması ile adaptif immün yanıtı indükleyen IL-12 salınımına yol açar.

Erken adaptif immün yanıt, viral enfeksiyonların sonucunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir, hem hümoral hem de hücresel immün yanıtı içerir. Nötralize edici antikorların geliştirilmesi, birçok viral enfeksiyonda klirensin ayırt edici özelliğidir. HCV'ye özgü antikorlar, genellikle primer HCV enfeksiyonundan sonraki birkaç hafta içinde serumda saptanabilir hale gelir. HCV E2 glikoproteininin hiperdeğişken bölgesi 1'in (HVR-1), antikorların ana hedefi olduğu düşünülmektedir. Nötralize edici antikorlar, viral zarfın hücresel reseptörlere bağlanmasını engeller. Nötralize edici antikorların, akut enfeksiyonlardan ziyade kronik evrelerde daha fazla tespit edildikleri için HCV enfeksiyonunu kontrol etmede daha az rolü olduğu düşünülmektedir. CD8+ T hücreleri, virüs bulaşmış hücreleri hem sitolitik hem de sitolitik olmayan mekanizmalarla doğrudan ortadan kaldıran immün efektörlerdir, CD4+ T hücreleri de CD8+ T hücreleri ve B hücreleri için yardım sağlayan önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır. Akut HCV enfeksiyonunda, periferik kanda HCV'ye karşı sürekli güçlü ve multispesifik CD4, CD8, IFNy ve T-hücresi yanıtları akut enfeksiyonun iyileşmesi ile ilişkilendirilirken, zayıf, odaklanmış veya geçici yanıtlar viral persistans ile ilişkilidir.

Kronik enfeksiyonun ilk ana mekanizması, kronik T hücre aktivasyonu nedeniyle T hücre fonksiyonunun kaybıdır. Kronik enfeksiyon sırasında, HCV'ye özgü CD4+ yardımcı T hücreleri, IL-2 üretiminde azalma göstererek, CD8+T hücrelerinin aktivasyonunun bozulmasına neden olur. HCV çekirdek antikoru T hücresi baskılanmasında rol oynar.

PD-1 aracılı CD8+ T hücresi baskılaması da T hücrelerinin inhibe edilmesinde rol oynar. Viral kaçış varyantlarından epitopların sunumu, HCV'ye özgü T-hücre yanıtlarını antagonize edebilir. Tregler, bağışıklık sistemi aktivasyonunu baskılamada rol oynar. Treg'lerin genel sıklığı, akut iyileşen ve kronik HCV enfeksiyonunda farklılık göstermez, ancak Treg'lerin baskılayıcı kapasitesi, kronik enfeksiyonda zamanla artarken iyileşme ile sonuçlanan akut enfeksiyonda giderek azalır.

Sonuç olarak; genetik varyasyonlardan kaynaklanan kaçış, HCV proteinleri tarafından immün yanıtların baskılanması, doğal immün yanıtın inhibisyonu, T lenfositlerin işlev bozukluğu ve Treg'lerin kronik HCV enfeksiyonuna dahil olması sonucunda HCV'nin klirensi sağlanamamakta ve enfeksiyon kronikleşebilmektedir.

Ekstrahepatik bulguların patogenezi: Persiste eden HCV enfeksiyonu, virüs kaynaklı bir otoimmün fenomen olarak organa özgü olmayan otoantikorlar ve organa özgü otoantikorlar dahil olmak üzere çeşitli otoantikorların üretiminden sorumludur. HCV epitoplarının insan oto-antijenlerine benzerliği, doku hasarına neden olan ve inflamatuar reaksiyonları teşvik eden organa özgü olmayan oto-antikorların gelişimi için tetikleyicidir. Miks kriyoglobulinemi olarak da adlandırılan Tip 2 ve 3 kriyoglobulinemi (MC), kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. HCV ile ilişkili MC'nin etyolojisi, HCV tarafından indüklenen kronik lenfosit stimülasyonu ile ilişkilidir. HCV enfeksiyonuna ikincil MC sıklıkla örneğin kutanöz belirtiler, periferik nöropati ve glomerüler hastalık gibi diğer organ sistemlerini içerir. MC ile ilgili belirtilerin patogenezi, küçük damarların duvarında immün komplekslerinin birikmesine dayanır. Bir diğer mekanizmada virusun direkt etkisi sonucu etkilenen dokularda gelişen ekstrahepatik immün sendromlardır.

Kaynaklar

1. Chopra S. Characteristics of the hepatitis C virus. https://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-the-hepatitis-c-virus. Available at 19.04.2022.

2. Saraceni S, Birk J. A Review of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Immunopathogenesis J Clin Transl Hepatol 2021;9:409–18.

3. 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;61:45–57.

4. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. J Gen Virol 2017;98:2–3.

5. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. Clin Immunol 2008 ; 128: 133–47.

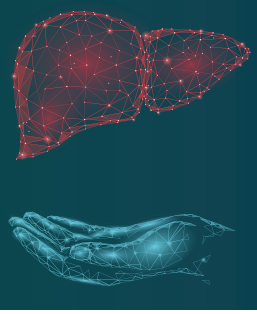
6. Chigbu DJ, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. Cells 2019, 8, 376

7. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection J Exp Med 2001;1395–406.

8. Nellore A, Fishman JA. NK cells, innate immunity and hepatitis C infection after liver transplantation. Clin Infect Dis 2011;52:369–77.

9. Brown, M.G. Vital Involvement of a Natural Killer Cell Activation Receptor in Resistance to Viral Infection. Science 2001; 934–7.

10. Golden-Mason, L.; Rosen, H.R.; Golden-Mason, L. Natural killer cells: Primary target for hepatitis C virus immune evasion strategies? Liver Transplant 2006; 363–72.



11. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annu Rev Immunol 2001; 65–91.

12. Kinchen VJ, Bailey JR. Defining Breadth of Hepatitis C Virus Neutralization. Front Immunol 2018;1703

13. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:Management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002;3–20

14. Logvino C, Major M.E, Oldach D, Heyward S, Talal A, Balfe P , et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. Proc Natl Acad Sci 2004; 10149–54

15. Kaplan DE. Immunopathogenesis of Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterol Clin North Am 2015; 44: 735–60.

16. Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2003;:89–105.

17. Francavilla V, Accapezzato D, De Salvo M, Rawson P, Cosimi O, Lipp M, et al. Subversion of effector CD8+ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanisms. Eur J Immunol 2004;34:427–37.

18. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2014; 20: 12372-80.

19. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 871401.

Hepatit C; Tanıda Serolojik ve Moleküler Yöntemlerin Yeri

Prof. Dr. Esra TANYEL
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Hepatit C virüsü (HCV) hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur. Akut HCV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir ve çoğu yaşamı tehdit eden bir hastalığa yol açmaz. Enfekte kişilerin yaklaşık %30'uNDA (%15-45) herhangi bir tedavi olmaksızın 6 ay içinde viral klirens sağlanır. Kalan %70'inde (%55-85) kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu olanlarda siroz riski 20 yıl içinde %15 ila %30 arasında değişmektedir. En yüksek hastalık yükü, her bölgede kronik olarak enfekte olan 12 milyon kişi ile Doğu Akdeniz Bölgesi ve Avrupa Bölgesi'ndedir (DSÖ).

Küresel olarak 58 milyon insan HCV ile enfekte olup, her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon gelişmektedir. DSÖ, 2019 yılında 290.000 kişinin HCV nedeni ile (S, HCC) yaşamını kaybettiğini rapor etmiştir. Hepatit C virüsünün konfirme edilmiş 8 genotip ve 86 subtip mevcuttur. Tüm dünyadaki olguların %44'ü ve orta-yüksek gelirli ülkelerdeki olguların ise %60'ı genotip 1'dir.

1989'da keşfedilen hepatit C virüsü (HCV); Flaviviridae ailesinin Hepacivirus cinsinin üyesidir. Hepatositlerde replike olur ve tek sarmallı zarflı RNA virüsüdür. İnkübasyon periyodu: 2 hafta-6 aydır. HCV antikorları 4-10 hafta sonra serumda tespit edilir. HCV RNA ise 2-3 haftada pozitifleşir.

Anti HCV: Serum veya plazmadaki HCV epitoplarına karşı oluşan antikorları saptamaya dayalı yöntem olup, kullanımı kolay, çok sayıda örnek çalışılır. En sık ELISA kullanılmakla birlikte CLIA, CMIA gibi yöntemler de kullanılır. Anti-HCV (+) ise, aktif viremi, geçirilmiş infeksiyon veya yanlış pozitiflik olabilir. KHC'de tedaviye yanıt alınsa bile anti-HCV (+) devam eder.

HCV enfeksiyonu tanısında;

1. Serolojik bir testle anti-HCV antikorlarının test edilmesi, virüs bulaşmış kişileri tanımlar.

2. anti-HCV antikorları için pozitifse, kronik enfeksiyonu doğrulamak için HCV RNA gereklidir.
Moleküler testler;

a. Aktif HCV enfeksiyonunu doğrulamak

b. Tedaviye başlamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek

c. İmmünsüpresif olup anti-HCV 'nin saptanamadığı durumları tespit etmek

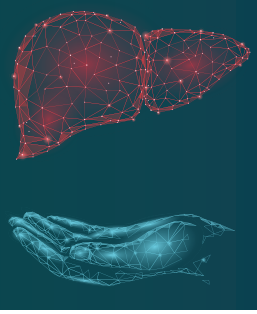
d. Reinfeksiyonu tespit etmek için kullanılır. En duyarlı ve altın standard yöntemdir
Kalitatif HCV RNA Testleri; viremiyi göstermek için yeterli, +/- şeklinde sonuç verir, alt saptama eşiği <50 IU/ml olmalıdır.

Kantitatif HCV RNA Testleri; tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV RNA kantitatif olarak belirlenir, alt saptama sınırı ≤15 IU/mL olmalı

HCV kor antijen (HCV-cAg); İnternal kapsidde yer alan, yüksek oranda korunmuş antijenik protein. Erken enfeksiyon döneminde antikorlar oluşmadan salınır ve replikasyonu gösterir. HCV-cAg; Akut veya kronik infeksiyonda HCV RNA yerine kullanılabilir. Nadiren HCV RNA pozitif olmasına rağmen tespit edilemeyebilir. ELISA ya da CLIA kullanılır. Daha az uzmanlık gerektirir. NAT testlerine kıyasla daha hızlı ve ucuzdur. Ancak, HCV RNA'ya göre duyarlılığı düşüktür.

Hızlı tanı testleri; orta-yüksek endemik toplumlarda ve düşük-orta gelirli ülkelerde taramada kullanılır. Lateral flow yöntemi ile anti-HCV antikorları saptar. Venöz kan, parmak ucu, serum, plazma ve tükrükten çalışılabilir.

HCV genotipi infekte eden suşun intrensek özelliğidir, bir kez belirlemek yeterlidir. Genotip hastalık şiddeti ile ilişkili



değil, tedaviye yanıt ile ilişkilidir.

Tedavi naif hastalarda öncesinde direnç testi çalışılması önerilmiyor.

Hepatit C için tedavi etkinliği yüksek olan direkt etkili antivirallerin kullanılmaya başlanması ile yüksek oranda klinik kür elde edilmesine rağmen hala teşhis ve tedaviye erişim oranı düşüktür. Hepatit C'ye karşı etkili bir aşı yoktur, bu nedenle DSÖ korunma ve yüksek riskli popülasyonlarda virüse maruz kalma riskinin azaltılmasını önermektedir.

KAYNAKLAR

1. S. Roger, A. Ducancelle, H. Le Guillou-Guillemette et al. HCV virology and diagnosis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 45 (2021) 101626

2. Fourati S et al. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. Journal of the International AIDS Society 2018, 21(S2):e25058

3. C Wendy Spearman, Geoffrey M Dusheiko, Margaret Hellard, Mark Sonderup. Hepatitis C. Lancet 2019; 394: 1451–66.

4. Applegate et al. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. Infect Dis Clin N Am 32 (2018) 425–445

HEPATİT C VİRUSU: Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

Dünya genelinde 71 milyon insanın hepatit C virüsüyle yaşadığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde anti-HCV seropozitiflik oranı %1 civarındadır. Tedavi edilmeyen hastalar yaşamlarının ileri dönemlerinde siroz, karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma gibi nedenlerle ölüm riski altındadırlar. Dünya Sağlık Örgütü Hepatit C ve B için, öncelikle yeni enfeksiyonları azaltmayı ve ölümleri durdurmayı planlamaktadır. Bu amaçla 2016 yılında hazırlanan planda 2030 yılında hastaların %90'nına tanı konulması, %80'ninin tedavi edilmesi ve mortalitenin %65'e indirilmesi hedeflenmektedir.

Serum veya plazmada HCV RNA saptanan tüm bireyler tedavi edilmelidir. HCV RNA değerlendirmesi güvenilir ve hassas bir test ile yapılmalı ve HCV RNA seviyeleri IU/ml olarak ifade edilmelidir. Yakın zamanda edinilmiş veya kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naif veya tedavi deneyimli tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir. Karaciğerle ilgili olmayan komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda tedavi genellikle önerilmez. Kronik hepatit C' de, tedaviden önce karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yerine invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır.

Sofosbuvir/velpatasvir ve glecaprevir/pibrentasvir dahil olmak üzere pan-genotipik HCV ilaç rejimleri, HCV genotipini ve alt tipini tanımlamadan, tedaviyi basitleştirerek bireyleri tedavi etmek için kullanılabilir. NS5A inhibitörlerine doğal olarak dirençli HCV alt tiplerinin (alt tipler 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ve diğer belirlenmemiş alt tipler gibi) bulunduğu coğrafi alanlarda veya ortamlarda, tedavi rejimlerini optimize etmek için HCV genotipi ve alt tipi tedaviden önce belirlenmelidir.

Birinci basamak tedaviden önce HCV direnci testi yapılması önerilmez. Yalnızca tedavi öncesi direnç testine dayalı optimizasyon gerektiren rejimlerin mevcut olduğu ve NS5A inhibitörlerine karşı HCV direncini değerlendiren güvenilir bir teste kolay erişime sahip olduğu alanlarda, test sonuçları tedaviye rehberlik edebilir. DAA ile tedaviye başlamak için, tüm reçeteli ilaçlar, reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel ve vitamin preparatları ve herhangi bir yasa dışı uyuşturucu kullanımı dahil olmak üzere tam ve ayrıntılı bir ilaç öyküsü alınmalıdır.

Sirozu olmayan ve kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda kronik hepatit C tedavisi: Bu amaçla pangenotipik rejimler kullanılabilir. HCV genotipleri 1, 2, 4, 5 ve 6 ile enfekte hastalar için glecaprevir/pibrentasvir veya sofosbuvir / velpatasvir verilebilir.

Tedavi Tipi	Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Basitleştirilmiş Tedavi. Genotip bakmaya gerek olmadan	Bütün Genotipler	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	12 Hafta
			Tedavi Deneyimli		
		Kompanse(Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv		
			Tedavi Deneyimli		12 Hafta

Genotipe göre verilen tedaviler;

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir
Genotip 1a,1b,2,4,5 ve 6	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli			
	Kompanse(Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv			
		Tedavi Deneyimli		12 Hafta	
Genotip 3	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli		12 Hafta	
	Kompanse(Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv	12 Hafta ribavirinle birlikte	8-12 Hafta	12 Hafta
		Tedavi Deneyimli		16 Hafta	
Alt tip 1l, 4r,3b, 3g, 6u, 6v veya bir veya birkaç NS5A RASsc'yi doğal olarak barındıran başka herhangi bir alt tip	Siroz Yok	Tedavi Naiv	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 Hafta
		Tedavi Deneyimli			
	Kompanse(Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv			
		Tedavi Deneyimli			

Karaciğer nakli endikasyonu olan veya olmayan dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan hastalarda kronik hepatit C tedavisi: Tedavi endikasyonu olan dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan hastalar, sabit doz sofosbuvir ve velpatasvir artı günlük ağırlık bazlı ribavirin (<75 kg 1000 mg veya >75 kg. 1.200 mg) ile 12 hafta süreyle tedavi edilmelidir. Ribavirin günde 600 mg dozunda başlanabilir ve daha sonra toleransa göre doz artırılabilir. MELD skoru > 18–20 olan karaciğer nakli bekleyen HCC'si olmayan dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan hastalar, antiviral tedavi uygulanmadan önce nakledilmeli ve karaciğer naklinden sonra HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir.

LİTERATÜR:

1. Seeff LB. The history of the ''natural history'' of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*. 2009; 29(suppl 1):89–99.

2. World Health Organization, Global hepatitis report 2017. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455. 05.04.2022 tarihinde indirilmiştir.

3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C:Final update of the series. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 1170–1218.

HCV Enfeksiyonundan Korunma

Doç. Dr. Adem KÖSE
Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Epidemiyoloji

DSÖ 2017 Küresel Hepatit Raporu'na göre; dünyada toplam 71 milyon kişi HCV ile enfektedir. Her yıl 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu saptanmakta ve yaklaşık 400.000 kişi HCV'ye bağlı karaciğer hastalığından ölmektedir. HCV, ülkemizde karaciğer sirozu ve karaciğer naklinin sık sebeplerinden biridir. Ülkemizdeki prevalansı bölgelere göre %0,5-1,9 arasında değişmekte ve 50 yaş üzerinde bu oranların arttığı gösterilmiştir. HCV ile infekte hastaların çoğu hastalığın farkında değildir.

Dünyada genotip dağılımı

Genotip 1 en sık %46, Genotip 3 ikinci sıklıkta %22, Genotip 2 %13, Genotip 4 %13, Genotip 5 %1 ve Genotip 6 %2 oranlarındadır. Genotip 1b oranı Dünya'da %22, Avrupa'da (%47)'dir. Ülkemizde de en sık gözlenen tür Genotip 1'dir. Genotip 1 baskınlığı gözlenen bölgeler: Avusturalya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da %53-71 arasındadır. Genotip 3 Asya'daki tüm enfeksiyonların % 40'ını oluşturmaktadır. Genotip 4 Ortadoğu'da ve Kuzey Afrika'da %71 oranında en sık görülen tiptir.

HCV bulaş yolları

- Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- Damar içi madde kullanımı (birden fazla kişiye kullanım ve uygun dezenfeksiyon olmaması)
- Cerrahi ve diğer girişimsel işlemler
- Seksüel temas? (çok eşlilik ile HCV bulaş riski ↑)
- Nadiren anneden bebeğe geçiş
- Kan transfüzyonu ile bulaş ihtimali çok zayıf
- Ev içi, iş ve diğer sosyal temaslarda risk artışı yok

Akut HCV tanısı

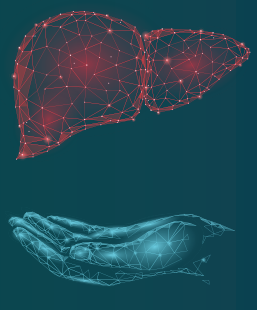
Hikayesinde 2-12 hafta içinde şüpheli HCV bulaşı olan hastada; ALT seviyesinde en az 10 kat ve üzeri artış, total bilirubin seviyesindeki artış +/-, anti-HCV +/- ve anti- HCV negatif iken pozitifleşmesidir. Anti HCV (-) ve son altı ay içerisinde semptom +/-, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV RNA bakılmalı, anti HCV (+) ise HCV RNA (-) 3 ay sonra ise HCV RNA tekrarlanmalıdır. Maruziyet durumunda ise ilk 2 hafta içerisinde anti HCV (-) saptanabileceğinden en geç 12. haftada Anti-HCV ve HCV RNA bakılmalıdır. Akut HCV kesin tanısı; serumda HCV RNA pozitifliği ile konulmalıdır.

Kronik HCV tanısı

ALT düzeyine bakılmaksızın en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA (+) olan kişilerdir. Tedavi öncesi mutlaka hastalığın şiddeti invaziv veya non-invaziv yöntemlerle belirlenmelidir.

HCV klinik ve doğal seyir

Hastalık geç evrelere kadar sessiz seyredebilir. Akut evrede Anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye gelmeleri



için en az 4-6 hafta gerekli, kesin tanı için HCV-RNA bakılmalıdır. Anikterik olgularda; halsizlik, yorgunluk ve dispepsi gibi semptomların varlığında akut hepatit akla gelmelidir. Akut hepatitlerin %30'u iyileşmekte ve HCV-RNA spontan olarak kaybolmaktadır. %70-kronikleşebilir, %20-30 siroza ilerleyebilir. Siroza gitme riski; virüse 40 yaşından sonra maruz kalanlarda, alkol alanlarda ve erkeklerde daha yüksektir. Akut evrede başlanan tedavinin etkinliği %80'in üzerindedir.

HCV riskli hasta grupları

- 1996'dan önce (HCV taranmaya başlamadan önceki dönem) kan ve kan ürünü alanlar
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsü olanlar
- Damar içi madde ve intranazal kokain kullananlar
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (eşcinsel / biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri)
- Hemodiyaliz hastaları
- Organ nakli alıcısı hastalar
- İmmunsüpresif hastalar, KT alıcıları, biyolojik ajan tedavisi alanlar ya da başlanması planlanan hastalar
- Açıklanamayan KC hastalığı ve ALT yüksekliği olanlar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş)
- HCV pozitif kişilerin şu andaki cinsel partnerleri
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar
- HCV pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları
- Meslek grupları (berber, kuaför ve güzellik merkezi çalışanları)
- Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler
- Dövme, piercing ve toplu sünnet öyküsü olanlar
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları

Hemodiyaliz hastaları

Diyaliz makinelerinin HCV ile kontaminasyonu, heparin gibi çoklu doz içeren flakonların ortak kullanılması ve sağlık çalışanları aracılığıyla çapraz kontaminasyon ile bulaş söz konusudur. Korunmanın en iyi yolu, HCV bulaşının önlenmesidir. HD makinelerinin iyi sterilizasyonu HCV bulaşını önemli ölçüde engellemektedir. HCV ile enfekte HD hastalarının makinalarının ayrılmasına gerek yoktur. Evrensel önlemlere dikkatli bir şekilde uyulmalı, hijyene dikkat edilmeli ve HD makinalarının sterilizasyonu uygun şekilde yapılmalıdır. Hasta bakımı sırasında tek kullanımlık eldivenler giyilmeli ve bir hastadan diğer bir hastaya geçerken eldivenler çıkarılmalı ve eller yıkanmalıdır. Kolayca dezenfekte edilemeyen araç gereçler her hasta için özel olmalıdır. Multidoz flakon kullanımında hasta dozları temiz bir alanda hazırlanmalı ve ilaçlar hastalar arasında taşınmamalıdır. HD ünitelerindeki hastalar serolojik olarak düzenli aralıklarla takip edilmeli, sağlık bakımı veren personelin belli aralıklarla hepatit serolojileri taranmalı ve eritropoetin uygulaması ve kronik hastalık anemisini önleyici önlemler ile kan transfüzyonu ihtiyacı azaltılmalıdır.

Kan Bankası ve Transfüzyon Ünitelerinde HCV

Tüm kan ve kan bileşenleri HBV, HCV, Sifiliz ve HIV enfeksiyonları yönünden test edilmelidir. Bu enfeksiyonlara yönelik tarama ve doğrulama testleri ile ilgili süreçlerin (bağışçıdan hastaya iz sürme, seropozitif bağışçının bilgilendirilmesi, hastadan bağışçıya iz sürme vb) yürütülmesinde rehberin bu bölümünde testler, test yöntemleri ve karar akış şemaları uygulanmaktadır. Ekipman veya reaktiflerin hazırlanmasında, kullanılmasında ve saklanmasında üreticilerin tanımladıkları protokoller takip edilmelidir. Mikrobiyolojik tarama testleri, bağışlar arasında her hangi bir süre gözetmeksizin, transfüzyon amacıyla hazırlanan her ünite kan ve kan ürünlerine (aferez bağışları dahil olmak üzere) uygulanmaktadır.

Riskli hastalarda yapılması gerekenler

6 ayda bir kez Anti-HCV testi yapılmalı. Anti-HCV pozitif saptanan kişilere HCV RNA bakılmalı. 6 ay içinde maruziyet sonrasında Anti-HCV pozitif saptanamayan durumlarda HCV RNA veya 3 ayda bir Anti-HCV takibi yapılması gereklidir. İmmunsupresif hastalarda (hemodiyaliz hastaları, immunsupresif ajan kullananlar, vb) Anti HCV negatif olsa bile 6 ayda bir HCV RNA bakılması, anti-HCV pozitif saptanan kişiler, enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanları tarafından değerlendirilmelidir. Riskli davranışın devam ettiği durumlarda virüs bulaşı yeniden görülebilmekte, bu konuda hastaya korunma önlemlerinin anlatılması ve hastada davranış değişikliği oluşturulması önemlidir.

HCV genel korunma önerileri

HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral temas olduğundan kan ve kan ürünleri (immunglobulin ve pıhtılaşma faktör konsantreleri de dahil), doku ve organ vericilerinde anti-HCV araştırılmalıdır. Hepatit C'nin aşısı yok ve immünglobülin de etkisizdir. Enfekte olanlar, HCV enfeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir. HCV ile enfekte kişi ile aynı evde yaşayan bireylerin traş malzemesi, diş fırçası ve tırnak makası gibi kanla bulaş olasılığı olan kişisel malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Sağlık çalışanlarında tüm tıbbi girişimlerde sadece standart izolasyon önlemlerine uyulması korunma için yeterlidir. HCV ile enfekte kadınlarda, gebelik kontrendike değildir. HCV emzirme ile bebeğe bulaşmaz, ancak meme ucunda çatlak, kanama ya da travma söz konusu olan HCV pozitif annenin, emzirmeye ara vermesi öğütlenmelidir. Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar, ortak enjektör ve iğne kullanımı ile HCV bulaşı olabileceği konusunda uyarılmalı ve HCV'nin diğer bulaş yolları konusunda da bilgi verilmelidir. HCV'nin seksüel temasla bulaş olasılığı düşük olduğu için tek eşli heteroseksüellerde kondom kullanımı korunmada önerilmemekte, ancak çok eşli bireylerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla birlikte önerilmektedir. HCV ile enfekte hastalar, eğer bağışık değillerse HAV ve HBV virüslerine karşı aşılanmaları önerilmektedir. HCV'nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık %2'dir. Doğum şeklinin HCV bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur. Doğumun gecikmesi bulaş olasılığını arttırdığı için, fötal skalp monitörizasyonu ve erken membran rüptürü gibi işlemlerden kaçınmak gerekir. HCV ile enfekte anneden doğan bebeklere doğumdan sonra 2-6. aylarda HCV-RNA, 18. aydan sonra da anti-HCV bakılmalı, daha erken anti-HCV bakılması transplasental transfer nedeni ile yanlış test pozitifliğe yol açabileceği için önerilmemektedir. Operasyon öncesi rutin olarak anti-HCV testinin yapılması önerilmemektedir.

Sonuç olarak;

HCV enfeksiyonu %50-70 oranında kronikleşebilir, herhangi bir belirti ya da bulgu vermeden siroz ve hepatosellüler kansere neden olabilir. Akut HCV kesin tanısı serumda HCV RNA pozitifliği ile konulmalıdır. Korunmanın en iyi yolu, HCV bulaşının önlenmesidir. Doğal olarak geçirilen infeksiyon sonrası tam bir bağışıklık gelişmemektedir. Temas öncesi HCV'ye karşı henüz geliştirilmiş bir aşı yoktur. Temas sonrası profilaksi de mevcut değildir. Immünglobülin ve antiviral ilaçlar proflakside önerilmemekte ve IFN kullanımının da infeksiyon hızını azaltmadığı gösterilmiştir.

HCV ve HIV Koenfeksiyonu

Dr. Öğr. Üyesi Gamze KALIN-ÜNÜVAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

HCV ve HIV-1 dünya çapında milyonları etkileyen iki kronik viral enfeksiyondur. HCV koenfeksiyonu, HIV pozitif bireylerin %25'inde görülmektedir. Damar içi madde bağımlıları ve erkek homoseksüeller çoğunluğu oluşturmaktadır. ABD'de HIV (+) bireyler arasında, tahminen %15-30'unda HCV koenfeksiyonu görülmektedir. Ancak HIV için risk faktörlerine bağlı olarakta önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir (1-4). Dünya Sağlık Örgütü verilerinde 2021 yılında 38.4 milyon HIV vakası bildirilmiştir. Ülkemiz verilerine bakıldığında ise 1985-2022 yılları arası 30.293 HIV vakası ve 2083 AIDS vakası olduğu bildirilmiştir (5,6). HIV ve HCV açısından perkutan maruziyet, cinsel aktivite ve enfekte anneden çocuğa transplasental bulaş benzer bulaşma yolları olarak kabul edilir. HCV, perkütan maruziyet yoluyla HIV'den 10 kat daha fazla bulaşır. Damar içi madde bağımlılarında yüksek oranda HCV/HIV koenfeksiyonu görülmektedir (7,8). HIV enfekte erkek homoseksüel grubunda HCV bulaş riski yüksek (%0,4-18) tir. Transplasental bulaş %5.8 oranında HCV monoinfekte annelerde, %10.8 oranında ise HCV/HIV koenfeksiyonda görülmektedir. HCV ve HIV'e karşı etkili bir aşının olmamasından, koenfeksiyonların 2,3 milyon kişiyi etkilediği bilinmekte ve bunun 1.3 milyonu damar içi madde bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (9). HIV-koenfekte hastalarda HCV genotipleri ve HIV alt tiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada ensık HCV-1 (%73.8) grubundan 1a alt gruplarının (%79.3) görüldüğü belirlenmiştir (10). HCV nin HIV enfeksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerine yönelik veriler çelişkilidir. HCV, ART sırasında CD4 T-hücresi frekansının zarar görmüş restorasyonu ve CD4 yavaş artışı, CD 8 T-hücre fonksiyonunun bozulması, HIV replikasyonunu artırması gibi etkileri olmaktadır, HCV RNA seviyesi yüksek ise AIDS sıklığı ve mortalitesi yüksektir. Koenfekte olgularda osteoporoz ve KBY sıklığı daha fazladır. HIV ile ilişkili immunsupresyon HCV doğal seyrini olumsuz etkilemektedir. Akut HIV (+) de CD4 düşük ise Akut HCV klerensi daha az koenfeksiyon durumunda fibrozis siroz ve KC yetmezliği daha sık görülmektedir. HCV fibrozise ilerleme açısından monoenfeksiyondaki risk faktörleri yaş, Alkol kullanımı, Diyabet, Yüksek AST ve steatoz koenfeksiyonda da risk faktörü olark sayılabilir. HIV ile enfekte hastalarda HSK riskinde artış görülür. Akut enfeksiyonda HCV RNA'nın %20'lik klerens oranının aksine HIV ile enfekte hastalarda yalnızca %5-10 klerens oranı görülmektedir. Koenfeksiyonu olan hastaların %28'in de fibrozis geliştiği, %16'sının 3 yıllık bir süre içinde en az iki evre ilerlediği ve etkili bir ART ile fibrozisde yavaşlama olduğu bilinmektedir. HCV ve HIV klavuzlarında tüm HIV ile enfekte olgularda HCV açısından tarama yapılması gerektiği Anti HCV (+) olanlarda HCV-RNA taraması yapılması önerilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı <200 hüc/mm^3 antikor üretim yetersizliği nedeniyle Anti-HCV de %5 yalancı negatiflik olabilir. HCV riski yüksek olanlarda ALT, AST yüksekliği durumunda HCV RNA bakılması önerilmektedir. Akut HCV şüphesinde Anti-HCV ve HCV-RNA birlikte bakılmalıdır. Ayrıca HCV riski yüksek olan transaminaz seviyelerinde açıklanamayan bir artış olanlarda HCV-RNA PCR ile 3-6 aylık KCFT testleri kullanılarak yeniden taranmalıdır. Antiviral tedavi sonrası virolojik yanıta ulaşan HIV pozitif bireyler, HCV ile yeniden enfeksiyon riski taşırlar. Yıllık HCV-RNA PCR ve 3-6 aylık KCFT izlemi ile taranmaya devam edilmelidir. Ayrıca klavuzlarda ART, bağışıklığı koruyarak, HIV aktivasyonunu ve fibrozisi azaltarak HCV ilerlemesini yavaşlatabildiği de önerilmiştir. CD4 T lenfosit hücre sayısı ne olursa olsun, HCV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda ART başlanmalıdır. HCV/HIV koenfeksiyonu olan çoğu hasta için önerilen başlangıç ARV rejimleri, HIV monoenfeksiyonunda önerilenlerle aynıdır**.** ART ve HCV tedavi rejimleri, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve toksisiteler dikkate alınarak seçilmelidir. Tedavi rejimlerinin seçiminde ilaç etkileşimleri ve tedavi süreleri dikkate alınmalıdır (11). Kaçınılmaz ve yönetilemez bir ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmadıkça, stabil bir rejimde olan olgularda ART değiştirilmemelidir. HIV virolojik olarak baskılanmış hastalarda farklı ART'ye geçmek HIV virolojik başarısızlık riski taşır. CD4 T lenfosit sayısı <200 hüc/mm^3 olan HIV (+) ler **için**, önce ART başlanması ve ART de baskılanmış HIV RNA seviyeleri stabil olana kadar HCV tedavisinin

ertelenmesi önerilebilir. Tedavi etkinliğini değerlendiren klinik çalışmaların çoğu, baskılanmış HIV RNA seviyeleri ve CD4 200 hücre/mm3'ten yüksek olanları içerir. Akut Hepatit C monoenfekte bireylerin %40**,** koenfekte olguların ise %20 sinde spontan iyileşme görülmektedir. HIV enfeksiyonu sırasında akut hepatit C›nin doğal seyrine ilişkin çok az prospektif analiz de HIV ile enfekte olgularda akut HCV'yi tanıma önemlidir.

Spontan klirens yokluğunda erken akut HCV tedavisi, kronik HCV tedavisinden daha yüksek yanıtla ilişkilidir. Akut HCV de uygun tedavi başlama zamanı belirsizliğini korumakla birlikte, çalışmalar gereksiz Peg IF ve RBV maruziyetini en aza indirmek ve spontan yanıt için 12 haftaya izin vermektedir. The European AIDS Treatment Network verilerine göre HIV pozitif hastalarda akut HCV enfeksiyonunun Peg IF ve RBV ile %91 virolojik yanıt sağladığı görülmektedir. Akut hepatit C için tedavi sonuçları monoenfekte hastaların prospektif kohort çalışmalarında ise %57-94 oranında sürekli virolojik yanıt sağladığı görülmektedir. Doğrudan etkili antiviral tedavinin verildiği çalışmalarda HIV-HCV koenfeksiyonu olanlarda, HCV monoenfeksiyonu olanlarla benzer sürekli virolojik yanıt oranları görülmüştür. HCV tedavisinde; Peg IF bazlı tedaviler ve birinci kuşak PI'ler (boceprevir ve telaprevir), yetersiz etkinlik ve artan toksisite nedeniyle önerilmemektedir. PI ve/veya NS5A inhibitörü içeren bir ajandan sonra başarısız olan kişilerde yeniden tedavide değerlendirme yapılmalıdır. Yaklaşık 12 haftalık SOF/VEL/VOX üçlü kombinasyonu, özellikle direnç testi mevcut değilse, yeniden tedavide tercih edilen tedavi yöntemidir (12). Kompleks mutasyon paternleri olan kişilerde 12-16 hafta SOF+GLE/PIB + RBV de düşünülebilir. SOF/VEL/VOX veya SOF + GLE/PIB'nin mevcut olmaması durumunda, en az iki aktif DEA içeren diğer rejimler, dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip bir ilacın kullanımı, uzatılmış tedavi süreleri, RBV eklenmesi gibi farklı yöntemler önerilebilir. Dekompanse sirozu olan hastalarda 24 haftalık SOF/VEL + RBV, KC nakli kontrendike olması durumunda yeniden tedavi için mevcut tek seçenekdir (13). Yapılan birçok çalışmada HCV-HIV koenfeksiyonlarında kullanılan tedavilerde kalıcı virolojik yanıt oranları bezer olarak bulunmuş.

Sonuç olarak HCV veya HIV enfeksiyonunu önleyecek aşı mevcut değildir. HIV ve HCV enfeksiyonu riski taşıyanlarda vaka tespiti, gözetim, riskli davranışlar konusunda farkındalığın artırılması, HIV ile enfekte bireylerde ise risk ve önleyici tedbirler hakkında eğitim önemlidir. Ayrıca antiviral tedavinin bulaşmayı önlemedeki yararı, hem HIV hem de HCV'de giderek daha fazla anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. Front Immunol. 2021 Aug 12;12:726419.

2. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):797-808.

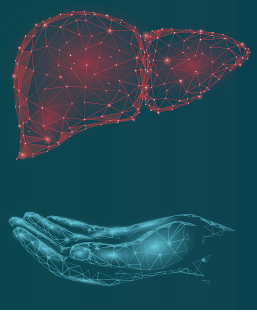
3. Crowell TA, Berry SA, Fleishman JA, LaRue RW, Korthuis PT, Nijhawan AE, Moore RD, Gebo KA; HIV Research Network. Impact of hepatitis coinfection on healthcare utilization among persons living with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Apr 1;68(4):425-31.

4. Kim AY, Onofrey S, Church DR. An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection. J Infect Dis. 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S1-6.

5. https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids

6. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatislik

7. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TB. Sexually transmitted hepatitis C virus infections:



current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. J Int AIDS Soc. 2019 Aug;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25348.

8. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenny K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn TC. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis. 1998 Jun;177(6):1480-8.

9. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. Front Immunol. 2021 Aug 12;12:726419.

10. Silva CMD, Peder LD, Thomazella MV, Teixeira JJV, Bertolini DA. PROFILE OF HCV GENOTYPES AND HIV-SUBTYPES AMONG HIV-COINFECTED PATIENTS IN SOUTHERN BRAZIL. Arq Gastroenterol. 2019 Oct-Dec;56(4):344-350.

11. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Considerations for antiretroviral use in patients with coinfections: hepatitis C (HCV)/HIV coinfection. December 18, 2019.

12. Driver TH, Terrault N, Saxena V. Acute hepatitis C in an HIV-infected patient: a case report and review of literature. J Gen Intern Med. 2013 May;28(5):734-8.

13. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf

HCV/HBV Koenfeksiyonu

Prof. Dr. Funda ŞİMŞEK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Epidemiyolojik çalışmalar, hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte hastaların %10-15'inin hepatit B virüsü (HBV) ile koenfekte olduğunu göstermektedir.

Hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) ortak bulaşma yollarını paylaştığından, HBV ve HCV koenfeksiyonu nadir değildir. Damar içi ilaç kullanımı olan kişiler, HBV nin endemik olduğu bölgede yaşayanlar, hemodiyaliz hastaları , beta talasemi hastaları, transplant hastaları ve HIV ile enfekte kişiler HBV-HCV koenfeksiyonu açısından yüksek riske sahiptir. Olguların çoğunda HCV, immünolojik ve virolojik mekanizmalar yoluyla HBV'ye göre daha ön plandadır. Her iki virüs da karaciğerde replike olmasına rağmen hasar oluşum mekanizması ve yanıtlar birbirinden farklıdır. HBV/HCV koenfeksiyonunun virolojik ve moleküler taraflarının hala açıklanamayan bazı kısımları bulunmaktadır. Hem klinik hem de laboratuvar çalışmaları her iki virusun da birbiriyle etkileştiklerini ve dolayısıyla immun yanıtı etkilediklerini belirlemiştir. HCV ve HBV karşılıklı olarak birbirlerinin çoğalmasını baskılayabilmekte ise de koenfekte hastaların büyük kısmında HCV'nin HBV üzerinde inhibitör etkisi daha ön planda görünmektedir. HCV'nin HBV replikasyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinden primer olarak HCV kor proteini sorumludur. Koenfeksiyon karşımıza farklı klinik tablolarla çıkabilir ; Akut HCV/HBV koenfeksiyonu, HCV Süperenfeksiyonu, HBV süperenfeksiyonu,Okult HBV enfeksiyonu. Hem HCV hem de HCV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında koenfeksiyonda siroz ve dekompanse karaciğer hastalığı gelişme oranı daha yüksektir. Tedavide esas amaç her iki virüsü da ortadan kaldırmak ya da kalıcı olarak baskılamaktır. Uzun dönemde ise inflamasyonu azaltmak, siroz ve kanser gelişimini önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır. Koenfekte hastalarda HBV DNA düzeyi düşüktür ya da saptanamaz düzeydedir, dalgalı seyir gösterebilir, kronik hepatit aktivitesinden HCV sorumludur. Hastalar her iki virüsün replikasyonu açısından yakın takip edilmelidir. HCV tedavisi için Direk etkili antiviral (DEA) başlamadan önce HBsAg, Anti HBc, Anti HBs açısından test edilmelidir. HCV elimine edilmesi sırasında ya da sonrasında HBV reaktivasyonu riski olasıdır. HBsAg pozitif ya da HBs Ag negatif, Anti HBc pozitif ve HBV DNA saptanabilir düzeyde ise eş zamanlı HBV için nukleozid/nükleotid analoğu da tedaviye eklenmelidir .Ayrıca HBsAg pozitifliği olan inaktif HBV taşıyıcılarında HCV tedavisi için DEA başlarken eş zamanlı olarak HBV için nukleozid/nükleotid analoğu da tedaviye eklenmelidir ve DEA tedavisi bitiminden 12 haftaya kadar devam edilir.

Kaynaklar

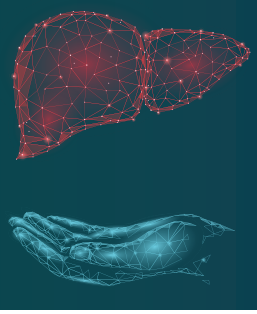
1. Wahle RC et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfectioN. Braz J infect 2015;19(5) :533–53.

2. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. Ann Gastroenterol. 2015;28:221–8.

3. Teti E, Foroghi L, Malagnino V, et al. Real world adherence to Direct-Acting Antivirals in a cohort of drug users in Rome, Italy. J Hepatol. 2018;68:S285–6.3.

4. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. Ann Gastroenterol. 2014;27:15–9.

5. Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis B infection. J Hepatol. 2014;61: 688–9. 2014.



6. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. World J Gastroenterol. 2014;20:14559–67

7. EASL Guidelines on the management of Hepatitis B virüs infection.J of Hepatology 2017;67:370-398

8. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2016. J of Hepatology 2017;66:153-194

Hepatit D Virusu: Viroloji, Epidemiyoloji ve Patogenez

Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKOĞLU-YILMAZ
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Viroloji

Delta ajanı, ilk kez 1977 yılında, Rizetto ve ark. tarafından HBV ile infekte hastaların hepatosit çekirdeğinde yeni bir antijen olarak tanımlandı[1]. HDV, insanları infekte ettiği bilinen en küçük viral genoma sahip virustur. Hayvan ve insan viruslarına benzemez daha çok, viroidler, virüsoidler ve satellit RNA virusları gibi daha çok bitkileri infekte eden viruslara benzer. Deltavirus cinsinin tek üyesidir.

HDV, 36 nm çapında, zarf, nükleokapsid ve sirküler, tek zincirli ve 1700 nükleotid uzunluğunda genom içeren küçük bir RNA virusudur. HDV defektif bir virus olarak nitelendirilir. Çünkü toplanma aşamasında HBV'ye ihtiyaç duyar. Kendi zarfı yoktur, dış tabakasını oluşturabilmek için HBV'den alınan L-HBsAg'nin Pre-S1 domainine ihtiyaç duyar. Dış tabaka HBsAg ve konak lipdlerinden oluşur. Virusun yapısal proteinlerinin sentezi ise hepatosit içinde tek başına entegre olmuş HDV-RNA tarafından gerçekleştirir; bu aşamada HBV replikasyonuna ihtiyaç duymaz. HDV tarafından tek kodlanan protein HDAg olup iki izoformu bulunur; S-HDAg ve L-HDAg. İki izoform yapısal olarak özdeş olmasına karşın, L-HDAg adenozin deaminaz enzimi sayesinde fazladan 19 aminoasit zinciri daha içerir. HDAg'nin RNA'ya bağlanma özelliği bulunur ve dört ayrı bağlanma bölgesi vardır. Bu bölgelerde üçü ortak olup, dördüncü bölge yalnız L-HDAg formunda bulunur[2].

HDV, hepatositleri, L-HBsAg'nin pre-S1 bölgesinin miristoillenmiş N-terminali ve onun çoklu transmembran reseptörü sodyum taurokolat ortak taşıma polipeptidi (NTCP) yoluyla infekte eder. Girişten sonra, HDV nükleoprotein kompleksi kılıfından ayrılır. HDV genomu S-HDAg yoluyla çekirdeğe taşınır ve bitki viroidlerininkine benzer bir yuvarlanan daire mekanizması ile HDV RNA'yı kopyalamak için DNA bağımlı bir RNA polimeraz olan konakçı RNA polimeraz II'yi kullanır. İlk olarak, bir multimerik lineer transkript sentezlenir; daha sonra, otokatalitik kendi kendini parçalayan diziler, ribozimler kullanılarak, bu lineer transkript monomerlere bölünür. RNA monomerleri, hücresel RNA ligazı ile yuvarlanan daire replikasyonu için şablon olarak kullanılan bir antijenomik, monomerik ve dairesel RNA'ya bağlanır. Üç farklı RNA üretilir: HDV genomu, antigenomu ve HDAg için açık okuma çerçevesini içeren daha küçük bir antigenom . S-HDAg, RNA sentezi için gerekli olup replikasyonun başlamasında temel bir role sahiptir, L-HDAg ise paketlemede görev alır. Farnesilasyon, HDAg ve HBsAg arasındaki etkileşimi sağlar. L-HDAg'nin C-terminalinde, CXXX kutu motifini içeren 19-amino asitli bir polipeptit vardır. Bu polipeptid, prenil lipid grubu (farnesil grubu) ekleyen preniltransferazlar için substrat görevi görür. HBsAg tamamlandığında, farnesilasyon, HD-Ag ve HBsAg arasında etkileşimi sağlar ve proteini endoplazmik membrana tutturur. Böylelikle, virüs partiküllerinin salınmasına izin verir[2].

Epidemiyoloji

Dünyada HDV infeksiyonunun gerçek prevalansı bilinmemekte olup yakın tarihli bir metaanaliz prevalansın 12 ile 72 milyon arasında değiştiğini ortaya koymuştur[3]. HBsAg pozitif bireylerde küresel HDV prevalansı %4.5 olup bu oran en düşük (%3) Avrupa' da iken, en yüksek (%5.97) Afrika'dadır [3-5]. Virusun bilinen sekiz genotipi vardır. Genotip I tüm dünyada yaygın görülmekte olup özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. Genotip II, Uzak Doğu, Mısır ve İran'da; genotip III, Amazon bölgesi; genotip IV, Japonya ve Tayvan'da görülmektedir. Genotip V-VIII ise Afrika'da görülmekte olup batıya doğru yayılmaya başlamıştır. HDV, batı ülkelerinde daha çok HBV ile kronik infekte yaşlılarda ya da endemik bölgelerden gelen göçmenlerde görülmektedir[6].

HDV infeksiyonunun sıklığı, ilk tanımlandığı Akdeniz ülkelerinde 1990'lı yıllardan itibaren dramatik olarak azalmıştır. Göç paternlerinde değişiklikler, sosyoekonomik koşullardaki iyileşme, IV ilaç bağımlılarında HIV kaçınma davranışlarının benimsenmesi ve HBV aşılama programlarının geliştirilmesi ile sıklığın azaldığı düşünülmektedir. HDV prevalansındaki azalmanın özellikle genç yaştaki HBsAg taşıyıcılarında belirgin olduğu, daha ileri yaştaki bireylerde prevalansın değişmediği belirlenmiştir[7].

Ülkemizde Değertekin ve ark metaanalizinde HBV ile infekte hastalarda HDV antikor sıklığının 1980-2005 yılları arasında %31'den %11'e azaldığı bildirilmiştir [8]. Çelen ve ark. nın 2002-2004 yılları arasında 889 inaktif hepatit B taşıyıcısı ve 120 kronik aktif hepatit B hastasını değerlendirdikleri bir çalışmasında HDV antikor pozitifliği taşıyıcılarda %6, aktif hepatit B'li hastalarda %27.5 bulunmuştur[9]. Ekmen ve Cifci'nin güncel çalışmasında ise 2015-2020 yılları arasında HBV'ye bağlı dekompanse sirozu olan hastalarda HDV antikor pozitifliği %31.3 bulunmuştur[10].

Patogenez

HDV aracılı karaciğer hasarının patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. HDV'nin hepatosit dışında bilinen başka bir replikasyon sahası bulunmamaktadır. Virusun yol açtığı karaciğer hasarının sitopatik ve/veya immun aracılı olduğu düşünülmekle birlikte immun aracılı olduğu görüşü hakimdir[11]. Patogenezde çeşitli immun aracı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlar; IFN- α sinyal yolağı inhibisyonu, HDV spesifik T lenfosit aktivasyonu, sitokn yanıtı ve hücre proteom değişiklikleridir[12-14].

Yüksek serum HBsAg düzeyi, HDV viremisini artırır. HDV replikasyonu ile birlikte ise HBV replikasyonunun baskılandığı gösterilmiştir. HDAg-L, HBV replikasyonunun süpresyonuna katkı sağlayan IFN ile indüklenebilen antiviral yanıt mediyatörü olan miksovirus direnç-A transkripsiyonunu artırır. Bu sebeple HBV/HDV süperinfeksiyonundaki karaciğer hastalığının HDV'ye bağlı olduğu düşünülmektedir[15].

Genotiplerin patogeneze yönelik etkisini araştıran bir çalışmada HDV genotip I ve HBV genotip C ile infekte hastaların genotip II ile infekte olanlara kıyasla daha düşük remisyona sahip olduğu gösterilmiştir[16]. Aynı çalışmada HBV viremisi düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada HDV genotip III ve HBV genotip F birlikteliği fulminan hepatit ile ilişkilendirilmiştir [17].

Kaynaklar

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, 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;18(12):997-1003.

2. Uptodate. Negro F, SF Look . Pathogenesis, epidemiology, natural history, and clinical manifestations of hepatitis D virus infection. Avaliable from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-natural-history-and-clinical-manifestations-of-hepatitis-d-virus-infection. Avaliable date: 18 April 2022.

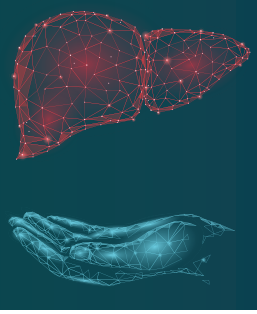
3. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2020;73:523-32.

4. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut 2019;68:512-21.

5. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis 2020;221:1677-87.

6. Sagnelli C, Pisaturo M, Curatolo C, et al. Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. World J Gastroenterol. 2021;27(42):7271-84. .

7. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter



study. Hepatology. 2000;32(4 Pt 1):824-7.

8. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, et al. Seropositivity for delta hepatitis in patientswith chronic hepatitis B and liver cirrhosis inTurkey: a meta-analysis. Liver International 2008.

9. Celen M, Ayaz C, Hosoglu S, et al. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. Saudi medical journal 2006,27(5):617-20.

10. Ekmen N, Cifci S. Anti-HDV seroprevalence in patients with decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B. Annals of Medical Research 2021;28(9): 1771-4.

11. Niro GA, Smedile A. Current Concept in the Pathophysiology of Hepatitis Delta Infection. Curr Infect Dis Rep 2012;14:9-14.

12. Babiker ZOE, Hogan C, Ustianowski A, et al Does interferon-sparing tenofovir disoproxil fumarate-based therapy have a role in the management of severe acute hepatitis delta superinfection? J Med Microbiol 2012;61(Pt 12):1780-3.

13. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, et al. Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles J Virol. 1997;71(3):2241-51.

14. Greeco-Stewart V, Pelchat M. Interaction of Host Cellular Proteins with Components of the Hepatitis Delta Virus. Viruses 2010;2(1):189-212.

15. Williams V, Brichler S, Radjef N, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. J Gen Virol. 2009;90:2759-67.

16. Su CW, Huang YH, Huo TI, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. Gastroenterology. 2006;130(6):1625-35.

17. Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. J Infect Dis. 1996;174(5):920-6.

Hepatit D Virusu: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi

Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Klinik Özellikler

Hepatit D virüs (HDV) enfeksiyonu, kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formudur, hafif enzim yüksekliği olan asemptomatik hastalardan fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik görünümlerle karşımıza çıkabilir.

Akut HDV infeksiyonu, HBV ile koinfeksiyon şeklinde veya HBV enfeksiyonu olan kişilerde süperinfeksiyon şeklinde gelişebilir (1). Koinfeksiyon her iki virüsün de akut enfeksiyonu ile ortaya çıkar, ALT ve bilirubinin bifazik paterni gözlenebilir (2). Klinik seyir tipik olarak iyi huyludur. Akut HBV enfeksiyonuna benzer şekilde, bireylerin %90'ında spontan iyileşme, %2-8'inde kronikleşme meydana gelir. Süperinfeksiyon ise, kronik HBV infeksiyonu olan kişilerde, sonradan HDV enfeksiyonu gelişmesi sonucu ortaya çıkar. HDV süperinfeksiyonu olan bireylerin %10'unda spontan iyileşme olur, %90-100'ünde kronikleşir (3).

Kronik HDV enfeksiyonu, çoğunlukla süperinfeksiyon sonucunda gelişir. Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi bulantı, kusma ve kilo kaybı gibi semptomlarla da seyredebilir. Kronik HDV'li bireylerin yaklaşık %80'inde 5-10 yıl içinde siroz gelişir (4).

HBV/HDV koinfekte hastalarda, tek başına HBV enfeksiyonu olan hastalara göre, hastalığın seyri daha ciddidir ve mortalite daha yüksektir. HBV ve HDV'nin eşzamanlı infeksiyonu, bireylerin çoğunda her iki virüsün de temizlenmesiyle sonuçlanır. Buna karşılık, HBV ile infekte olmuş bir hastanın HDV ile süperinfeksiyonu, tipik olarak, kısa sürede karaciğer sirozuna, karaciğer yetmezliğine ve sonuçta hepatoselüler karsinomaya (HCC) kadar ilerleyebilen persistan infeksiyonun gelişmesine neden olur (5). HBV monoinfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, kronik HBV/HDV koinfeksiyonu olan hastalarda siroz gelişme riski 3 kat, HCC gelişme riski 1.28-2.77 kat yüksektir (6,7). Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt çalışmasındaki HBsAg-pozitif karaciğer nakli alıcılarının yaklaşık %25'ini, bu yüksek komplikasyon oranları nedeniyle koinfekte HDV hastalarının oluşturduğu belirtilmektedir (6).

Tanı

HBsAg pozitif saptanan tüm bireyler HDV yönünden araştırılmalıdır. Özellikle damar içi madde bağımlıları, erkeklerle seks yapan erkekler ve HDV'nin endemik olduğu ülkelerden gelen göçmenler gibi yüksek riskli gruplarda ve ALT yüksek, HBV-DNA düşük veya negatif saptanan HBsAg pozitif kişilerde HDV infeksiyonu akla gelmelidir (8). Tarama testi olarak anti-HDV antikoru istenmeli, pozitif olarak saptanırsa HDV-RNA istenmelidir (9).

HBV/HDV koinfeksiyonu, HDV süperinfeksiyonu ve kronik HDV infeksiyonunda tanı göstergeleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tedavi

Viral hepatitlerde tedavinin amacı siroz, hepatik dekompanzasyon ve HCC gelişmesi gibi karaciğer ile ilişkili komplikasyonları önlemektir. Saptanabilir HDV RNA düzeyleri olan ve ALT yüksekliği ve/veya karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları olan kronik HDV infeksiyonlu hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda ilerlemiş siroz varsa tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. ALT sürekli normal olan asemptomatik HDV hastaları aktif hastalık bulguları yönünden yakından izlenmelidir.

HDV infeksiyonu için kılavuzlarda önerilen etkin tedavi 1 yıl süreyle verilen pegile interferon alfa (peg-IFN-α) tedavisidir (9). IFN, HDV üzerine etkisini HBV üzerinden veya immün yanıt aracılığı ile gösterir. HDV, polimerazlar aracılığı ile çoğalmadığı için tedavide tenofovir, entekavir, adefovir gibi polimeraz inhibitörlerinin yeri yoktur. Bu nedenle HDV tedavisi için IFN tedavisinin yanına nükleozid analoglarının eklenmesinin yararı gösterilmemiştir. Ancak HBV'nin tedavisi de gerekiyorsa tenofovir veya entekavir eklenmelidir. Lamivudin, ribavirin ve famsiklovirin HDV üzerine etkinliği yoktur (10). HDV tedavisinde önerilen tek seçenek olmasına rağmen IFN etkinliğinin zayıf olması, yan etkilerinin bulunması ve dekompanse siroz, aktif psikiyatrik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda kontrendike olması nedeniyle yeni tedavi arayışları sürmektedir. Giriş inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri, nükleik asit polimerleri ve pegile interferon lambda (peg-IFN-λ) gibi pek çok molekülün faz II ve faz III çalışmaları devam etmektedir.

Pegile interferon alfa

HDV tedavisinde peg-IFN-α-2a (180 mcg haftada) veya peg-IFN-α-2b (1.5 mcg/kg haftada) kullanılabilir. Tedavinin primer sonlanım noktası tedavi bitiminden 24 hafta sonra HDV RNA'nın baskılanmış olması ve ALT'nin normal olmasıdır. Karaciğerde nekroinflamatuar aktivitenin iyileştirilmesi ve hepatit D antijeni (HDAg) kaybı olması tedavi başarısını gösteren parametrelerdir. HDV infeksiyonu tedavisinin ideal sonlanım noktası olan HBsAg'nin kaybı ve anti-HBs serokonversiyonla birlikte HBV infeksiyonunun eliminasyonu hedefine ulaşmak ise çok zordur, 1 yıllık tedavi ile nadiren bu hedefe erişilebilir.

HDV infeksiyonlu hastalarda peg-IFN-α tedavisinin süresi 48 haftadır. Tedavi bittikten 24 hafta sonra hastaların ancak %25-30'unda HDV RNA saptanabilir düzeyin altında olarak saptanır, beraberinde nükleozid analogları verilen hastalarda da ek fayda gösterilememiştir (10). Kalıcı viral yanıt saptanan hastaların yarısında geç dönemde relapslar görülmektedir (11). Peg-IFN-α tedavi süresinin 96 aya uzatılması hastaların çoğunda virolojik cevap oranını artırmamıştır (10). Serumda negatiflik sağlanmasına rağmen HDV'nin çok düşük HBsAg seviyelerinde bile karaciğerde persistansı nedeniyle uzun süreli kalıcı viral yanıt sağlanamadığı düşünülmektedir.

Bulevirtid

HBV/HDV'nin hepatosite girebilmesi için HBsAg'nin sodyum taurokolat taşıyıcı polipeptit (NTCP) adlı reseptöre bağlanması gereklidir. Küçük sentetik bir polipeptit olan Bulevirtid (BLV) (eski adıyla Myrcludex B), HBsAg preS1 bölgesinin NTCP'ye bağlanmasını bloke ederek HBV/HDV'nin hepatosite girişini engeller. Kronik HDV tedavisinde BLV'in monoterapi olarak 2 mg/gün subkutan kullanımı, 2020'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır (12). İlacın FDA onayı beklenmektedir. BLV'nin farklı dozlarda, monoterapi olarak veya peg-INF-α ile kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tedavinin 24. haftasında ALT düzeyi ve HDV RNA'da belirgin azalma olduğu, bazı hastalarda HBsAg kaybı olduğu bildirilmektedir. BLV'in iyi tolere edildiği, tedavi kesilmesine neden olacak istenmeyen etkiler saptanmadığı belirtilmektedir. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Farklı doz ve kombinasyon çalışmaları ve uzun süreli güvenlilik faz III çalışmaları devam etmektedir (5,13). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada HBV/HDV koinfekte hastalarda bulevirtidin tenofovir ile kombine kullanıldığı faz 2 çalışmasının sonuçları bildirilmiştir. IFN alamayan ya da başarısız olan kronik HDV hastalarına tenofovir ile kombine bulevirtid kullanımı ile tedavi sırasında ALT seviyelerinde ve HDV RNA'da düşme gözlendiği, ancak bulevirtid kesildikten sonra hastaların çoğunda virolojik relaps olduğu bildirilmiştir (14).

Lonafarnib

HDV'nin yaşam döngüsünde, oluşan HDV viryonunun birleşmesi için virüsün büyük HD antijeninin farnesilasyonu gereklidir. Lonafarnib, oral yolla kullanılan ve viral birleşmeyi bozarak fonksiyonel HDV viryonlarının salınımını azaltan bir farnesil transferaz inhibitörüdür. Monoterapi ve ritonavir ile, peg-INT-α ile ve pegINF-λ ile kombinasyon çalışmaları mevcuttur. Monoterapi ile HDV RNA düzeyinde azalma olduğu, ancak tüm hastalarda gastrointestinal

yan etkiler geliştiği, ritonavir ve peg-INF-α ile kombinasyonu çalışmalarında daha düşük lonafarnib dozu kullanılarak daha iyi virolojik etki elde edildiği ve daha az yan etki geliştiği belirtilmiştir (15). Faz III çalışmaları devam etmektedir.

Nükleik asit polimerleri

Nükleik asit polimerleri (NAP) (HBsAg sekresyon inhibitörleri) HBsAg ile kaplanmış viral partiküllerin hücreden salınmasını engeller, bu nedenle HDV infeksiyonunun tedavisinde ek bir antiviral yaklaşım olarak kabul edilir. 12 hastanın dahil edildiği küçük bir çalışmada ilk NAP olan REP 2139, 15 hafta monoterapi olarak, 15 hafta peg-INF-α ile kombine olarak verilmiş ve ardından 33 hafta peg-INF-α monoterapi olarak uygulanmıştır. Tedavi sonunda 7 hastada HDV RNA'nın saptanamadığı, 5 hastada HBsAg klirensi sağlandığı, 1. yılın sonunda 5 hastada anti-HBs oluştuğu bildirilmiştir (16). Ancak hastaların çoğunda nötropeni, trombositopeni, ateş, titreme gibi yan etkiler gelişmiştir. Çalışmalar devam etmektedir.

Pegile interferon lambda

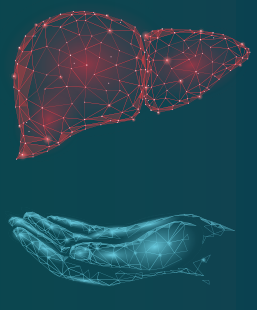
Peg-INF-λ, viral enfeksiyonlar sırasında hücre aracılı bağışıklık cevabını uyaran tip III IFN'dur. Tip III IFN reseptörlerine bağlanarak Jak-STAT sinyal yolunu aktive eder. Tip III IFN reseptörleri esas olarak hepatositlerde bulunur, daha az oranda hematopoietik ve merkezi sinir sistemi hücrelerinde eksprese edilir. Bu nedenle peg-INF-α tedavisinde görülen tipik yan etkiler peg-INF-λ ile görülmez. HDV infeksiyonlu hastalarda 48 haftalık peg-INF-λ tedavisinin etkinliğini gösteren faz II çalışmasında 120 µg ile karşılaştırıldığında 180 µg verilen hastalarda sonuçların daha iyi olduğu, 180 µg kolunda primer sonlanım noktasına (HDV RNA negatifliği veya >2 log düşüş) ulaşan hasta oranının tedavi sonunda %50, tedavi bittikten 24 hafta sonra %36 olduğu gösterilmiştir (17). Peg-INF-λ ile lonafarnibin 24 haftadan daha uzun süre kombine kullanıldığı diğer bir çalışmada HDV RNA yanıt oranları tedavi bitiminde %50, 24 hafta sonra %23 olarak saptanmıştır (18).

Tablo 1. HBV/HDV koinfeksiyonu, HDV süperinfeksiyonu ve kronik HDV infeksiyonunda tanı göstergeleri

Tanı göstergeleri	HBV/HDV Koinfeksiyonu	HDV Süperinfeksiyonu	Kronik HDV infeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc, IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken ve kısa süreli, yakalanamayabilir	Erken ve kısa süreli, yakalanamayabilir	Saptanamaz
Serum HDV RNA	Erken, geçici, HD Ag'den daha uzun süreli	Erken, sürekli	Genellikle pozitif
Anti-HDV total	Geç, düşük titre	Hızlıca yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV IgM	Geçici, tek gösterge olabilir	Hızlıca yükselen ve kalıcı titreler	Değişen titreler, genellikle yüksek
Karaciğerde HDAg	Endike değil	Pozitif	Genellikle pozitif, geç dönemde negatif olabilir

Kaynaklar

1. Buti M, Estebán R, Jardi R, et al. Clinical and serological outcome of acute delta infection. J Hepatol 1987; 5: 59-64
2. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286: 87-90



3. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. J Viral Hepat 2011; 18: 434-42
4. Gish RG, Yi DH, Kane S, Clark M, Mangahas M, Baqai S, Winters MA, Proudfoot J, Glenn JS. Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1521-5
5. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. Gut 2021; 70: 1782–94
6. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. J Hepatol 2021; 74: 1200–11
7. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hepatol 2020; 73: 533–9
8. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. J Hepatol 2015; 63: 586-92
9. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67: 1560.
10. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, Phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 275–86
11. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. J Viral Hepat 2020; 27: 1359-68
12. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa. eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex. Accessed April 23, 2022.
13. Sandmann L, Cornberg M. Experimental Drugs for the Treatment of Hepatitis D. Journal of Experimental Pharmacology 2021; 13: 461-8
14. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2022.
15. Yurtaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. Hepatology 2018; 67: 1224–36
16. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 877-89
17. Etzion O, Hamid SS, Lurie Y, et al. PS-052-end of study results from LIMT HDV study: 36% durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. J Hepatol 2019; 70: e32
18. Koh C, Da BL, Surana P, et al. A phase 2 study of lonafarnib, ritonavir and peginterferon lambda for 24 weeks: interim end-of- treatment results from the LIFT HDV study. AASLD. 2020. Late breaking abstract L08

Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Dr. Öğr. Üyesi Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ciddi bir tehdit olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyon hastalıkları hem dünya çapında hem de ülkemizde önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu sorunlar infeksiyonların etkili tedavi edilememesi, infeksiyonların daha uzun sürmesi; mortalite oranlarının artması ve tedavi masraflarının artması gibi farklı şekillerde görülmektedir. COVID-19 pandemisi de antibiyotik direncine olumsuz katkıda bulunmuş bu sorunun büyümesine neden olmuştur. Bu konudaki yayınlarda COVID-19 hastalarının %3-5'inde bakteriyel infeksiyon geliştiği ancak ayaktan/yatırılarak izlenen COVID-19 hastalarının %30-80'inin tedavisinde antibiyotiklerin yer aldığı bildirilmektedir. Giderek artan ve hatta kendisi de pandemi halini alan bu sorunla mücadele için tüm hastaların bilimsel veriler ışığında ve akılcı yaklaşımla değerlendirilmesi, antibiyotiklerin sadece gerekli durumlarda uygun dozda, uygun süreyle kullanıldıklarında hayat kurtarıcı olduklarının unutulmaması ve geleceğimiz için gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılması her koşulda antibiyotik direncini azaltmaya yönelik uygulanması gereken en önemli basamakları oluşturmaktadır.

İLETİŞİM BİLGİLERİ

BİLİMSEL SEKRETARYA

Dr. Öğr. Üyesi Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
e-Posta: gbinjune@gmail.com

ORGANİZASYON SEKRETARYASI

süerturizm

Fişekhane Cad. Türkçü Sokak Kayalı Apt. A-Blok No:6/7
Bakırköy, İstanbul
Telefon: 0212 543 10 00
Fks: 0212 543 36 36
GSM: 0532 232 56 15
E-posta:cihan@suerturizm.com
www.suerturizm.com