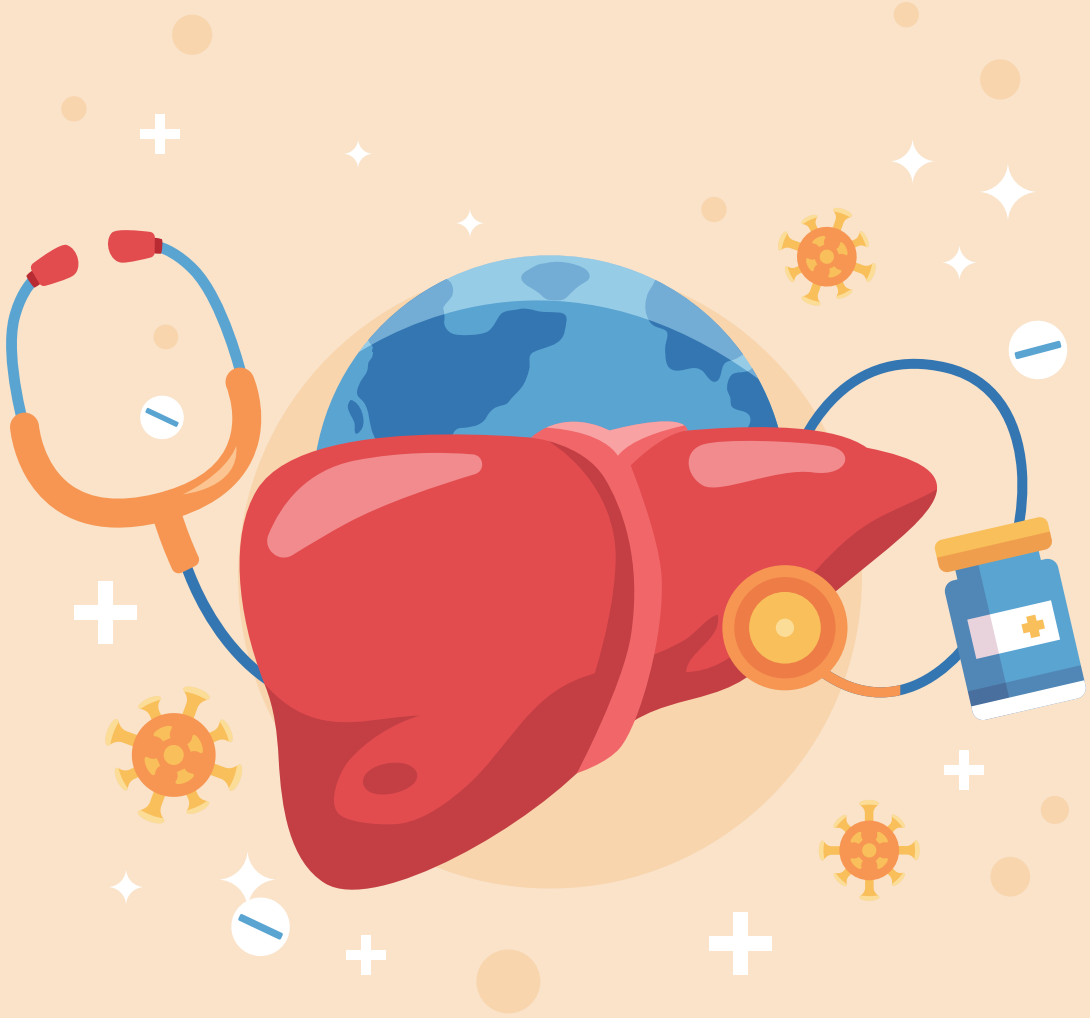


KLİMİK

HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024

Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



ÇAĞRI

Sayın Meslektaşlarımız,

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG) tarafından her yıl düzenlenen KLİMİK Hepatit Akademisi, bu yıl 19-21 Ocak 2024 tarihleri arasında Dünyanın bilinen en eski tapınağı olan Göbeklitepe'ye ev sahipliği yapan, "Peygamberler şehri" olarak da bilinen Şanlıurfa'da gerçekleştirilecektir.

Akademi eğitim programı 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. Akademi programı viral hepatitlere ilişkin temel bilgilerden oluşmaktadır. Akademi alanında uzman eğiticilerin ve bölgede yoğun bir şekilde hepatit takibi yapan uzman hekimlerin katkı sunduğu bir bilimsel etkinlik olması hedeflenmiştir.

KLİMİK Hepatit Akademisi 2024'e toplam 50 katılımcı kabul edilecek ve 30 katılımcının katılım ve konaklama giderleri uzmanlık derneğimizce karşılanacaktır. Başvurular Başvuru Formu doldurularak yapılmalıdır. Klimik Hepatit Akademisi 2024'ün viral hepatitlerle savaşım hedefimize katkıda bulunmasını diler, bu etkinliğimize koşulsuz eğitim desteği sağlayan ilaç sanayi endüstrisine teşekkürlerimizi sunarız.

Saygılarımızla.

Prof. Dr. Orhan YILDIZ
Akademi Başkanı

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



DÜZENLEME KURULU

VHÇG BAŞKANI

Prof. Dr. Süda TEKİN

VHÇG GENEL SEKRETERİ

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

BİLİMSEL KURUL

Uzm. Dr. Fethiye AKGÜL

Doç. Dr. Ali ASAN

Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Doç. Dr. Muhammet BEKÇİBAŞI

Doç. Dr. Mehmet Reşat CEYLAN

Uzm. Dr. Celal ÇALIŞIR

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Uzm. Dr. Mehmet ÇELİK

Doç. Dr. Güle ÇINAR

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN

Doç. Dr. Ayşin KILIÇ-TOKER

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem MERMUTLUOĞLU

Prof. Dr. Şua SÜMER

Uzm. Dr. Ahmet ŞAHİN

Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR

Prof. Dr. Emel YILMAZ

Uzm. Dr. Esra YÜKSEKKAYA

AKADEMİ BAŞKANI

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

AKADEMİ BAŞKAN YARDIMCISI

Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

AKADEMİ GENEL SEKRETERİ

Doç. Dr. Tuba DAMAR-ÇAKIRCA

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



19 OCAK 2024, CUMA

09.30-09.45

AÇILIŞ TÖRENİ

Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ, Prof. Dr. Süda TEKİN, Prof. Dr. Orhan YILDIZ

09.45-10.15

AÇILIŞ PANELİ

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Eliminasyon Programı Işığında Korunma ve Bağışıklama (Türkiye’de Bağışıklama Çalışmalarında Güncel Durum), Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

10.15-10.30

Kahve Arası

HEPATİT B VİRUSU

10.30-12.00

PANEL 1

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Emel YILMAZ, Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

Viroloji ve Epidemiyoloji, Prof. Dr. Şua SÜMER

Akut ve Kronik İnfeksiyonda Patogenez, Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU

Klinik Özellikler, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÇELİK

12.00-13.00

Öğle Yemeği

13.00-14.30

PANEL 2

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

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

Akut ve Kronik Hepatit Tanısında Serolojik ve Moleküler Yöntemler ve Atipik Profiller
Doç. Dr. Gamze KALIN-ÜNÜVAR

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

14.30-17.00

Olgularla Deneyim Paylaşımı 1, VHÇG

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



20 OCAK 2024, CUMARTESİ

08.30-10.10 PANEL 3

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Süda TEKİN, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Olgu Sunumları

Hepatit B ve Gebelik, Uzm. Dr. Fethiye AKGÜL

İmmünoşüpresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi, Uzm. Dr. Ahmet ŞAHİN

Hepatit B Tedavisinde Uzun Dönem Yan Etkilerin Yönetimi
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem MERMUTLUOĞLU

10.10-10.30 Kahve Arası

HEPATİT C VİRUSU

10.30-12.00 PANEL 4

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Orhan YILDIZ

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. Güle ÇINAR

12.00-13.00 Öğle Yemeği

13.00-14.00 PANEL 5

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Süda TEKİN, Doç. Dr. Mehmet Reşat CEYLAN

Tanıda Serolojik ve Moleküler Yöntemlerin Yeri, Doç. Dr. Tuba DAMAR-ÇAKIRCA

Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?, Doç. Dr. Ali ASAN

14.00-14.15 Kahve Arası

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



14.15-15.45

PANEL 6

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK, Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

Korunma, Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Olgu Sunumları

HIV Koinfeksiyonu, Doç. Dr. Ayşin KILIÇ-TOKER

HBV Koinfeksiyonu, Dr. Celal ÇALIŞIR

15.45-17.30

Olgularla Deneyim Paylaşımı 2, VHÇG

21 OCAK 2024, PAZAR

HEPATİT D VİRUSU

08.30-09.30

PANEL 7

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN, Doç. Dr. Ali ASAN

Viroloji, Epidemiyoloji ve Patogenez, Doç. Dr. Muhammet BEKÇİBAŞI

Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

09.30-09.45

Kahve Arası

HEPATİT A ve E VİRUSU

09.45-10.45

PANEL 8

Oturum Başkanları: Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN, Prof. Dr. Emel YILMAZ

Hepatit A: Gözden Geçirme, Uzm. Dr. Esra YÜKSEKKAYA

Hepatit E: Gözden Geçirme, Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN

10.45-11.10

Akılcı Antibiyotik-Antiviral Kullanımının Önemi, Doç. Dr. Tuba DAMAR-ÇAKIRCA

11.10-11.30

Olgularla Deneyim Paylaşımı 3, VHÇG

11.30-12.00

KAPANIŞ TÖRENİ

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



KONUŞMA ÖZETLERİ



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) enfeksiyonu asemptomatik durumdan, ilerleyici karaciğer hastalığı, kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu veya hepatoselüler kansere (HSK) yol açabilmektedir. Aşıyla önlenilebilir bir hastalık olmasına karşın endemik bölgelerde halen enfeksiyonlar görülmektedir.

Hepatit B virusu enfeksiyonu, akut, kronik ve gizli enfeksiyon 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 enfeksiyonunda HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması ve/veya artışı, nekroinflamatuvar 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 $\geq 1 \log 10$ 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

- 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)
- 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.

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Orta Risk Grubu

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

Düşük Risk Grubu

- HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar için
 - Geleneksel immünoşüpresif (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate),
 - İntraartiküler kortikosteroid kullanacak olanlara,
- HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalar dört hafta veya daha uzun süre <10 mg/gün prednizolon kullanacaksa takip önerilir.

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

Reaktivasyon riski	İlaç grubu	İlaç
Yüksek Risk (>%10)	Anti-CD20 antikör	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	Abatacept
		Ustekinumab
		Natalizumab
	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Vedolizumab
		Imatinib
		Nilotinib
Kortikosteroid	Doxorubicin	
	Epirubicin (HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif)	
Düşük Risk (<%1)	Klasik İmmünoşüpresifler	HBsAg pozitif bireylerde <10 mg/gün \geq 4 hafta kullanım veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif bireylerde >10 mg/gün \geq 4 hafta kullanım
		Azathioprine
		6-mercaptopurine
	İntraartiküler kortikosteroid	Methotrexate
Kortikosteroid	≤1 hafta	
	HBsAg negatif, Anti- HBc IgG pozitif bireylerde <10 mg/gün \geq 4 hafta kullanım	



Kronik Hepatit B Aktivasyonu Nasıl Yönetilir?

İmmünoşüpresif 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 immünoşüpresif tedaviden 1-3 hafta önce başlanmalı, mümkün değilse en azından eş zamanlı başlanmalıdır. İmmünoşüpresyon boyunca ve sonrasında 12 ay devam edilmelidir (2-4). EASL 2017 (4) kılavuzunda bu sürenin anti-CD20 antikor alanlarda 18 aya uzatılması önerilirken, AASLD 2018 (5) ve AGA 2015 (6) kılavuzunda profilaktik tedaviye immünoşüpresyon boyunca ve sonrasında altı ay devam edilmesi, bu sürenin anti-CD20 antikor 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 immünoşüpresyon boyunca ve sonrası en az 12 ay takip edilmelidir. Profilaksi almıyorsa 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile immünoşüpresyon sonrası 6-12 ay takip edilmelidir (2, 4-7).

Sonuç olarak, immünoşüpresif 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 immünoşüpresif 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 kategorisine 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 immunosuppression-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:

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



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 immunosuppressive. *Drug Ther Gastroenterol.* 2015;148(1):215-9.

7. Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, et al. [Management of chronic hepatitis B in special patient groups: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023]. *Klimik Derg.* 2023;36(Suppl. 1):23-42. Turkish.



Hepatit B Virüs Viroloji ve Epidemiyoloji

Prof. Dr. Şua SÜMER

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

Hepatit B virüsü (HBV); tüm dünyada yaygın olarak görülen, akut/kronik seyir gösterebilen viral bir enfeksiyon etkenidir. Siroz ve karaciğer kanseri (HCC) gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlarının olmasının yanı sıra aşı ile korunulabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Kronik hepatit B'nin (KHB) sınırlandırılabilmesi ve engellenmesi için virüs virolojisi ve epidemiyolojik dağılımının bilinmesi önemlidir.

HBV VIROLOJİSİ

HBV, bilinen en küçük zarflı DNA virüsleri olan Hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir. Bu ailede konak ve filogenetik farklılıklara göre iki cins tanımlanmıştır. Orthohepadnavirüs cinsi memelilerde, avihepadnavirüs cinsi ise kanatlılarda enfeksiyon etkenidir. Orthohepadnavirüs cinsinin bir üyesi olan HBV primer olarak insanları enfekte etmekle birlikte primatlarda da enfeksiyona neden olur.

Yüksek doku ve tür özgüllüğü yanında kendine özgü genomik organizasyonu ve asimetric replikasyon mekanizması HBV'nin karakteristik özellikleridir. Enfekte olgularda HBV'nin 3 farklı partikül formu bulunur. Bu partiküllerden sadece komplet partikül olarak da adlandırılan Dane partikülü enfeksiyözdür. Dane partikülü 42 nm boyutunda olup HBV yüzey antijeni (HBsAg) ve nükleik asitten oluşur. Oysa filamentöz ve sferik yapıdaki diğer partiküller sadece HBV yüzey antijeni (HBsAg) içerirken nükleik asitleri yoktur.

Komplet (enfeksiyöz) partikülün yapısına bakıldığında; yüzeyindeki zarfta bulunan HBsAg S (small), M (middle) ve L (large) olarak adlandırılan komponentlerden oluşur. Komplet virüsün iç kısmında nükleokapsid (kor) antijeni HBcAg ve e antijeni HBeAg bulunur. Genomu kısmen çift iplikçikli sirküler ancak kovalent olarak kapalı olmayan yapıda ve yaklaşık 3200 nükleotid uzunluğunda olup 'relaxed circular' olarak adlandırılır. Genomda 4 açık okuma bölgesi (ORF) 4 temel gen ve gen ürünlerini kodlar. Genom üzerinde 7 başlangıç kodonu vardır. Temel genlerin transkripsiyonu 4 başlatıcı (promoter) ve 2 güçlendirici (enhancer) tarafından regüle edilir.

Temel genler ve gen ürünleri;

1.S geni: HBsAg'yi kodlar. Burada ORF 3 farklı başlangıç kodonu (S, M, L) içerir. S formu hücrede en fazla üretilen, L formu ise zarf oluşumu ve hücre içine girişte önemlidir.

2.C geni: Prekor/kor geni olarak da adlandırılan bu bölgedeki ORF 2 farklı başlangıç kodonu içerir. Her ikisi de ATG (alanin-tirozin-guanin) ile başlar. Kor bölgesi HBcAg, kor ve prekor bölgesi ise birlikte HBeAg'yi oluşturur.

3.P geni: Polimeraz geni olup revers transkriptaz, RNase H, terminal protein domainlerini kodlar.

4.X geni: Küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli HBx proteinini kodlar.

HBV'nin yaşam döngüsüne bakıldığında ilk basamak hepatosite tutunma ve giriştir. Primer olarak hepatositleri enfekte eden bu virüs zarfta bulunan L-HBsAg'nin PreS1 bölgesi ile hepatositte bulunan spesifik reseptörü olan Na-taurokolat (NTCP) kotransport polipeptidine bağlanır. NTCP aslında safra asit transportunda kullanılan bir proteindir. Bu proteine bağlanma geri dönüşümsüzdür. Geri dönüşümsüz bağlanma sonrası klatrin aracılı endositozla (reseptör aracılı endositoz) virüs stoplazmaya girer. Bu aşamadan sonra virüs DNA'sı pasif transport ile çekirdeğe taşınır. Çekirdekte kısmen çift sarmallı olan virüs DNA'sı tam çift sarmallı kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA-covalently closed circular DNA) formuna dönüşür. cccDNA hücre ölümüne kadar hücrede kalır. Çekirdekteki cccDNA viral transkripsiyonda görev alır. HBV transkripsiyonu plazmid benzeri bir yapı olan epizomal DNA'dan gerçekleşir.

Pregenomik RNA (pgRNA) nın viral yaşam döngüsünde iki önemli görevi vardır: translasyon ve revers transkripsiyon

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

şablonu olarak kullanılır. pgRNA'nın translasyonu ile kor proteini ve viral polimeraz, subgenomik RNA'ların translasyonu ile uc zarf proteini ile X proteini sentezlenir. Zarf proteinleri translasyonla eşzamanlı olarak ER membranına girer, agrage olarak ER lümenine tomurcuklanır ve hücre tarafından subviral partikül ya da Dane partikülü olarak salınırlar. Enfekte bireylerde küresel ve filamantöz partiküllerin enfeksiyöz partiküllerden 10^3-10^6 kat daha fazla miktarda kana salındığı bilinmektedir.

Bundan sonraki basamakta revers transkripsiyon ve (+) DNA sentezi yapılır. pgRNA revers transkriptaz ile birlikte yeni oluşan kapsidler içinde paketlenir. Viral DNA replikasyonu sitoplazmada, immatür nükleokapsidler içinde, bir RNA ara molekülünün revers transkripsiyonu ile gerçekleşmektedir. Revers transkripsiyon sırasında pozitif iplikçik sentezinin farklı uzunluklarda durması, kor partiküllerinin maturasyonu ve ER'ye girmesiyle ilişkilidir. Son replikasyon adımı Dane partiküllerinin bir araya gelmesi ve salınımıdır.

HBV EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV'nin temel dört bulaş yolu vardır. Bunlar; parenteral, perinatal, cinsel ve horizontal yol olarak tanımlanır. Parenteral bulaşta en önemli kaynak kan ve vücut sıvıları (plevra, periton ...) olup dışkı, ter, idrar, sinovyal sıvılar, safra, süt, BOS gibi vücut sıvılarında bulaş riski daha düşüktür.

Kronikleşme riski en yüksek yol olan perinatal yoldur. HBeAg (+) anneden doğanlarda enfeksiyon riski %70-90 ve kronikleşme riski %90 iken HBeAg (-) anneden doğanlarda ise enfeksiyon riski %10-40 ve kronikleşme riski %40-70 olarak bildirilmektedir. Bebeği korumak için duruma göre aşı ve/veya HBIG uygulaması yapılır. Cinsel yolla bulaş tükürük, semen, vaginal sekresyonlar gibi vücut sıvıları ile görülür. Horizontal yolla bulaş ise cinsellik içermeyen aile içi yakın temas sonrası görülen bir bulaş yoludur. Kontamine havlu, diş fırçası, traş makinası, banyo malzemeleri gibi materyallerin ortak kullanımı sonrasında gelişir.

Son güncellemelere göre KHB ile yaşayan birey sayısı 296 milyon olarak bildirilmektedir. Yılda yaklaşık olarak 1.5 milyon yeni olgu olduğu ve çoğu HBV'ye sekonder siroz ve HCC nedeniyle yılda 820.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. HBsAg'nin küresel prevalansı ise son yıllarda %3.5 düzeyine düşmüştür. Dünya'da HBV prevalansının en yüksek olduğu bölgeler; sub-Sahran Afrika, Doğu Asya ve Batı Pasifik bölgesinde bazı ülkelerdir. HBV dağılımı açısından dünya 3 temel bölgeye; yüksek (prevalans \geq %8), orta (prevalans %2-7) ve düşük (prevalans $<$ %2) endemisite olarak ayrılmıştır. HBV'nin günümüzde tanımlanmış 10 genotipi (A-J) ve çok sayıda subgenotipi mevcuttur.

Ülkemizde HBV epidemiyolojisine bakıldığında; Türkiye orta endemisiteli bölgede bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 1990-2017 yılları arasında akut HBV insidansı 100.000'de 4.6'dan 1.9'a gerilemiştir. Aşılama hızları 2016 itibarıyla %98'e yükselmiştir. Türkiye'de kronik HBV tahmini genel prevalans %4.57 (3.3 milyon) olarak bildirilmektedir. Ülkemizde HBV genotip D'nin baskın olduğu izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Türker N, Örmən B, Karaca B. Hepatit B enfeksiyonu epidemiyolojisi. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.16-22.
2. Altındış M, Uğur AR. Hepatit B virüsü: Viroloji, replikasyon ve mutasyonlar. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.5-10.
3. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol 2014; 20(18): 5427-5434
4. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Research 2020;182:104925



Gebelik Ve Hepatit B: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Fethiye AKGÜL

Batman Bölge Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman

GİRİŞ

Özellikle Hepatit B Virüs'ün (HBV) endemik olduğu bölgelerde anneden bebeğe geçiş en önemli bulaşma yollarından biridir. Bu nedenle, tüm gebelerin ilk trimesterde HBsAg pozitifliği açısından taranması (HBsAg ve anti-HBs), HBsAg negatif tespit edilen, ancak risk faktörüne sahip gebelerde doğuma yakın dönemde serolojik testlerin tekrarı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından önerilmiştir (1-4). Gebelik döneminde yapılacak taramalar sayesinde HBV taşıyıcısı annelerden bebeklere geçişin engellenmesi, 2030 hedeflerine ulaşmak için DSÖ tarafından öncelenen konular arasında yer almaktadır (5). HBsAg pozitif gebelerin prevalansı, coğrafik bölgeye ve etnik gruba göre farklılık göstermekte olup, yapılan çalışmalarda %0,6-5,8 oranlarında bildirilmektedir (6). Ülkemizin genelini yansıtan herhangi bir veri yok ancak 2018'de yapılmış olan bir meta-analizde %2.8 olarak tespit edilmiştir (7). Son zamanlarda Türkiye'den yapılmış tek merkezli çalışmalarda bu oranlar ülke genelini yansıtacak şekilde %0,5;%1,2;%1,45 tespit edilmiştir (8-10).

OLGU

33 yaşında gebe hasta 2019'un kasım ayında dördüncü gebeliği sırasında yapılan tetkiklerinde HbsAg pozitifliği tespit edilmesi nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğimize başvurdu. İlk iki gebeliğinde tetkik yapılmadığı ve evde doğum yaptığı öğrenildi. Annesinde ve kız kardeşlerinde de hepatit olduğunu söyledi. Üçüncü gebeliğinin 38. haftasında (yaklaşık 6 yıl önce) HBsAg pozitifliği nedeniyle yine polikliniğimize başvurduğu görüldü. O dönemde bakılan tetkiklerinde HBsAg: pozitif, Anti HBs: negatif, HBeAg: pozitif, aspartat aminotransferaz (AST): 28 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 21 U/L, HBV-DNA:980.000.000 IU/ml, beyaz küre: 9800, trombosit sayısı: 230.000 olarak tespit edildi ancak hasta sonuçları için polikliniğe başvurmadığı tespit edildi. Bu nedenle tedavi verilemedi. Dördüncü gebeliği sırasında başvurduğunda yapılan tetkiklerinde HBsAg: pozitif, Anti HBs: negatif, HBeAg: pozitif, AST:38 U/L, ALT:52 U/L, HBV-DNA:880.000.000 IU/ml, beyaz küre: 8600, trombosit sayısı:196.000 olarak sonuçlandı. Hastaya; diğer üç çocuğunun hepatit serolojisine bakılması gerektiği söylendi. Hastanın 13, 9 ve 6 yaşındaki çocuklarının HbsAg tetkikinin pozitif olduğu öğrenildi. Bu nedenle 12 haftalık gebeliği olan hastaya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 245 mg 1x1 başlandı. Tedavinin birinci ayının sonunda yapılan tetkiklerinde AST ve ALT'nin normal aralığa gerilediği HBV-DNA'nın 83.200 IU/mL'ye gerilediği görüldü. Hasta yaklaşık 2 yıl boyunca (pandemi döneminde rapor sürelerinin uzatılması ve reçetesiz ilaç alınabildiği için) ilacını düzenli olarak kullandığı öğrenildi. 2022'in mart ayında hasta raporunu yenilemek için başvurdu. Yapılan tetkiklerinde HBsAg: pozitif, Anti HBs: negatif, HBeAg: pozitif, AST: 90 U/L, ALT: 145 U/L, HBV-DNA: 95000 IU/ml, AFP: 6, beyaz küre: 8800, trombosit sayısı: 195.000 olarak sonuçlandı. Hastanın tedavisine devam edilmesine karar verildi. Bu esnada dördüncü çocuğunun AntiHBs titresinin pozitif olduğu öğrenildi. Hasta altı ay sonra kontrole geldiğinde 10 haftalık gebe olduğu tespit edildi. Hasta ile riskler paylaşılarak TDF tedavisine devam kararı verildi. Beşinci çocuğunda Anti Hbs titresinin pozitif olduğu öğrenildi. Üçüncü, dördüncü ve beşinci çocuğuna doğum sırasında aşı ve immünglobülin yapılmıştı. Hasta halen oral antiviral tedavisi almaktadır.



TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı ileri derecede fibroz ve sirozu olan kadınlar gebelik öncesinde mutlaka tedavi edilmelidir. Hafif karaciğer hastalığı olan ve yakın zamanda gebelik planlayan hastaların tedavisi doğum sonrasına ertelenebilir. Gebelikten önce tedavi planlanan doğurganlık çağındaki hastalarda, tedavi sırasında kontrasepsiyon kullanmaları koşuluyla, pegile interferon-alfa tercih edilebilir. Pegile interferon-alfa'nın sınırlı kullanım süresinin (48 hafta) olması bir avantajdır. Ancak tedavi bittikten sonra birkaç ay süre ile doğum kontrolü sürdürülmelidir. Ayrıca tedavi kararı hasta ile tartışılıp alınmalı, hasta bir nükleozid analogu ile tedaviyi seçerse, TDF tercih edilmelidir. Ayrıca anneden bebeğe bulaşma riskini azaltmak için 26-28. haftalarda HBV DNA tekrarlanmalıdır. HBV DNA yüksekliği saptanırsa ($>2 \times 10^5$ İÜ/ml veya $>10^6$ kopya/ml) antiviral profilaksi başlanmalıdır. Gebeliğin 28. haftasından sonra intrauterin bulaşma riski artmaktadır (11-13). Kronik HBV enfeksiyonu için tedavi alırken gebe kalan ve birinci trimesterde olan hastaların tedavisinin kesilerek yakın izlenmesi kabul gören bir seçenektir. Öte yandan ikinci veya üçüncü trimesterde, viremi yüksek, ileri düzey karaciğer hasarı olan hastalarda tedavi kesildiğinde alevlenme riski nedeniyle tedaviye devam edilmesi önerilir. Bu durum hem anne hem de bebeğin sağlığı açısından son derece önemlidir, çünkü tedavinin kesilmesi gebede viremiyi ve virusun bebeğe bulaşma riskini artırabilir. Antiviral tedavi sırasında gebelik gelişen hastalar, TDF alıyorsa gebeliklerine devam etmeleri önerilir. HBV bebeğe intrauterin, intrapartum ve postpartum yolla geçebilir. Fetüs plasenta ile korunmaktadır ve erken membran rüptürü, spontan abortus gibi plasenta bariyerini bozan bir durum yoksa intrauterin geçiş riski düşüktür. Gebelik döneminde, anneden fetüse HBV enfeksiyonu bulaşması çoğunlukla intrapartum dönemde gerçekleşmektedir. Ancak HBeAg pozitif ve/veya yüksek HBV DNA seviyelerine sahip gebelerde intrauterin dönemde fetusa bulaşma riski artmaktadır (14). HBeAg pozitif annelerden doğan ve immünoprofilaksi yapılmayan infantlarda vertikal geçiş oranı, HBeAg negatif annelere göre daha yüksek saptanmıştır. Esas amaç kronik HBV enfeksiyonu olan gebeden bebeğe virusun bulaşmasını engellemektir. Doğumdan sonra 12 saat içerisinde bebeğe immünoprofilaksi uygulanması bulaşmayı yaklaşık %95 oranında önlemektedir. Bu amaçla, hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG)+HBV aşısı uygulanmakta ve HBV aşısının üç doza (0, 1 ve 6. aylar) tamamlanması önerilmektedir. Aşıdan kaçan mutant suşlar veya gebenin viral yükünün yüksek olduğu durumlarda uygun immünoprofilaksi yapılsa bile %5-10 oranında anneden bebeğe bulaşma görülebilmektedir (11,12).

SONUÇ

Gebelerde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi planlanırken; tedaviye başlama endikasyonu, tedavi süresi, ilaçların teratojen etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya başlanacak tedavinin riskleri ve faydaları gebe ile detaylı olarak tartışılmalıdır. Tedavi kesilmeden önce hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;21: 85-96.
2. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:383-403.
3. Tran TT. Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2016;62(Suppl. 4):314-7.
4. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Published June 2016. Accessed September 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>
5. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics. *Hepatology Communications.* 2020;4:157-71.
6. Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, et al. [Management of chronic hepatitis B in special patient groups: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023].

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):23-42. Turkish

7. Malekifar, Pooneh, et al. "The frequency of HBsAg in pregnant women from eastern mediterranean and middle eastern countries: A systematic review and meta-analysis." Hepatitis Monthly 18.9 (2018): 13.
8. Tüfekci, EF, Çalışır, B., Yaşar Duman, M. ve Kılınç, Ç. (2023). Kastamonu bölgesindeki gebe kadınlarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansının belirlenmesi. Kastamonu Tıp Dergisi , 80-84.
9. Tanrıverdi, E. Ç., Özkurt, Z., Kadioğlu, B. G., Alay, H., Çalıkoğlu, O., Koca, Ö., & Kamalak, Z. (2019). Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology, 30(3), 260.
10. Çelik, M., Altındağ, D., Atalay, E., İçer, B., & Ceylan, M. R. (2023). Investigation of Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus Seroprevalence in Pregnant Patients Admitted to a Secondary Level Hospital.
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67:1560-99.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370-98
13. Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023. <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-B-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>.
14. Karakeçili F, Aygen B. Gebelerde Hepatit B enfeksiyonuna yaklaşım. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.42-7.



HCV Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum

Doç. Dr. Güle ÇINAR

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

Hepatit C virusu (HCV) karaciğerde hepatosit hücrelerini infekte edip; akut, kronik hepatit yapabildiği gibi karaciğer dışı (ekstrahepatik) olarak lenf bezi, tiroit, cilt ve böbrek gibi diğer organları tutabilir. Bulguların yaklaşık yüzde 50 ila 85'inde kronik hepatit gelişir. Bununla birlikte, kronik HCV enfeksiyonu genellikle yavaş ilerleyicidir ve birçok hastada klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı ile sonuçlanmayabilir. Kronik olarak infekte olmuş kişilerin yaklaşık yüzde 5 ila 30'unda, 20-30 yıllık bir süre içinde siroz gelişebilir. Kronik HCV enfeksiyonu olan birçok hasta semptomatik olmasına rağmen, semptomların çoğu spesifik değildir ve açıkça HCV enfeksiyonunun bir sonucu değildir. Siroz gelişen vakalarda bile spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Nadiren hastalarda HCV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular (kriyoglobulinemi, böbrek hastalığı veya spesifik dermatolojik bozukluklar gibi) olabilir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların semptom spektrumu çok değişkenlik gösterir. En sık görülen şikayetler; yorgunluk ve uyku bozuklukları iken diğer semptomlar mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, anoreksi, kas ağrısı, artralji, halsizlik ve kilo kaybını içerir. Nöropsikiyatrik semptomlar olarak ise depresyon ve anksiyete sayılabilir. Bunların yanında bazı ekstrahepatik hastalıklar, kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kriyoglobulinemi, Porfiri kutanea tarda, Liken planus, Nekrotik akral eritem, Açıklanamayan artrit veya yanlı pozitif romatoid faktör, Sjögren sendromu/sicca sendromu, Membranoproliferatif glomerülo nefrit, İdiopatik trombositopenik purpura, Esansiyel miks kriyoglobulinemi bu hastalıklar arasında sayılabilir. HCV enfeksiyonu ile B hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişimini ilişkilendirilen çalışmalar da oldukça çoktur. İmmün trombositopeni (ITP) ve otoimmün hemolitik anemi ile kronik hepatit c arasında da bağlantılar gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 2008; 47:321.
2. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. <http://www.hcvguidelines.org/> (Accessed on January 01, 2020).
3. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:9.
4. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* 2018; 13:e0196908.
5. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41:790.



Eliminasyon Programı Işığında Korunma ve Bağışıklama: Türkiye’de Bağışıklama Çalışmalarında Güncel Durum

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

SBÜ Afyonkarahisar Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Karaciğer kanseri ve sirozun önemli etiyolojik nedenlerinden olan kronik hepatit C (KHC) ve kronik hepatit B (KHB) başta olmak üzere, viral hepatitler, tüm dünyada önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Mayıs 2016’da Viral Hepatitler Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi 2016-2021’i uygulamaya koymuş ve 75. Dünya Sağlık Asemlesinde de 2022-2030 yılları arasında viral hepatit eliminasyonu için yapılması gereken uygulamaları güncellemiştir. Bu stratejiye dünyada viral hepatit prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki ülkelerin tümünün etkin uygulamalarla katılması ve bu şekilde 2030 yılına kadar özellikle KHB ve KHC enfeksiyonlarında eliminasyonun sağlanması hedeflenmektedir. Programın öncelikli hedefi 2030 yılına kadar viral hepatitlere bağlı ölümlerin %65, yeni olgu sayısının ise %90 azaltılması olarak belirlenmiştir. Programda yer alan tüm hedefler şekil 1’de gösterilmektedir (1,2).

Şekil 1: DSÖ Viral hepatit eliminasyonu 2030 hedefleri (kaynak 1’den değiştirilerek alınmıştır)

Hedef Alanlar		Başlangıç 2015	2020 hedefi	2030 hedefi		
Hizmet Kapsamı	Önleme	1) Bebekler için üç doz hepatit B aşısı (kapsama oranı)	%82	%90	%90	
		2) HBV'nin anneden çocuğa geçmesini önlemek için doğum sırasında uygulanan hepatit B dozu veya diğer yaklaşımlar (kapsama oranı)	%38	%50	%90	
		3) Kan ve enjeksiyon güvenliliği (kapsama oranı)	Kan güvenliliği: Kalite güvencesiyle taranan bağışlar	%89	%95	%100
			Enjeksiyon güvenliliği: Özel cihazların kullanımı	%5	%50	%90
		4) Zararın azaltılması [damar içi madde bağımlılarında (PWID) yılda kişi başına dağıtılan steril şırınga/iğne seti]	20	200	300	
5) Tedavi HBV ve HCV tanısı (kapsama oranı)	<%5	%30	%90			
	5b. HBV ve HCV tedavisi (kapsama oranı)	<%1	5 milyon (HBV) 3 milyon (HCV)	%80 uygun tedavi edildi		
Eliminasyona Yol Açan Etki	Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu insidansı	6-10 milyon	%30 azalma	%90 azalma		
	Kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarına bağlı mortalite	1.46 milyon	%10 azalma	%65 azalma		

DSÖ tarafından uygulamaya sokulan eliminasyon programında, hedefe ulaşmak için çizilen yol haritasında yer alan öncelikli uygulamaların başında korunma uygulamaları gelmektedir. Özellikle hepatit B enfeksiyonu için aşı kapsayıcılığının artırılması, hepatit C enfeksiyonu için de küratif tedaviye erişimin artırılmasının sağlanması ve

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

böylece yeni hepatit C bulaşmalarının engellenmesi öncelikli uygulamalar olarak görülmektedir. DSÖ tarafından 2023 yılında yayımlanan ve eliminasyon programının etkinliğinin değerlendirildiği raporda da öne çıkan eliminasyon yol haritası uygulamaları tablo 2’de gösterilmektedir (3).

Tablo 1: DSÖ hepatit eliminasyon yol haritası basamakları (kaynak 3’ten Türkçeleştirilerek alınmıştır).

- HBV ve HCV infeksiyonlarının önlenmesi, tanı testleri ve tedaviye ulaşma konularında toplumsal ve siyasi desteklerin artırılması
- Bu konularda finansal desteklerin ulusal ya da uluslararası kaynaklarla desteklenmesi
- Anneden bebeğe geçişi önlemek için yenidoğan aşı uygulamasının evrenselleştirilmesi ve gebe taramalarının sağlanması
- Primer korunma önlemlerine yapılan yatırımların artırılması (güvenli enjeksiyon, damar içi ilaç kullanıcılarında zarar azaltıcı tedaviler, infant ve risk gruplarında HBV aşılama gibi)
- Tanı almamış KHB ve KHC hastalarına ulaşımın sağlanması
- Tedaviye daha kolay erişimin sağlanacağı toplumsal ve sağlık sistemi uygulama stratejileri
- Birinci basamakta tarama uygulamaları gibi basitleştirilmiş hizmet modelleri geliştirme
- Riskli popülasyonun sağlık hizmetine ulaşımını kolaylaştırma
- Sivil toplumun ve yeni paydaşların uygulamalara dahil edilmesi
- KHB’de küratif tedavi ve HCV aşı çalışmalarının desteklenmesi

DSÖ tarafından bildirilen en son verilere göre dünyada KHB prevalansı %3.8, KHC prevalansı ise %0.7 olarak bildirilmektedir. DSÖ tarafından 2023 yılında ve 170’i direkt ülke verisi olmak üzere 200 ülke programı üzerinden yapılan değerlendirmede, 2016 yılında belirlenen hedeflere yeterli ölçüde ulaşamadığı bildirilmektedir. Programda KHB ve KHC hastalarında, 2020 yılı için tanı alanların oranı %30 olarak hedeflenirken bu rakam KHB için %10.3, KHC için ise %21 oranında kalmıştır. Yapılan değerlendirme ile, tanı alanlar hastaların KHB için %2’sinin, KHC için ise %13’ünün tedaviye ulaşabildiği bildirilmektedir. Bu oranlar da 2030 eliminasyon hedeflerinin altındadır. Hepatit B infeksiyonunda aşı kapsayıcılığı değerlendirildiğinde ise çocukluk çağında üç doz aşılama oranı %85 ve doğum dozu aşılama oranı ise %43 olarak görülmektedir (4).

Ülkemizde DSÖ viral hepatit eliminasyon hedefleri çerçevesinde Sağlık Bakanlığı (SB) tarafından 2018-2023 yıllarını kapsayan “Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı” yayımlanmıştır. Bu programın başlıca hedefleri arasında viral hepatitlerle ilgili farkındalığı arttırmak, aşılama sayılarını arttırmak, perinatal geçişi azaltmak, tedaviye erişimi kolaylaştırmak öne çıkan parametrelerdir (5). Ülkemizde 1998 yılından itibaren hepatit B için yenidoğan aşılama başlatılmış, 2012 yılından bu yana da hepatit A aşılması ulusal çocukluk çağı aşılama kapsamına alınmıştır. Hepatit B için 2005-2009 yılları arasında uygulanan, ilk ve ortaokul çocuklarına yönelik yakalama aşı programları ile 1991’den itibaren doğanlarda hepatit B bağışıklaması büyük ölçüde tamamlanmıştır. Ülkemizde SB verilerine göre hepatit B aşı kapsayıcılığı %97, hepatit A aşılama hızı ise %98 olarak bildirilmektedir (5). Bu oran DSÖ eliminasyon programı hedeflerinin üzerinde görünmektedir (1,3,5). Yapılan bağışıklama çalışmaları ile ülkemizde akut hepatit A ve B infeksiyonlarının görülme sıklığı oldukça azalmıştır. Genel popülasyonda akut hepatit A ve B görülme sıklıkları sırası ile %0.11 ve %1.9 olarak bildirilirken 5 yaş altı çocuklarda akut hepatit B sıklığı < %0.1 ve akut hepatit A ise %0.06 olarak bildirilmektedir (5).

Ülkemizde genel popülasyonda KHC görülme sıklığı %0.7-%1 civarında iken riskli gruplarda daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında %3.8, periton diyalizi hastalarında %1.7, renal transplant hastalarında

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

ise %1.9 oranında saptanmaktadır. Ülkemizde karaciğer nakillerinde etiyojide, KHC sık yer almakta ve hastaların %7.6'sında görülmektedir. Damar içi ilaç kullanıcıları da tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KHC sıklığının en çok olduğu risk gruplarının başında yer almakta ve ülkemizde bu grupta anti-HCV pozitifliği %40 olarak bildirilmektedir (5-7). KHC tedavisinde %99 kür sağlayan direkt etkili antiviral ilaçların kullanımı, ülkemizde 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış ve 2016 yılında da geri ödeme kapsamına alınmıştır. Modelleme çalışmaları ile ülkemizde 2017 yılında 271 000 viremik HCV enfeksiyonu olduğu, 58 400 kişiye tanı konulabildiği ve 10 200 kişinin de tedaviye ulaşabildiği bildirilmektedir. Bu veriler üzerinden yapılan hesaplamalar ile, ülkemizde 2030 yılında viremik HCV enfeksiyonu sayısında %35 azalma sağlanacağı; KHC ve neden olduğu dekompanse siroz, hepatosellüler karsinom nedeni ölümlerin de %10-%25 oranında azalacağı tahmin edilmektedir. Bu oranların üzerine çıkıp DSÖ eliminasyon hedeflerine yaklaşmak için tedavi oranlarının artırılması gereklidir (7).

Ülkemizdeki mevcut durum ve veriler, DSÖ 2030 eliminasyon hedeflerine ulaşmak için, bağışıklama uygulamalarımızın yeterli olduğunu ancak kronik hepatitlerin tanı ve tedavi hedeflerinin yeterli olmadığını göstermektedir. Bu nedenle viral hepatitlerle ilgili farkındalığın artırılması, aşılama gelinen yerin korunabilmesi, özellikle risk grupları başta olmak üzere tarama çalışmalarının tüm topluma yayılması, tedaviye erişimin kolaylaştırılması ve hepsinden önemlisi bu uygulamaların ulusal sağlık politikası olarak benimsenip yeterli finansmanın sağlanması, ülkemizde viral hepatit eliminasyonu için son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. May 2016. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/combating-hepatitis-b-and-c-to-reach-elimination-by-2030> (erişim tarihi: 07.01.2024).
2. Demirtürk N, Köse A, Ural O ve ark. Kronik hepatit B enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu- 2023 Güncellemesi KLİMİK Derg 2023; 36(özel sayı-1):1-22.
3. World Health Organization. Guidance for country validation of viral hepatitis elimination and path to elimination, 2023. available at: https://reliefweb.int/report/world/guidance-country-validation-viral-hepatitis-elimination-and-path-elimination?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAtOmsBhCnARIsAGPa5ybtN9mvANVSfuiYbQprSa_o_aU9PIVtebcUr84e80LXGGzgJgYeutgaAkFMEALw_wcB (erişim tarihi: 07.01.2024).
4. Cui F, Blach S, Mingiedi CM et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023; 8(4):332-342.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı genel Müdürlüğü. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023). (erişim tarihi: 07.01.2024). available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf.
6. Tozun N, Ozdogan O, cakaloglu Y et al. Seroprevalance of hepatitis B and Cvirus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015; 21(11): 1020-6.
7. Idilman R, Razavi H, Robbins-Scott S et al. A micro-elimination approach to addressing hepatitis C in Turkey. BMC health Services Researches 2020;20:249.



Akut ve Kronik Hepatit Tanısında Serolojik ve Moleküler Yöntemler Atipik Profiller

Doç. Dr. Gamze KALIN-ÜNÜVAR

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

Hepatit B (HBV) akut ve kronik hepatit nedenleri arasında en önemli patojenlerdendir. Kronikleşirse ileri KC hasarı, siroz veya karaciğer kanseri gelişebilir. Tanı ve klinik evreleme için biyokimyasal, serolojik, moleküler ve histopatolojik tanı yöntemleri kullanılır.

Tanısında Enzim immünassay (EIA), Radyoimmünassay (RIA), Kemiluminesans immünassay yöntemleri (CLIA) gibi serolojik testler, Real time PCR (HBV DNA, HBV genotipinin belirlenmesi, cccDNA tayini) gibi moleküler testler kullanılabilir. Bu yöntemle HBV DNA serumda HBsAg den yaklaşık 3 hafta önce saptanır. Hedef amplifikasyon (Real-time PCR, NASBA, TMA), signal amplifikasyon (bDNA) ve prob amplifikasyon (Ligaz zincir reaksiyonu, siklusa katılan prob tekniği) diğer moleküler yöntemlerdir. Serolojik testler; HBV ile infekte hastalara tanı koymak, HBV enfeksiyonunun evrelerini kategorize etmek, rehberler doğrultusunda tedavinin planlanması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, klinik uygulamada hem tanısasal hem de öngörücü değeri vardır. Kullanılan testler; HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HbeAg, anti-HBe dir. Serolojik testler sayesinde hepatit B enfeksiyonu tanısı konulur ve hastalığın seyri gözlemlenebilir. Serolojik bulgular halihazırda iyi belirlenmiş olmasına rağmen, viral protein ekspresyonunun ve antikor üretiminin dinamikleri, enfeksiyonun doğal seyri sırasında farklılık gösterebilir. Bu durum, HBV enfeksiyonunun zaman zaman alışılmadık serolojik profillerin varlığıyla ilişkilendirilmesine neden olur. Sonuçların yanlış verildiğinden veya yanlış yorumlanıldığından şüphe edilmesine yol açabilir. Bu atipik serolojik profiller arasında; izole HBsAg pozitifliği, izole anti-HBs pozitifliği, izole anti-HBc pozitifliği, HBsAg pozitifliği/ anti-HBs pozitifliği, HBeAg pozitifliği / Anti-HBe pozitifliği ve serolojik testlerin negatifliğinde HBV-DNA (+) liği yer almaktadır. İzole HBsAg pozitifliği; akut HBV enfeksiyonunun erken dönemi, HBV varyantının varlığı, Hepatit aşılamaından sonraki ilk 2 haftada veya kullanılan testlere bağlı yalancı pozitiflik görülebilir. İzole anti HBs pozitifliği; İmmünoglobulin uygulaması, hepatit B aşılması veya kan transfüzyonu öyküsü olduğu durumlarda görülebilir. Anti HBc pozitifliği; azalan bağışıklık nedeniyle mevcut analizlerle saptanamayan çok düşük anti-HBs düzeyleriyle iyileşmiş HBV enfeksiyonu durumunda, HIV ve HCV'li hastalarda, Okült HBV enfeksiyonunda, izole anti-HBc modelinin oluştuğu akut HBV enfeksiyonunun pencere döneminde, yanlış pozitif testlerde, Anti-HBc antikorlarının anneden bebeğe pasif olarak aktarılması durumlarında görülebilir. Okült Hepatit B oluşumunda multifaktoriyel nedenler; HBV genomunda mutasyonlar ("a" determinant bölgesi, diğer S gen bölümü, preS bölgesi ve X geninde mutasyonlar), koinfeksiyon (HCV, HIV), apolipoprotein B messenger mRNA editing enzyme catalytic polypeptide (APOBEC) ile HBV replikasyonunun baskılanması, konak immün cevabının azalması, HBV DNA genomunun asetilasyonu, fosforilasyonu veya metilasyonu ile oluşan epigenetik mutasyonlar, HBV DNA'nın konak genomuna integrasyonu, immünkompleks oluşumu ile HBsAg'nin anti-HBs ile maskelenmesi durumlarıdır. HBsAg ve anti-HBs pozitifliği kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde nadir de olsa görülebilmektedir. Laboratuvar hatalarından dolayı yanlış pozitiflik olabilir. Kronik taşıyıcılık sürecinde immün sistemden kaçan mutant HBV suşlarına ait bir durum olabilir. HBV mutantlarının ortaya çıkışı ve koruyucu olmayan anti-HBs antikorlarının varlığıyla doğrulanmıştır. HBsAg pozitifliği bilinmeden aşı yapılanlarda ve HBIG verilenlerde görülebilir. HBsAg ve anti-HBs pozitifliği ise hemodiyaliz hastaları, HIV (+) bireyler veya immünsupresif tedavi alan kişilerdede ortaya çıkabilir. Bu vakalarda HBV Pre S1 ve S geni delesyon mutasyonları tanımlanmıştır. Rekombinan HBsAg içeren aşılarla immunize edilen çocuklarda HBsAg / AntiHBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklenmiş "kaçak mutantlar" olarak adlandırılmaktadır. Çalışmalarda görülme oranı %3.4-8.9 olarak belirlenmiştir. Aydın N ve ark. 'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada 592 hastada HBV açısından serolojik tarama



yapılmış HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği %3.6 oranında bulunmuştur. HBeAg pozitifliği / Anti-HBe pozitifliği prevalansı kronik hepatit B vakalarında %0.2-2.6, immün aktif fazda ise %10.4 bulunmuştur. Teorik olarak immün tolerans fazda da olabilirken çoğunluğunun immün aktif fazda olduğu tespit edilmiştir. Akut HBV'de kısa süreli de olsa birlikte pozitiflik saptanabilir. HBeAg azalıp anti-HBe'nin artmaya başladığı bir dönemde görülebilir. HBeAg ekspresyonunu etkileyen iki ana HBV çekirdek gen varyantı türü sıklıkla bildirilmiştir: prekor mutantlar ve bazal çekirdek promotör (BCP) mutantlarıdır. Bu mutasyon durumlarında HBeAg pozitifliği / Anti-HBe pozitifliği görülebilir. Bazı spesifik özellikler nedeniyle belirli genotiplerden kaynaklanan infeksiyonun atipik serolojik paternleri ortaya çıkarabildiği düşünülmektedir. G genotipi (muhtemelen B ve E tarafından da) infeksiyonu ile ilgili olarak, precore bölgesinde mutasyonların ortaya çıkması beklenmektedir. Bu genotipin neden olduğu infeksiyonun dolaşımında anti-HBe ve DNA'nın bir arada bulunmasıyla ilişkisi olabilir.

Sonuç olarak; yeni nesil immünolojik testlerin ortaya çıkışı moleküler testlerin duyarlılığı ve özgüllüğündeki iyileştirmeler, hepatitlerin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve diğer atipik serolojik profillerin de ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır. Bu profiller klinik ve laboratuvar tanıda sorun yaratabilir, ancak farklı infeksiyon evrelerini karakterize edebilir. Hatta mevcut klinik kavramları revize edebilir. Atipik serolojik profille karşılaşıldığında; hastanın risk değerlendirmesi, test tekrarı, görüntüleme/histopatolojik değerlendirme ve takibinin yapılması önemlidir.

Kaynaklar

1. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 2):1494-9.
2. Tan Y, Chen L. Sustained false-positive results for hepatitis A virus immunoglobulin M: A case report and literature review. *Open Med (Wars)*. 2021 Sep 7;16(1):1311-1317.
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 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599.
4. European Association For The Study Of The Liver. Corrigendum to 'EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series' [J Hepatol 73 (2020) 1170-1218]. *J Hepatol*. 2023 Feb;78(2):452.
5. Mortensen E, Kamali A, Schirmer PL, Lucero-Obusan C, Winston CA, Oda G, Winters MA, Durfee J, Martinello RA, Davey VJ, Holodniy M. Are current screening protocols for chronic hepatitis B virus infection adequate? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun;85(2):159-67.
6. Vachon A, Osiowy C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. *Viruses*. 2021; 13(6):951.
7. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):43-54.
8. S Chevaliez, M Bouvier-Alias, R Brillet, JM Pawlotsky. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22-31.
9. Cloherty G, Talal A, Coller K, Steinhart C, Hackett J Jr, Dawson G, Rockstroh J, Feld J. Role of Serologic and Molecular Diagnostic Assays in Identification and Management of Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Microbiol*. 2016 Feb;54(2):265-73.
10. Dinolfo L, Abate ML, Bertolo P, Bosio P, Rosina F, Cavicchini A, Rizzetto M, Negro F. Detection of hepatitis D virus RNA in serum by a reverse transcription, polymerase chain reaction-based assay. *Int J Clin Lab Res*. 1995;25(1):35-9.



Hepatit B Tedavisinde Uzun Dönem Yan Etkilerin Yönetimi

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem MERMUTLUOĞLU

Dicle Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Kronik Hepatit B; hasta genelinde siroza ilerleyebilir, karaciğer yetmezliğine, hepatosellüler karsinoma neden olabilir. Hepatit B reaktivasyonu ve HBV ilişkili ekstrahepatik manifestasyonlar ile karışımına çıkabilir. Ayrıca anneden bebeğe ve toplum genelinde bulaşa neden olmaktadır. Sağ kalımı arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için uygun izlem ve zamanında müdahale önemlidir (1). Bugün için sahip olduğumuz ilaçlar ile kronik B hepatiti tedavisinin amaçları; viral replikasyonu devamlı olarak baskılayarak (sürekli HBV DNA negatifliği ile) karaciğer hastalığının ilerlemesine, siroz ve HSK gelişmesine engel olmak, mevcut hastalığın gerilemesini ve karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesini sağlamak, ayrıca kronik hepatit B'li kişilerin bulaşma kaynağı olmalarını önlemektir (2,3). Universal aşı uygulaması ile OAV ilaçların etkin kullanımı 2030 yılı itibarı ile kronik HBV enfeksiyonunun eliminasyonu amacı için sahip olduğumuz en etkili silahlarımızdır (2-4). Çok sayıda ilaç içinde entecavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) etkinlik, güvenlik ve yüksek direnç bariyeri nedeniyle ilk tercih edilecek oral antivirallerdir. Diğer oral antiviraller (lamivudine, telbivudine ve adefovir DF) geri planda kalmıştır ve artık pek kullanılmamaktadır. Uzun süreli kullanım nedeniyle potansiyel yan etkilerin araştırılması, bilinmesi, ilaç etkileşimlerinin gözetilmesi ve ilaç uyumu değerlendirmelerin daima bir parçası olmalıdır.

ETV ve TDF 10 yıldan fazla bir süredir kronik B hepatiti tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla deneyim sonuçları, 10 yılı aşkın kullanımlarında ciddi ve ilacı kesmeyi gerektiren yan etkilerin oldukça seyrek olduğu şeklindedir. İlaç kesilmesi (%1-2 civarında) ve nefrotoksisite oranları (%1,5-3.0 arası) son derece düşüktür ve aralarında anlamlı bir fark yoktur. Her iki ilaçta büyük oranda böbrekle atıldığı için, renal yetersizliği olanlarda (GFR<50ml/dk olunca) doz ayarlaması gerekir (5-7). Bu hepatit B tedavisinde kullanılan bütün nükleoz(t)id analogları için geçerlidir. Özellikle HIV ("Human Immunodeficiency Virus") veya HIV+HBV'li hastalarda ve zamanla sadece HBV enfeksiyonlu olanlarda uzun süreli TDF tedavisine bağlı daha çok toksik etkiler rapor edilmeye başlanmıştır. Bunlar nefrotoksisite (proksimal renal tübülopati), Fanconi sendromu, kemik mineral dansite bozuklukları ve son derece nadir olarak bildirilmiş laktik asidozdur. Nefrotoksisite ve osteomalasi sık olmasa da, çok sayıda hastada ve uzun süre, çoğu kez ömür boyu kullanımı düşünülen TDF ile görülen bu yan etkiler önemsenmelidir (8).

Nükleoz(t)id analogları HBV DNA polimeraz sentezini inhibe eden antiviral etkileri ile viral replikasyonu baskırlar. Bunu yaparken ihmal edilecek kadar düşük düzeyde de olsa insan mitokondrial DNA (mtDNA) polimerazını inhibe edici etkileri vardır. mtDNA replikasyonunun baskılanması mitokondrial disfonksiyona ve oksijenasyonun bozulması sonucu laktik asid birikmesine ve reaktif oksijen türevlerinin oluşmasına yol açar. Mitokondrial fonksiyonun önemli olduğu organlar etkilenir ve miyopati, nefropati, nöropati, hepatik (mikro)steatoz, pankreatit, makrosiztoz ve laktik asidoz gibi komplikasyonlar oluşabilir(5). Nefropati sonucu hipofosfatemi ve kemik mineral yoğunluğu azalması ortaya çıkabilir. TDF tedavisi alan hastalar renal ve kemik toksisitesi açısından en azından 3-6 ayda bir kreatinin, eGFH, üre, ürik asid, kalsiyum, fosfor, vitamin D, alkalen fosfat ve gerekirse PTH testleri ile takip edilmelidir. İdrarda proteinüri araştırılmalıdır. Erken tanı halinde TDF kesilir, ETV'ye ya da yeni ilaç TAF'a geçilirse renal fonksiyonlarda düzelme olabilir(9,10). EASL 2017 kılavuzunda; TDF tedavisi almakta iken yan etki gelişme ihtimali yüksek olan hastalar;≥60 yaş, var olan kemik patolojileri (stres kırıkları, uzun süreli steroid kullanımı, osteoporoz) Böbrek patolojisi bulguları, eGFR <60 mL/dak/1.73 m², dipstick test ile orta düzeyde proteinüri, albuminüri, serum fosfat <2.5 mmol/L veya hemodiyaliz hastalarında ETV veya TAF tedavisini önermektedir (1).

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Günümüzde her ne kadar kısa süreli tedaviden bahsedilse de kürden henüz uzak bir noktada kronik bir enfeksiyon hastalığınızın uzun süren bir tedavi verdiğimizizi akıldan çıkarmamalı, sık görülen yan etkilere mutlaka, daha az sıklıkla ve nadir görülen yan etkilere de literatür desteği alarak hakim olmalıyız. Yan etkiler; yaşam kalitesini, ilaç uyumunu olumsuz etkileyebilir ve bu iki faktör de birlikte tedavi yanıtını etkiler bu nedenle doğru yönetilmeleri çok önemlidir. Bazı yan etkilerin hayatı tehdit eden yan etkiler şeklinde ciddi olaylar da olabileceğini unutmamalıyız. Bu nedenle karşılaşılan herhangi bir yan etkide ilaç dozu ayarlanması, alınma zamanı şekline müdahale gibi modifikasyonlar ya da ilacın değiştirilmesi yönünde yaklaşımlardan hangisi uygun ise gerçekleştirilmelidir.

Bu sunumda olgular eşliğinde mevcut potent antivirallerin yan etkilerine ve yönetimine odaklanacağız.

Kaynaklar

1. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370–98.
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018 Apr 25;67(4):1560–99.
3. Varbobitis I, Papatheodoridis G V. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. Clin Mol Hepatol. 2016 Sep 25;22(3):319–26.
4. Tabak F, Yurdaydin C, Kaymakoglu S, Akarsu M, Akinci EG, Akkiz H, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2017 Dec 29;28(2):73–83.
5. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. World J Hepatol. 2017;9(5):227.
6. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. Liver International. 2018 Feb 10;38(S1):84–9.
7. Lampertico P, Chan HLY, Janssen HLA, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in <sc>HBV</sc> -monoinfected patients. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul 19;44(1):16–34.
8. Wong GL -H., Seto W -K., Wong VW -S., Yuen M -F., Chan HL -Y. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Mar 22;47(6):730–7.
9. Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML, Pérez-Andrés R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. Clin Rheumatol. 2016 May 3;35(5):1271–9.
10. Soto K, Campos P, Manso R, Antunes AMM, Morello J, Perazella MA. Severe Acute Kidney Injury and Double Tubulopathy Due to Dual Toxicity Caused by Combination Antiretroviral Therapy. Kidney Int Rep. 2019 Mar;4(3):494–9.



Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Doç. Dr. Ali ASAN

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

Kronik hepatit C (KHC) küresel bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını devam ettirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 58 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Her yıl 1.5 milyon yeni enfeksiyon gelişmektedir ve 290.000 ölüm ortaya çıkmaktadır (1).

Kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastaların önemli bir kısmı bu durumun farkında değildir ve farklı bölgeler, ülkeler ve risk popülasyonları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Farklı bölgelerdeki epidemiyolojiyi analiz etmek ve uygun halk sağlığı müdahalelerini tasarlamak için doğru HCV prevalansı ve insidans verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, enfekte kişilerin tanı almaları ve tedaviye yönlendirilmeleri için HCV taraması gereklidir (2). HCV tanısında Anti HCV çalışılması önerilmektedir. AASLD 2023 rehberi güncellemesinde Anri HCV ile birlikte refleks test olarak HCV RNA da çalışılması önerilmektedir (3).

KHC'de tedavinin birincil amacı viral yükü baskılamak ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde ederek enfeksiyonu tedavi etmektir. Böylece HCV'ye bağlı olarak gelişen fibrozis, siroz, hepatoselüler karsinom, HCV ilişkili ekstrahepatik hastalıklar ve ölüm gibi karaciğerle ilgili komplikasyonları önlemektir. İkincil amaç ise hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, hastaları damgalanmaktan korumak ve HCV bulaşmasını engellemektir. Tedavinin sonlanım noktası KVY'nin elde edilmesidir. Kalıcı viral yanıt, tedavi sonlandırıldıktan 12 veya 24 hafta sonra duyarlı moleküler yöntemlerle serum ya da plazmada HCV RNA'nın saptanmamasıdır (4).

KHC tanısı almış ve tedavisi planlanacak olan hastalar karaciğer hastalığının şiddeti ve bazal virolojik parametreler açısından değerlendirilmelidir. Karaciğerde fibrozisi hızlandırabilecek diğer komorbid nedenler (renal fonksiyonlar, diyabet, obezite, olası ilaç ilişkili hepatotoksisite, vb.) araştırılmalıdır. Hastalar HCV tedavisi öncesinde HCV ilişkili ekstrahepatik tablolara yönelik değerlendirilmelidir. Aktif HCV hastalarına karaciğer hastalığının progresyonunu ve HCV bulaşmasını engellemeye yönelik eğitim verilmelidir (4).

HCV enfeksiyonunun tedavisinin öncesinde karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi uygun tedavi rejiminin seçimi ve tedavi süresinin belirlenmesi açısından önemlidir. İnvazif olmayan testlerden serumda fibrozis biyobelirteçleri, karaciğer sertlik ölçümü, karaciğer görüntülemesi çoğu hastada siroz tanısında yeterli iken karaciğer biyopsisi nadiren gerekebilir. Ülkemizde kronik hepatit C tedavisi öncesinde karaciğer biyopsisi yapılması zorunlu değildir.

Tedavi öncesi serum ya da plazmada HCV RNA saptanmalıdır ve kantitasyonu yapılmalıdır. HCV RNA güvenilirliği ve duyarlılığı yüksek bir yöntemle çalışılmalı ve düzeyi IU/ml olarak ifade edilmelidir. Tedavi başarısızlığı öyküsü olanlarda ve sirotik hastalarda tedavi öncesi genotip ve subtip analizi yapılmalıdır.

Karaciğer dışı komorbiditeleri nedeniyle kısıtlı yaşam beklentisi olan hastalara tedavi genellikle önerilmemektedir. Yeni kazanılmış ya da kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naif ya da tedavi deneyimli (yanıtsız veya nüks olgular) tüm hastalar bekletilmeksizin tedavi edilmelidir (4).

Doğrudan etkili antiviral ilaç kombinasyonları ile tedavide bazı kontrendikasyonlar bulunmaktadır. Sitokrom p-450 (CYP) veya P-glikoprotein (P-gp) indükleyicisi olan ajanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, vb.) serumda DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttıkları için yüksek virolojik yetmezliğe neden olurlar. Bu nedenle söz konusu ilaçların DEA tedavi kombinasyonları ile kullanımları kontrendikedir (4).

Sağlık uygulama tebliği uyarınca ülkemizde geri ödeme kapsamında olan tedavi seçeneklerine bakılacak olursa: Tedavi deneyimsiz, naif nonsirotik hastalar için genotip bakılmadan Glekaprevir/Pibrentasvir ya da Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 8 hafta, tedavi deneyimsiz, naif kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalar için Glekaprevir/Pibrentasvir 8

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

hafta ya da Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta verilmektedir. Tedavi deneyimsiz naif dekompanse sirotik hastalarda (Child-Pugh B veya C) genotip bakılarak; GT1a, Gt1b, GT 4, 5 ve 6 olan hastalara Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 12 hafta verilir.

Tedavi deneyimli hastalarda; daha önce NS5 A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, nonsirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 haftadır.

Daha önce NS5A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 haftadır. Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan, nonsirotik veya kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Sağlık Bakanlığınca hasta bazında verilen ilaç kullanım onayı ile mümkün olacak şekilde Glekaprevir/Pibrentasvir+Ribavirin veya Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 16 haftadır.

Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan dekompanse sirotik Genotip la,lb, 4, 5, 6 hastalarda Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

Tedavi öncesinde ve sırasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri için verilen eş zamanlı ilaçların etkinliği ve toksisitesi izlenmelidir. Reçetesiz ilaçlar, narkotik ilaçlar ve keyif verici ilaçlar da dahil olmak üzere hastanın aldığı tüm ilaçların gözden geçirilmesi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Erişim tarihi 10.01.2024
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.
3. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. <https://www.aasld.org/practice-guidelines/hepatitis-c>. Erişim tarihi 10.01.2024
4. Bilgehan A, Gürbüz Y, Çetinkaya RA, et al. [Management of chronic hepatitis C virus infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update]. Klimik Derg. 2023;36 (Özel Sayı):43-75.
5. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/04/20220421-16.htm>. Erişim tarihi 10.01.2024



İmmünosupresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi

Dr. Ahmet ŞAHİN

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu global bir sağlık sorunu olup kronik hepatit, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomun ülkemizde başlıca sebepleri arasındadır. Tüm dünyada yaklaşık 296 milyon kişinin kronik hepatit B hastası olduğu ve her yıl yaklaşık 1.5 milyon yeni infeksiyon vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Ülkemiz hepatit B seroprevalansı orta endemik bir bölgededir. TURHEP çalışmasında ülkemizde HbsAg pozitifliği %4, anti Hbc Ig total pozitifliği ise %30.6 saptanmıştır (2).

HBV infeksiyonunun akut alevlenmesi veya reaktivasyonu immünosupresif tedavi alan romatoloji hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Reaktivasyon spontan meydana gelebildiği gibi terapötik ajanların konak immün sistemini olumsuz etkilemesi sonrası da meydana gelebilmektedir (3). Solid ve hematolojik malignite tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapiler, steroid tedavisi, monoklonal antikor tedavisi ve daha birçok immünosupresif ajan reaktivasyon için potansiyel risk faktörleridir (4). Çalışmalar immünosupresif tedavi ihtiyacı olan hastalarda HBV infeksiyonu taramasının reaktivasyon riskini azalttığını göstermiştir (5, 6).

HBVr immünosupresif tedavi alan kronik hepatit B' li veya geçirilmiş HBV infeksiyonu olan kişilerde morbidite ve mortalitenin hala önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Hastaların risk durumlarına göre preempitif yaklaşım veya antiviral profilaksi gibi çeşitli seçeneklerle önlenabilir bir durumdur (7, 8).

HBVr riski hastaların HBV serolojisi (HbsAg ve/veya anti-Hbc IgG pozitifliği) ve kullanılan immünosupresif ajan türüne bağlı olarak risk sınıflamasına göre üç gruba ayrılmıştır. Bunlar yüksek risk (>%10), orta risk (%1-10) ve düşük risktir (<%1). Rehberler arasında bir takım farklılıklar olmakla birlikte hastaların serolojilerine göre hepsinde orta-yüksek riskli hastalara profilaksi başlanması önerilmektedir (4, 9-11). Ülkemizdeki bazı çalışmalarda HBVr önleyici profilaksi alan hastaların çoğunluğu orta riskli grupta olup sırası ile %75.3 ve %49 (12, 13).

Profilakside kullanılan entekavir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF)' in etkin ve güvenle kullanılan ilaçlardır (14). Ancak ilaç etkileşimi, osteoporoz ve renal disfonksiyon gibi faktörler antiviral ilaç seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörlerdir (15, 16). Bir meta-analiz çalışmada bu antivirallerden herhangi birini başlanmanın reaktivasyonu engellediği gösterilmiştir (17).

Antiviral profilaksinin immünosupresif tedaviden 1-3 hafta önce veya en azından eş zamanlı başlanması önerilmektedir (4, 9, 18). Romatoid artrit hastalarının dahil edildiği 2334 hastadan oluşan bir çalışmada 123 hasta HbsAg pozitif / yüksek riskli hasta antiviral profilaksi almadan izlenmiş hastaların 30' unda (%24.4) reaktivasyon görülmüştür (19). Multicenter, retrospektif bir çalışmada orta riskli hasta grubunda başlanan profilaksi sonrasında reaktivasyon saptanmamıştır (20). Prospektif başka bir çalışmada 234 yüksek riskli hastada üç reaktivasyon vakası görülmüştür (21). HbsAg pozitif hastaların dahil edildiği Lee (22) ve arkadaşlarının çalışmasında HBVr %12.3 , Urata (23) ve arkadaşlarının HBsAg negatif/anti-Hbc-pozitif hastaların olduğu çalışmada %5 oranındadır. Literatürdeki çalışmalar da göstermektedir ki özellikle yüksek riskli grupta HBVr açısından sıkı takip gerekmektedir.

Sonuç olarak mevcut veriler TNF- α inhibitörü ve diğer biyolojik immünosupresif ajanların giderek daha sık kullanılması nedeni ile hastaların tedavi öncesi hepatit taramalarının eksiksiz yapılması, sonrasında da düzenli takiplerin yapılması gerektiğini göstermiştir.



KAYNAKLAR

1. Sono S, Sae-Chan J, Kaewdech A, Chamroonkul N, Sripongpun P. HBV seroprevalence and liver fibrosis status among population born before national immunization in Southern Thailand: Findings from a health check-up program. *PLoS One*. 2022;17(6):e0270458. Epub 20220624. doi: 10.1371/journal.pone.0270458. PubMed PMID: 35749545; PubMed Central PMCID: PMC9231792.
2. 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(11):1020-6. Epub 20150708. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028. PubMed PMID: 26163105.
3. Wu T, Li J, Shao L, Xin J, Jiang L, Zhou Q, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Gut*. 2018;67(12):2181-91. Epub 20170919. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314641. PubMed PMID: 28928275.
4. Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, Çelik İ, Tülek N, Tütüncü E, et al. Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2023;36.
5. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Risk stratification and clinical course of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients with resolved infection: final report of a multicenter prospective observational study at Japanese Red Cross Hospital. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):255. doi: 10.1186/s13075-019-2053-1.
6. Mahroum N, Watad A, Tiosano S, Hejly A, Mahagna H, Waknin R, et al. Chronic hepatitis B viral infection among RA patients-a cross-sectional control study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1237-41. Epub 20190208. doi: 10.1007/s10067-019-04448-x. PubMed PMID: 30734214.
7. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy: a Case Series and Appraisal of Society Guidelines. *J Gen Intern Med*. 2023;38(2):490-501. Epub 20220922. doi: 10.1007/s11606-022-07806-9. PubMed PMID: 36138278; PubMed Central PMCID: PMC9905451.
8. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal A, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(3):259-69. doi: 10.5152/tjg.2018.18263. PubMed PMID: 29755010; PubMed Central PMCID: PMC6284666.
9. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1031-48. Epub 20210824. doi: 10.1007/s12072-021-10239-x. PubMed PMID: 34427860; PubMed Central PMCID: PMC8382940.
10. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99. doi: 10.1002/hep.29800. PubMed PMID: 29405329; PubMed Central PMCID: PMC5975958.
11. Derneği TKA, Derneği VHS. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.
12. Ceylan M, TURKEN M, Singil S, Pelin A, Şükran K. İmmünespresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Riskinin Değerlendirilmesi. *İzmir Tıp Fakültesi Dergisi*.1(3):112-6.
13. ŞAHİN A, ASLAN S. Evaluation of HBV Reactivation and Antiviral Prophylaxis in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Journal of Contemporary Medicine*. 2023;13(5):809-13.



14. Jeong S, Shin HP, Kim HI. Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Intervirology*. 2022;65(2):94-103. Epub 20211103. doi: 10.1159/000519440. PubMed PMID: 34731856; PubMed Central PMCID: PMC9153351.
15. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2020;25(1):21-32. doi: 10.3851/imp3346. PubMed PMID: 32077867.
16. Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate or Entecavir Monotherapy: A Matched Case-Cohort Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(10):873-7. doi: 10.1097/mcg.0000000000000325. PubMed PMID: 25856383.
17. Su J, Long L, Zou K. Antiviral prophylaxis for preventing reactivation of hepatitis B virus in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3201-14. Epub 20180410. doi: 10.1007/s10067-018-4096-0. PubMed PMID: 29637482.
18. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. Epub 20170418. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. PubMed PMID: 28427875.
19. Chen M-H, Chen M-H, Liu C-Y, Tsai C-Y, Huang D-F, Lin H-Y, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;215(4):566-73. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
20. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):738-43. doi: 10.1002/acr.22786. PubMed PMID: 26555747.
21. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):893-900. Epub 20160705. PubMed PMID: 27383049.
22. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527-31. doi: 10.1111/1756-185x.12154. PubMed PMID: 24164839.
23. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16-23. Epub 20100729. doi: 10.1007/s10165-010-0337-z. PubMed PMID: 20668905.



Hepatit B Virus İnfeksiyonunda Klinik Özellikler

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu karaciğeri etkileyerek akut ve kronik hastalık tablosuna yol açan önemli bir klinik durumdur. HBV bulaşı; doğum veya sonrasında anneden bebeğe, infekte olan birinden cinsel ilişki yoluyla partnerine, güvenli olmayan enjeksiyonlar veya kesici-delici alet yaralanmalarıyla olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre 296 milyon kişide kronik HBV infeksiyonu olduğu, 820.000 kişinin siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle hayatını kaybettiği raporlanmıştır (1).

HBV infeksiyonundan sonra semptomatik veya asemptomatik hepatit gelişebilir. İnfeksiyonun elimine edilmesi yaş ve bireyin bağışıklık yanıtıyla ilişkiliyken, immunsupresif olmayan yetişkinlerin çoğunda HBV infeksiyonu kendini sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte çocukluk çağında HBV infeksiyonu edinilmesi durumunda ya da immunsupresif durum varlığında persistan ya da kronik infeksiyon gelişmesi daha olasıdır. HBV'nin başarıyla elimine edilmesinin immunolojik belirleyicileri tam olarak aydınlatılmamıştır (2).

Akut hepatit B (AHB), HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişen, asemptomatik infeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır. AHB'de vücudun verdiği immun yanıt iyi ve yeterliyse iyileşme görülürken, yetersiz yanıtta kronikleşme olmaktadır. Şiddetli ve kontrolsüz immun yanıtta infeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır (3). AHB tanılı hastaların büyük kısmı ikter olmadan ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (4). AHB tanısında; aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri en az 10 kat yükselmektedir. Bu yükselme prodromal dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlar ve 3-10 gün içinde pik yapar. Hepatoselüler hasarın şiddetine ve kolestazın derecesine bağlı olarak bilirubin düzeylerinde de yükselmeler saptanır. Protrombin zamanında uzama karaciğer hasarına veya kolestaza bağlı olarak görülebilir. HBsAg ve anti-HBcIgM pozitifliği AHB tanısını destekler. HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde veya kısa bir süre sonra pozitifleşir ve HBsAg'den önce kaybolarak yerini anti-HBe'ye bırakır (5). AHB'de akut karaciğer yetmezliği, sarılık başladıktan sonraki 26 haftaya kadarki süre içerisinde gelişen ve koagülopatiyi (INR>1.5) birlikte hepatik ensefalopatinin olduğu bir klinik tablodur. Sarılıktan sonraki ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati kliniği, fulminan (akut) karaciğer yetmezliği, 8-26 hafta arasında gelişirse subfulminan (subakut) karaciğer yetmezliği olarak adlandırılır. Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde, multidisipliner bir yaklaşımla izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevk edilmelidir. Karaciğer transplantasyonu yapılamayan olgularda mortalite yüksektir (6).

Altı aydan uzun süredir HBsAg varlığı, kronik HBV infeksiyonunun varlığını gösterir (5). HBV infeksiyonunun doğal seyrinin bilinmesi, tedavi gerekliliği olan hastaların özelliklerinin kavranması bakımından önemlidir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver=EASL), HBV infeksiyonunun doğal seyrini 5 faza ayırmaktadır:

Faz 1 (HBeAg(+) kronik enfeksiyon fazı): Önceki terminolojide immun toleran faz olarak adlandırılan bu fazda HBV antijenlerine karşı yeterli immun yanıt olmadığı için hepatosit hasarının olmadığı kabul edilir. ALT normaldir, virüs kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı için HBV DNA çok yüksektir.



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Faz 2 (HBeAg (+) kronik hepatit fazı): Önceki terminolojide immun klirens faz olarak da bilinen bu fazda infeksiyonun seyri ilerledikçe ve immun sistem olgunlaştıkça, HBV antijenlerine immun yanıt oluşmaya başlar. Artık hepatosit hasarı başladığı için ALT yükselir. Enfekte hücre kitlesi azaldığı ve interferonlar gibi sitokinler HBV replikasyonunu baskıladığı için giderek HBV DNA düzeyi düşer.

Faz 3 (HBeAg (-) kronik enfeksiyon fazı): Önceki terminolojide inaktif HBsAg taşıyıcılığı olarak da bilinen bu fazda immun klirens fazın sonunda immun sistem HBV'yi baskılar ve HBV DNA iyice düşer, azalan HBV antijen ekspresyonuyla beraber immun yanıt zayıflar ve ALT normal, HBV DNA düşük bir faza girilir. İmmun klirens dönemi uzun ve şiddetli seyrederse, inaktif faza girildiğinde ciddi bir karaciğer hasarı sonucu siroz gelişebilir.

Faz 4 (HBeAg (-) kronik hepatit fazı): İnaktif döneme girdikten sonra muhtemelen HBV'nin antijenik yapısındaki değişmelerle ilişkili olabilecek bir replikasyon artışı ve bunu takiben oluşan immun yanıtla bir ALT yükselmesi görülebilir. Karaciğerde yeniden hücre harabiyeti ve inflamasyon ortaya çıkar. Bu dönem zaman zaman baskılanma, zaman zaman alevlenmelerle seyredebilir.

Faz 5 (HBsAg (-) negatif faz): Serum HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile birlikte saptanamayan düzeyde veya saptanamayan anti-HBs ile karakterizedir. Bu faz aynı zamanda okkült (gizli) HBV infeksiyonu olarak da adlandırılır. ALT düzeyinin normal olması ve genellikle saptanamayan HBV DNA, diğer önemli laboratuvar parametreleridir. Ancak karaciğerde HBV DNA cccDNA şeklinde saptanabilir. HBsAg kaybindan önce siroz gelişmişse hastaların HSK riski açısından izlemine devam edilmelidir. İmmüsupresyon, bu hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir (7).

HBV infeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, ailede HCC ve siroz öyküsü ile ekstrahepatik bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. Serum HBV DNA, serum ALT ve karaciğer hastalığının düzeyi bu kararın alınmasında en önemli kriterlerdir. Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde onaylanmış tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analoglarıdır (adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamid). Nükleotid analogları HBV'nin ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Buna göre lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahip iken, entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahiptir. Bu amaçla KBH tedavisinde NA seçilirken öncelikle yüksek direnç bariyerine sahip olan entekavir ve tenofovir ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiştir (8).

HBV infeksiyonu, karaciğer hastalıklarının yanı sıra önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen geniş bir ekstrahepatik tutulum yelpazesine sahiptir. Ekstrahepatik tutulumların büyük çoğunluğu viral antijen ve immun kompleks birikimiyle ilişkilidir. Bu immun kompleksler deri, böbrek, küçük/orta boydaki arterlerde depolanarak önemli fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir (9).

Kaynaklar

- 1-WHO. "Hepatitis B" [Internet]. [accessed July 18, 2023]. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>).
- 2- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-1129.
- 3- Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. Klimik Derg 2014;27(Suppl 1): 2-18.
- 4- Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. Clin Liver Dis 2021;25:711-724.
- 5- Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. *Klimik Derg* 2023; 36(Suppl. 1): 1-22.

6- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2023.

7- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–98.

8-Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2017; 21(3): 183-207.

9- Virlogeux V, Trépo C. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B infection. *Current Hepatology Reports* 2018; 17: 156-165.



Hepatit C Virüsü, Korunma

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Küresel olarak, tahminen 58 milyon kişide kronik hepatit C virüs enfeksiyonu vardır. Yılda yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan tahmini 3,2 milyon ergen ve çocuk bulunmaktadır. DSÖ, 2019 yılında çoğu siroz ve hepatoselüler karsinom (birincil karaciğer kanseri) olmak üzere yaklaşık 290.000 kişinin hepatit C nedeniyle hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir. (1) Doğrudan etkili antiviral ilaçlar (DAA'lar) hepatit C enfeksiyonu olan kişilerin %95'inden fazlasını tedavi edebilmektedir, ancak tanı ve tedaviye erişim düşüktür. (1)

Hepatit C virüsü genellikle enfekte bir kişinin kanıyla temas sonrası bulaşır. HCV'nin bulaşması için sadece küçük bir miktar kan yeterlidir. Bulaş yolları;

- Hepatit C ile enfekte kan veya kan ürünleri transfüzyonu: 1990'dan önce hepatit C, kan ve kan ürünlerinde test edilmeyordu. Bu tarihten önce transfüzyon yapılmış kişilerde hepatit C riski mevcuttur.
- Hepatit C pozitif organ nakli
- Damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları: Özellikle enjektörlerin ortak kullanılması son dönemde hepatit C yayılmasının önemli nedenlerindedir.
- Hemodiyaliz hastaları
- Hepatit C'li hastaya kullanılmış iğne batması: Sağlık çalışanlarında görülebilir.
- Yeterli sterilize edilmemiş aletlerle dövme, sünnet yapılması
- Cinsel yolla bulaş
- Üzerinde kan olan diş fırçası, traş malzemeleri paylaşımı
- Hepatit C'li gebeden bebeğine nadiren bulaş olabilmektedir.

ECDC'nin 2020 yılında yayınladığı raporda en yüksek bulaş damar içi uyuşturucu kullananlardadır. Daha sonra sırasıyla erkeklerle seks yapan erkekler, heteroseksüel bulaş ve nazokomiyal bulaş gelmektedir. (2)

Hepatit C hapşırma, öksürme, el sıkışmak, sarılma, öpüşmek, yemek kaplarını veya bardaklarını paylaşmak, havuzda yüzmek, umumi tuvaletleri kullanmak ve kapı tokmaklarına dokunmak ile bulaşmaz.

Hepatit C den korunmada geliştirilen güvenli bir aşı yoktur. Hepatit C'ye karşı aşılardan geliştirilmesi, HCV'nin kapsamlı viral heterojenliği nedeniyle engellenmektedir. Hepatit C IG, hepatit C'nin önlenmesinde etkili değildir. HCV enfeksiyonu insidansını azaltmanın anahtarı, kontamine kana maruz kalmayı azaltmaktır. (3)

HCV enfeksiyonundan korunmak için temel strateji bulaşma yollarından kaçınmaktır. Enjeksiyonların güvenli ve uygun kullanımı, kesici-delici atıkların güvenli bir şekilde taşınması ve imha edilmesi, damar içi madde kullanan kişilere kapsamlı zarar azaltma hizmetlerinin (ücretsiz enjektör dağıtımı gibi) sağlanması, kan ve kan ürünü vericilerinin HCV açısından taranması (bu kişiler ayrıca HBV, HIV ve sifilis açısından da taranmalıdır), sağlık personelinin eğitimi, cinsel ilişki sırasında kan maruziyetinin önlenmesi alınması gereken önlemler arasındadır.

Yakın zamanda edinilmiş HCV enfeksiyonu olan, daha önce tedavi almamış veya almış tüm hastalara gecikmeden

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

tedavi önerilmelidir. Hastaya antiviral tedavi başlanmadıysa spontan viral temizlenme ve kronikleşme açısından izlemi sürdürülmelidir. Tedavi kararı verilen, ancak gereksiz tedaviden kaçınmak ve spontan temizlenmeyi görmek için beklemek isteyen hastalarda teması takip eden 12. haftada (veya infeksiyon tarihi bilinmiyorsa tanıyı takiben 12. haftada) HCV RNA testi yapılmalıdır. İnfeksiyon sonrasında tam bir bağışıklık yoktur. (4)

18 yaş ve üzerindeki tüm erişkinler (ömür boyu en az bir kez) ve gebeler (her gebelikte) taranmalıdır. Yaş ve yaşanan bölgedeki prevalanstan bağımsız, HCV RNA pozitifliği dikkate alınarak HCV infeksiyonu prevalansının $< \% 0,1$ olduğu bölgeler hariç, risk faktörleri veya temas öyküsü olan kişilerde tek seferlik HCV taraması önerileri : HIV ile yaşayan bireyler, eskiden damar içi madde kullanmış ve ortak iğne, şırınga veya diğer uyuşturucu hazırlama ekipmanlarını kullanmış kişiler, sürekli anormal ALT düzeyleri olanlar, daha önce hemodiyalize girmiş kişiler, 1987'den önce üretilmiş pıhtılaştırma faktörü konsantreleri almış olanlar, Temmuz 1996'den (Türkiye için) önce kan veya kan ürünü transfüzyonu ya da organ nakli yapılmış kişiler, HCV pozitif donörden kan veya kan ürünü transfüzyonu ya da organ nakli yapılmış kişiler, HCV pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları, HCV ile infekte anneden doğan bebekler.(5)

Halen damar içi madde kullanan ve ortak iğne, şırınga veya diğer uyuşturucu hazırlama ekipmanlarını kullanan kişiler ve hemodiyaliz hastaları rutin olarak periyodik şekilde taranmalıdır. (5)

KAYNAKLAR

1. Hepatitis C. Key facts. [Internet]. World Health Organisation. (Erişim 24.12.2023).<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022.
3. Stuart C. Ray and David L. Thomas. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1904-27.
4. Aygen B, et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. Klimik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 43-75.
5. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020 Apr 10;69(2):1-17. doi: 10.15585/mmwr.rr6902a1. PMID: 32271723; PMCID: PMC7147910.



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

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Kronik Hepatit B enfeksiyonu

Hepatit B virüsü (HBV) ile persistan enfeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır. Kronik hepatit B enfeksiyonu 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 enfeksiyonunda 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 kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalara, KC biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya Fibrozu ≥ 2 olan hastalara önerilmektedir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri de tedavi kararı almakta kullanılabilirler. 2023 yılında yayınlanmış olan **Çin HBV korunma ve tedavi rehberinde 2030 yılına dek** viral hepatitlerin eliminasyonunun sağlanması hedefine erişilmesini hızlandırmak için HBV tedavisi endikasyonu genişletilmiştir. ALT eşik değerinin düşürülme nedeni olarak antiviral tedavinin yaygınlaştırılıp tedavi kapsayıcılığının genişletilmesi, KC'deki inflamasyonun azaltılması, fibrozis ve siroza gidişin azaltılması, HSK ve KC ilişkili ölümlerin azaltılması olduğu bildirilmiştir.

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 antiHBe-IgG* (+) hastalar ve kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar da tedavinin acilen başlanması önerilmektedir.



Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

Oral yolla kullanılabilmesi, hızlı ve kalıcı etki göstermeli, genetik bariyerinin yüksek olması, farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilmesi, 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. Besifovir, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olmasına karşın henüz uluslararası rehberlerde ilk seçenek tedaviler arasında yer almamakta ve ülkemizde bulunmamaktadır.

Tedavi Gerekmeyen Hastalarda İzlem

-İmmüntoleran Hastalar (HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu)

*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 enfeksiyonu)

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 enfeksiyonu 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 yanıtızsızlık: Nükleoz(t)id tedavisinin 12. hf, HBV DNA düzeyinde $< 1 \log \text{ IU/ml}$ azalma olmasıdır.

Kısmi virolojik yanıt: Nükleoz(t)id tedavisinin 24.hf HBVDNA $> 1 \log \text{ IU/ml}$ 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 KVV: Tedavi sonlandıktan en az 12 ay sonra HBVDNA $<2000 \text{ IU/mL}$ olmasıdır

Tedavinin Nihai Hedefleri

Primer hedef kalıcı HBV DNA negatifliğini elde etmektir. 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. NA ile antiviral tedavinin sonlandırılmasında kullanılacak tanımlanmış biyobelirteçler HBsAg kantitasyonu, HBV DNA ve yeni tanımlanan HBcrAg'dir. HBeAg negatif hastalarda HBsAg <100IU/mL ise tedavinin kesilmesi denenebilir. HBcrAg için kesinleşmiş bir kantitatif değer yoktur. Siroz olmayan HBeAg negatif hastalarda HBVDNA negatifleşmesi sağlandıktan sonra en az 3 yıl daha tedaviye devam edip HBVDNA negatifliği devam ediyorsa tedavinin kesilmesi denenebilir ancak hastalar hepatik alevlenme açısından yakından takip edilmelidir, takip edilemeyecek 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 enfeksiyonu öyküsü olan(anti-HBc pozitif) donörden KC alırsa HBV enfeksiyonu gelişme riskini önlemek için NA ile antiviral profilaksi almalıdır.

HIV ile koinfekte hastalarda tedavi

HIV/HBV koinfekte hastalarda HBV enfeksiyonunun 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 başladığı ilk aylarda hepatik dekompanzasyon açısından yakın takip edilmelidirler.

HCV ile koinfekte hastalarda tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu 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 enfeksiyonunda reaktivasyon gelişebilir bu nedenle HBV enfeksiyonu 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 enfeksiyonu gelişimi açısından yakın izlenmelidir.

Gelecekte HBV enfeksiyonu tedavisi

Gelecek için Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda tedavi hedeflerimiz değişmektedir. HBV tedavisindeki esas

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

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 immün yanıtı düzenleyecek immünmodülatör 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. Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. Klimik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 1-22.
3. Koffasa A, Petersenb J, Kennedyc PT. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients. Antiviral Research.2020; 177 Doi: 104783
4. 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>
5. 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.
6. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization 2015. ISBN 978 92 4 154905 9.
7. Founq S, Choi HSJ, Gehring A, Janssen HLA. Getting to HBV cure: The promising paths forward.Hepatology 2022(76):233-50.
8. You H, Wang FS, Li T et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (Version 2022). Infectious Diseases & Immunity 2023;3(4):145-162.



Hepatit C Tanısında Serolojik ve Moleküler Yöntemlerin Yeri

Doç. Dr. Tuba DAMAR-ÇAKIRCA

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şanlıurfa

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında viral hepatitler, bir halk sağlığı tehdidi olarak tanımlanmış olup 2030 yılına kadar Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu insidansında %90 azalma, hastalığa bağlı mortalitede %65 azalma sağlanması önerilmiştir. HCV tanı ve tedavi kaskadına bakıldığında dünya genelinde yaşayan HCV ile enfekte hastaların %21'inin tanı aldığı, %13'ünün tedavi edildiği saptanmıştır. Tedavi başarısı %100'e yakın olan ve aşısı olmayan bu enfeksiyonun eliminasyonu ancak tanı almamış hastaların tanınması ile mümkün olabilecektir.

Hepatit C tanısında serolojik testler ve moleküler testler kullanılmaktadır. Genotip ve direnç testleri ileri testler olup tanı veya hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılmamaktadır; tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir.

Anti-HCV Testi: HCV tanısında başlangıç tarama testidir. Plazmada veya serumda HCV'ye karşı oluşan antikorların saptanması esasına dayanır. Enzim immünoassay (EIA), kemilüminesans immünoassay (CIA) ve elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) kullanılan başlıca yöntemlerdir. En sık kullanılan EIA testi, referans standart olarak kabul edilmektedir. Birinci kuşak EIA testleri pencere döneminin uzunluğu nedeniyle yerini artık ikinci ve üçüncü kuşak EIA testlerine bırakmıştır. Test esası rekombinan HCV antijenlerine karşı antikor ölçümüne dayanır. Genellikle HCV'nin kısmen daha az değişken olan en az 3 farklı bölgesine karşı antikor ölçümü yapılır. Genotip değişikliklerinden çok az etkilenir. 3. Kuşak EIA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü %99'un üzerindedir. Bununla birlikte bazı durumlarda yalancı pozitiflik veya yalancı negatiflik görülebilmektedir. Anti-HCV testinin yalancı pozitif saptandığı durumlar; diğer viral enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon veya SLE ve Romatoid Artrit gibi otoimmün hastalıkların varlığıdır. Anti-HCV testinin yalancı negatif saptandığı durumlar ise; enfeksiyonun akut alındığı ve henüz yeterli antikor yanıtının oluşmadığı pencere dönemi ile, organ transplant alıcıları, HIV ve kronik böbrek yetmezliği gibi immunsupresif durumlardır. Bu testler sadece tarama testi olup akut-kronik enfeksiyon ayrımı yaptıramadığı gibi, kendiliğinden iyileşen veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş eski enfeksiyon ayrımı da yaptıramamaktadır. Anti-HCV test pozitif saptanan hastalarda aktif enfeksiyon varlığı mutlaka ileri bir yöntem ile araştırılmalıdır. Anti-HCV hastalığa karşı bağışıklığı değil, virüs ile karşılaşmayı gösterir. HCV ile enfekte olan hastalarda, spontan klirens gelişse veya başarılı tedavi olsalar bile ömür boyu pozitif kalır.

Nükleik Asit Testleri: HCV enfeksiyonunun tanısı için en duyarlı ve altın standart yöntemdir. HCV-RNA; aktif enfeksiyon varlığını kanıtlamak, tedavi öncesi hastanın bazal viral yükünü belirlemek, hastanın tedavi altında iken tedaviye yanıtını gözlemek ve tedavi tamamlandıktan sonra kalıcı virolojik yanıt gelişimini takip etmek için kullanılmaktadır. HCV-RNA düzeyi hastalık şiddeti veya hepatosellüler kanser gelişim riski ile ilişkili değildir.

HCV-RNA kantitatif veya kalitatif olarak test edilebilir. Kantitatif testlerin ölçebildiği alt sınırın ≤ 15 İÜ/ml olması önerilmekte olup, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon gibi farklı yöntemlerle ölçüm yapılmaktadır. Kantitatif testler ise daha çok düşük ve orta gelirli ülkelerde kullanımı önerilmekte olan, sonucun sadece pozitif veya negatif olarak verildiği testlerdir.

HCV Kor antijen Testi: Hepatit C virüsünün yapısal core proteininin tespitine dayanan immünolojik testlerdir. Sonuç pozitif ve negatif olarak bildirilir. DSÖ tarafından kaynakları sınırlı olan bölgelerde, nükleik asit testlerinin yerine kullanılması önerilmiştir. Nükleik asit testlerine göre özgüllüğü ve duyarlılığı daha düşük olup, akut enfeksiyonda HCV-RNA dan günler sonra pozitifleşir.

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Hızlı Testler: Hasta başı yapılabilen ve 20-30 dk içerisinde sonuç veren testlerdir. Sonuçlar pozitif veya negatif olarak okunur. Hızlı testlerin hızlı antikor testleri, hızlı nükleik asit testleri ve hızlı antijen testleri mevcut olup, hızlı antikor testlerinden OraQuick FDA tarafından onaylanmıştır.

RIBA (The Recombinant ImmunoBlot Assay): Eskiden Anti-HCV doğrulama testi olarak kullanılmaktaydı. Bununla birlikte aktif enfeksiyonu göstermek için tek başına yeterli olmaması ve bir nükleik asit testi ile doğrulanması gerekliliği artık bu testi kullanım dışı bırakmıştır. DSÖ 2013 yılından beri, HCV tanı kaskadında RIBA doğrulama testini önermemektedir.

HCV Refleks Test Uygulaması: Akılcı laboratuvar uygulamaları kapsamında reflex test uygulaması HCV tanı testlerinin geleceği olarak görülmektedir. Bu uygulama ile, hasta ile hekimin ilk karşılaşması sonrasında tek seferde yapılan tetkiklerle son taniya ulaşılmaya amaçlanmaktadır. Hekim tarafından istemi yapılan ilk test sonucu elde edildikten sonra son taniya yardımcı olabilecek ilave testlerin laboratuvar tarafından yapılmasının sağlanması ya da ilk test sonucu negatif olduğu durumda, gereksiz ek test yapılmasının önlenmesi esasına dayanmaktadır.

- **Refleks Test:** Hasta numunesindeki ilk sonuçlara göre belli algoritmalar kapsamında yeni test(ler)in otomatik olarak eklenmesi işlemi refleks test uygulamasıdır. Refleks test, ilgili kurum/kuruluş yönetiminin bilgisi dâhilinde uygulanır.
- **Reflektif Test:** Hasta numunesindeki sonuçlara göre, hastanın diğer klinik ve laboratuvar bilgileri de değerlendirilerek, klinisyenin bilgisi dâhilinde, aynı hasta numunesinde yeni testlerin çalışılması işlemi reflektif test uygulamasıdır.

HCV Genotip Testi: Hindistan'da tanımlanan son genotip ile birlikte güncel olarak 8 HCV genotipi ve 86 subtipi bulunmaktadır. Genotip testi HCV genomunun farklı bölgelerinin sekans analizi metodu ile çalışılır. Tedavide pangenotipik direkt etkili antivirallerin kullanımı ile tedavi öncesi genotip tayinine gerek yoktur. Bununla birlikte kalıcı virolojik yanıt elde edilemeyen hastalarda yeniden tedavi öncesinde ve sirotik hastalarda tedavi yanıtını öngörmek için genotip ve subtip tayini yapılması önerilmektedir.

HCV Direnç Testi: Tedavi naif hastalarda tedavi öncesinde direnç testi yapılması önerilmemektedir. Tedavi deneyimli hastalarda tedavi seçeneği ve süresinin belirlenmesi için direnç testi yapılmalıdır. Bununla beraber ülkemizde kullanımda olmayan grazoprevir/elbasvir tedavisi planlanan Genotip 1a hastalarında bazal direnç mutasyonlarının araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2012 Jul;55 Suppl 1:S43-8. doi: 10.1093/cid/cis368. PMID: 22715213.
2. Bilgehan A, Gürbüz Y, Çetinkaya RA, et al. [Management of chronic hepatitis C virus infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update]. Klimik Derg. 2023;36(Özel Sayı):43-75.
3. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023 May 25:ciad319.
4. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. J Int AIDS Soc. 2018 Apr;21 Suppl 2(Suppl 2):e25058. doi: 10.1002/jia2.25058



Akılcı Antiviral Kullanımının Önemi

Doç. Dr. Tuba DAMAR-ÇAKIRCA

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şanlıurfa

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) terimi ilk olarak 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kullanılmış olup; kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre, uygun ilaca, uygun süre doz-yol, en düşük maliyetle ve kolayca ulaşabilmeleri olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlerden bir veya daha fazlasının sağlanamaması durumu ise akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak tanımlanır. AOİK; hastaların tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine, hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına, karşıt olay görülme sıklığının artmasına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir. DSÖ ilaçların %50'sinden fazlasının uygun olmayan şekilde kullanıldığını tahmin etmektedir. Ek olarak, hastaların yarısı ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır. AOİK sadece ülkemizde değil tüm dünyada halk sağlığını etkileyen ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. Nitekim DSÖ, antibiyotik direncini, insan sağlığı için önemli üç tehditten biri olarak tanımlamaktadır.

AİK'nın amacı, tedavi maliyetini azaltarak ve bilinçsiz ilaç kullanımını önleyerek sağlık hizmet kalitesini artırmaktır. Ülkemizde bu amaçla, 19 Mart 2012 tarihinde İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuş ve 2018-2022 yılları arasında uygulanmak üzere AİK ulusal eylem planı başlatılmıştır. Bu eylem planının primer hedefi gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek ve antibiyotik direncinin azaltılması olmuştur. AİK'nın basamakları tanının doğru konulması, prognozun belirlenmesi, tedavi amaçlarının saptanması, tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi, ilaç tedavisi gerekli ise doğru reçetenin yazılması ve hastanın takibidir.

Her ne kadar artan direnç sorunu nedeniyle akılcı ilaç kullanımı en çok antibiyotik grubu ilaçlarda gündeme gelse de, her ilacın akılcı kullanımı elzemdir. Viral hepatitlerde kullanılan antiviral ilaçların da akılcı kullanılması gerekmektedir. Bir hastaya antiviral tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekenler:

- Etkinlik: antiviraller için yüksek potens, yüksek genetik bariyer
- Güvenlilik: antiviraller için kemik, böbrek, lipit değişiklikleri, kardiovasküler, nörovasküler riskler
- Kontrendikasyonlar:
 - Gebede kullanılabilir mi?
 - İlacın kolay kullanılabilen formu var mı?
 - İlacın veriliş yolu uygun mu?
 - Maliyet ilacın hastaya günlük toplam maliyeti ne?
 - Tedavi etmemek toplumsal bir maliyet oluşturuyor mu?
 - Komplikasyon gelişmesi durumunda maliyet etkilenir mi?

Tedavi öncesi hasta antiviral tedavi başlanmasının hedefleri konusunda bilgilendirilmeli, tedavinin faydaları ve yan etkileri, hastanın tedaviye istekli olup olmaması, hastanın kontrollere düzenli gelmesinin önemi, ek hastalıklar ve komorbid durumlar irdelenmelidir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik ve emzirme mutlaka sorgulanmalıdır.

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



KAYNAKLAR:

- 1- Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, 25-29.12.1985
- 2- World Health Organization. Teacher's Guide to Good Prescribing; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.
- 3- Akılcı Tedavi Yönünden Rasyonel Farmakoterapi, Oğuz Kayaalp, 2012
- 4- <https://www.titck.gov.tr/haber/turkiye-akilci-ilac-kullanimi-bulteni>



HIV/HCV Koinfeksiyonu

Dr. Öğr. Üyesi Ayşin KILINÇ-TOKER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Olgu

22 yaş, kadın hasta, etyolojisi bilinmeyen tekrarlayan pnömoni atakları sonrası Hindistan'da 2011 yılında sol akciğer alt lob lobektomi yapılmış. 2015 yılında Hindistan'da HIV ve HCV pozitifliği saptanmış ancak herhangi bir tedavi almamış. HIV-RNA :41730 kop/ml CD4:118 hüç/mm³ saptanmış, bronkoskopi yapılmış. Lavajda ARB negatif saptanmış. 2019 yılında Türkiye'de dış merkeze ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı nedeniyle başvurmuş. HIV RNA:379000 kop/ml CD4:128 hüç/mm³, CD4/CD8:0,07. Toraks BT'de sol akciğer parankimi seçilemiyor, yaygın hava kistleri ve bronşiektazi alanları mevcut. Sol akciğer hacmi belirgin azalmış, sağ akciğerde yaygın kistik bronşiektazi alanları mevcut. Yamasal buzlu cam ve konsolidasyonlar izlenmiş. CMV? PCP? pnömonisi tanısı ile tedavi edilmiş. BCG aşısı olmayan hastanın PPD skarı 0 mm saptanmış. Elvitegravir/kobisistat/emtristabin/tenofovir disoproksil başlanmıştır. HCV RNA:3829234 kop/ml saptanmış. SpO₂: %84-95. Dış merkezde yapılan konsey ile hastaya akciğer nakli gerekliliğine karar verilmiş. Nakil yapabilecek bir merkeze yönlendirilmiş. Ancak hasta takipten çıkmış.

2023'de tarafımıza başvurdu. Aktif şikayeti yok, tedavi uyumu mevcut. HIV RNA <100 kop/ml CD4: %9, 185 hüç/mm³, CD4/CD8: 0,12 HCV RNA: 1917923 IU/ml, Genotip 1 b

Toraks bt'de kalp ve diğer mediastinal yapılar sola deplase izlenmekte, Trakea ve ana bronşlar açıktır. Mediastende patolojik boyutta lenf nodu izlenmedi. Sol akciğer alt lob izlenmedi (Opere). Sol akciğer üst lobda yaygın akciğer parankimini tamamen silen kistik bronşiektaziler izlenmektedir. Sağ akciğerde kompensatuar volüm artışı mevcuttur. Sağ akciğerde üst lobda daha yaygın akciğer alanlarında kistik bronşiektaziler ve yer yer buzlu cam alanları izlenmektedir.

Epidemiyoloji

HIV şu ana kadar dünya genelinde yaklaşık 40,4 milyon ölüme neden olmuştur. Bu, küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 verilerine göre, yılda 1,3 milyon kişi yeni HIV tanısı almış ve 630.000 kişi HIV ile ilişkili nedenlerden dolayı yaşamını yitirmiştir. Toplamda, HIV ile yaşayan kişi sayısı 39,0 milyon civarındadır ve bu kişilerin üçte ikisi Afrika Bölgesi'nde yaşamaktadır.

Dünya genelinde yaklaşık olarak 58 milyon kişinin kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon oluşmaktadır. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan yaklaşık 3,2 milyon çocuk ve genç bulunmaktadır. 2019 yılında çoğunlukla siroz ve hepatoselüler karsinom olmak üzere yaklaşık 290 000 kişi HCV enfeksiyonuna bağlı nedenlerle kaybedilmiştir.

Ortak bulaş yolları ile ilişkili olarak HIV ile enfekte bireylerde HCV enfeksiyonu prevalansı yüksektir. Avrupa genelinde, bu oranin ortalama %40 olduğu belirtilmiştir, ancak kentsel alanlarda bu oran %50 ila %90'a kadar yükselebilmektedir. Dünya genelinde bu oran %6 iken, ülkemizde %0.9 olarak kaydedilmiştir. HCV antikor prevalansı, HIV ile enfekte olan gruplar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Erkeklerle seks yapan erkeklerde (%7-8), hemofili hastalarında (%60-70) ve damar içi ilaç kullananlarda (%80-90) bu enfeksiyon oranları bildirilmiştir. Genotip 3 ve 4, HIV ile eş zamanlı enfekte olan bireylerde daha yaygındır. Son çalışmalarda, özellikle erkeklerle seks yapan erkeklerde genotip 4 enfeksiyonlarında artış olduğu bildirilmiştir.

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

HCV ve HIV Etkileşimi

Hepatit C virusu enfeksiyonunun, ART'ye yanıt ve immünolojik, virolojik veya HIV ile ilişkili klinik hastalığın ilerlemesi üzerinde etkisi çok azdır. Antiretroviral tedavi sonrasında kademeli olarak daha hızlı bir CD4+ T lenfosit hücre sayısı artışı beklenirken koinfekte olgularda bu anlamda bir yavaşlık söz konusu olabilir.

İnsan immün yetmezlik virusunun HCV üzerine etkisine bakıldığında ise, koinfeksiyona sahip olan olguların daha hızlı bir fibroz (2-5 kat) progresyonuna sahip olduğu görülmektedir. Siroz, dekompanzasyon, hepatoselüler karsinom ve karaciğer ile ilgili ölüm oranlarında artış izlenmektedir.

Tanı

Enzim immünoassay (EIA) testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, CD4+T lenfosit hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması nedeniyle %5 civarında yalancı negatiflik olabilir. Bu nedenle, HCV enfeksiyonu riski yüksek olan, aminotransferaz değerlerinde nedeni açıklanamayan yükseklik bulunan, anti-HCV negatif ve HIV ile infekte olgularda HCV RNA testi yapılmalıdır.

Akut HCV enfeksiyonundan şüphelenilen olgularda ise anti-HCV serokonversiyonu daha geç olabileceği için, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte yapılmalıdır. Cinsel aktivite gösteren HIV ile infekte bireylerde yıllık anti-HCV taraması önerilmektedir.

Hastaların Yönetimi

İnsan immün yetmezlik virusu/hepatit C virusu koinfekte olgularda doğrudan etkili antiviraller (DEA) kullanılmaktadır. Bu ilaçların tolere edilebilirliği HCV ile infekte hastalarda ve koinfekte hastalarda benzerdir. Hastalara ART'nin ve HCV tedavisinin, CD4+ T-hücresi sayısından bağımsız olarak birlikte başlanması önerilmektedir. İnsan immün yetmezlik virusu/hepatit C virusu koinfeksiyonunda, HCV tedavisine karar verilen olgularda, ART'ye başlanırken veya tedavi değiştirilirken, ilaç- ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Hepatit C virusu enfeksiyonu tedavisi için ART'ye ara verilmesi önerilmemektedir. Antiretroviral tedaviye önce başlanmış olup HIV RNA negatif ise DEA'lara başlanmadan önce tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. Antiretroviral tedavi değiştirildikten sonra 4-8. haftada HIV RNA kontrol edilmelidir. Olası ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için HCV enfeksiyonu tedavisi tamamlandıktan sonra değiştirilmiş ART'ye en az 2 hafta süreyle daha devam edilmesi önemlidir.

Sonuç olarak; HIV ile yaşayan bireyler HCV enfeksiyonu açısından taranmalıdır. HCV enfeksiyonu riski yüksek olan olgular, yıllık olarak ve HCV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde taranmalıdır. HCV/HIV koinfeksiyonu olan tüm olgulara, CD4+ T lenfosit hücre sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır. Koinfeksiyonu olan çoğu olgu için önerilen başlangıç ART rejimleri, olmayan olgular için önerilenlerle aynıdır. Ancak hem HIV hem de HCV enfeksiyonu tedavisi endike olduğunda, ilaç-ilaç etkileşimleri ve toksisiteler açısından dikkatli olunmalıdır. Olgular aynı zamanda HBV için taranmalı ve gerekirse aşılanmalıdır. HIV ile infekte bireylerde, HBV ve HCV ile koinfeksiyon karaciğer komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla koinfekte hastaların tedavi yönetiminde daha dikkatli olunmalıdır.



Hepatit Delta Virüsü

Dr. Muhammet BEKÇİBAŞI

Viroloji

Hepatit delta virüsü (HDV), yaklaşık 36 nm çapında, nükleokapsid içeren küçük bir RNA virüsüdür. İnsanları enfekte eden en küçük viral patojen olan HDV, bitki viroidlerine benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Kolmioviridae familyasının delta virüs cinsine aittir. HDV viryonu, yaklaşık 1700 nükleotidden oluşan tek sarmallı, dairesel bir RNA genomu içerir.

HDV, insanlarda çoğalması ve hastalığa neden olması için hepatit B virüsüne (HBV) ihtiyaç duyan defektif bir virüstür. Fakat HDV replikasyonu HBV'den bağımsızdır ve karaciğer rejenerasyonu sırasında HBV yokluğunda bile hücre bölünmesi yoluyla devam edebilmektedir. Bir yandan HBV ile sıkı ve zorunlu etkileşim, diğer yandan HBV yokluğunda varlığını sürdürme yeteneği, HDV enfeksiyonunu klirensini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, HDV RNA bir ribozim görevi görerek kendi kendine bölünebilir; enzimatik aktiviteye sahip herhangi bir proteini kodlamaz ve enfekte olmuş hücreden replikasyon için gerekli enzimleri ödünç alır. Bu, antiviraller için HDV'ye özgü hedeflerin tanımlanmasında ek bir zorluk oluşturur.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde, HBV taşıyıcılarında anti-HDV pozitifliğinin yaklaşık %4.5 (11-13 milyon) olduğu tahmin edilmektedir. HDV enfeksiyonu prevalansı, evrensel aşılama programının uygulanmasıyla birlikte, HBV'deki azalmaya paralel olarak küresel olarak azalmaktadır. Gençlerin HBV aşılması sonucu HDV'den korunması enfeksiyonun yaşa bağlı prevalansını yaşlı kişilere doğru kaydırmaktadır. Avrupa çapında HIV/HBV ile koenfekte kişiler, damar içi madde kullanan kişiler, göçmenler ve HBV ile enfekte ciddi hastalar arasında HDV oldukça yüksek bir prevalansa sahiptir.

Türkiye'de ise HDV prevalansı son on yılda artış eğilimindedir. 1998 yılında başlayan HBV aşılmasıyla, 2000 yılı öncesi %8.3 olan anti-HDV prevalansı, 2000-2009 yılları arasında %4.8 seviyelerine gerilemiştir. Ancak 2010 yılı sonrası yapılan çalışmalarda anti-HDV prevalansının %5.5'e yükseldiği görülmektedir.

HDV için sekiz genotip ve birçok alt genotip tanımlanmıştır. En yaygın olan Genotip 1, Türkiye, Avrupa ve Kuzey Amerika'da hakimdir. Genotip 2, genellikle Asya kıtasında görülür. Genotip 1, genotip 2 enfeksiyonlarına göre daha düşük remisyon oranına ve daha olumsuz sonuçlara sahiptir. Yalnızca Amazon havzasında bulunan genotip 3, fulminant HDV salgınlarıyla ilişkili olup daha ciddi hastalık tablosuna yol açmaktadır. Genotip 4 Tayvan ve Japonya'da, genotip 5-8 ise Batı ve Orta Afrika'da görülmektedir.

Patogenez

HDV enfeksiyonu, HBV'ye bağlı olduğundan, enfeksiyon iki yol ile gerçekleşir. Ko-enfeksiyon, hem HBV hem de HDV ile eş zamanlı enfeksiyonunu ifade eder. Vakaların çoğunda, HBV ve HDV ko-enfeksiyonu kendi kendini sınırlar ve bağışıklığı yeterli yetişkinlerde >%95'e varan spontan klirens oranlarıyla akut HBV monoenfeksiyonuna benzer şekilde ilerler. Ancak HBV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında HBV-HDV ko-enfeksiyonunda fulminan hepatit riski daha yüksektir. HDV süperenfeksiyonu, halihazırda kronik olarak enfekte olmuş bir HBV taşıyıcısında gelişen HDV enfeksiyonunu tanımlar. HDV süperenfeksiyonu, vakaların %80'inden fazlasında kronikleşen ciddi akut hepatite tablosuna neden olur.

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

Kronik delta hepatiti, siroz ve hepatoselüler karsinomaya hızlı ilerlemesi nedeniyle viral hepatitlerin en ciddi formu olarak kabul edilir. HBV monoenfeksiyonuna kıyasla HBV/HDV birlikteliğinde siroz gelişme riski 2 kat, hepatoselüler karsinom gelişme riski 3 kat, mortalite oranı 2 kat daha fazladır.

HDV, HBV'ye benzer şekilde parenteral ve vücut sıvılarıyla temas yoluyla bulaşır. Damar içi uyuşturucu kullananların kontamine şırıngalar nedeniyle enfeksiyona yakalanma riski oldukça yüksektir. Yüksek endemik bölgelerde genellikle aile içi yayılım mevcut olup cinsel yolla bulaş da bildirilmiştir.

Virüs replikasyonunun kendi başına sitolitik olmaması ve HDAg ekspresyonunun hepatik hücrelerde çok az sitotoksik etki göstermesi nedeniyle patogenezin çoğunlukla immün aracılı olduğuna inanılmaktadır. Bazı gözlemler, HDV ile enfekte olmuş hücrelerin klirensinin, istirahat halindeki hepatositlerde oldukça hızlı gerçekleşebileceğini göstermektedir. HBV'nin aksine HDV enfeksiyonu, tip I interferonların ve ardından interferonla uyarılan genlerin ekspresyonunu güçlü bir şekilde indükler.

Referanslar

- 1- Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(1):58-70.
- 2- Sagnelli C, Sagnelli E, Russo A, Pisaturo M, Occhiello L, Coppola N. HBV/HDV Co-Infection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. *Life (Basel).* 2021;11(2):169.
- 3- Giersch K, Bhadra OD, Volz T, Allweiss L, Riecken K, Fehse B, Lohse AW, Petersen J, Sureau C, Urban S, Dandri M, Lütgehetmann M. Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo. *Gut* 2019;68(1):150–157.
- 4- Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, Yuen LKW. Hepatitis delta virus (HDV) and delta-like agents: insights into their origin. *Front Microbiol* 2021;12:652962.
- 5- EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-460.
- 6- Uraz S, Deniz Z, Zerdali EY, et al. The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review. *J Viral Hepat.*
- 7- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73:523-53.
- 8- Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? *J Viral Hepat.* 2023;00:1-9.
- 9- Lempp, F., Ni, Y. & Urban, S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13, 580–589 (2016).
- 10- Kushner T. Delta hepatitis epidemiology and the global burden of disease. *J Viral Hepat.* 2023;30(Suppl. 1):5-11.



HBV/HCV Koenfeksiyonu Olgu Sunumu

Dr. Celal ÇALIŞIR

Özel Metrolife Hastanesi, Karaköprü/Şanlıurfa

Koenfeksiyon, iki veya daha fazla mikroorganizmanın aynı konakta bir arada enfeksiyon kaynağı olarak bulunması durumunda ortaya çıkar. HCV ve HBV koenfeksiyonu dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik ve bulaşma özelliklerinin ortak yolları nedeniyle tipik olarak yüksek endemik bölgelerdeki hastalar arasında veya damar içi madde kullananlar veya eşcinsel erkekler gibi büyük enfeksiyon riski taşıyan kişiler arasında bir arada bulunabilirler. HCV-HBV ko enfeksiyonunun sıklığı, araştırma popülasyonlarına ve coğrafi bölgelere bağlı olarak dünya çapında %1 ile %15 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, HBV/HCV koenfeksiyonu oranı %0.9 ile %4.3 arasında bildirilmiştir.

HBV/HCV koenfeksiyonu; akut HBV/HCV koenfeksiyonu, HBV süperenfeksiyonu, HCV süperenfeksiyonu ya da okült HBV enfeksiyonu klinik tablolarıyla karşımıza çıkabilmektedir.

HBV/HCV koenfeksiyonu olan kişiler için bir tedavi stratejisi oluşturmadan önce dominant virüsün belirlenmesi, bu enfeksiyonun tedavi edilmesi ve dominant olmayan virüsün reaktivasyonuna dikkat edilmesi çok önemlidir. HBV/HCV koenfeksiyon tedavisi ulusal ve uluslararası rehberlerin önerileri dikkate alınarak yapılmalıdır. KLİMİK Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından hazırlanan Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Klavuzu 2023, EASL kılavuzları, AASLD uygulama rehberi, Güncel APASL kılavuzları gerekli desteği sunmaktadırlar. Ancak farkların olduğunda belirtmek gerekir. Sonuç olarak mevcut kılavuzlar, IFN içermeyen tedavilerin kullanılması durumunda HBV enfeksiyonunun durumunun yakından izlenmesi gerektiği konusunda fikir birliğine sahiptirler. Ancak profilaktik tedavi konusunda farklılıkların olduğunu belirtmek gerekir.

Bizde sunumumuzda 2 olguyu farklı yönleriyle ve rehber bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu1

HA, 38 yaşında erkek hasta. İnşaat işçisi. Suriye'den gelmiş. Herhangi bir yakınması yokmuş. Bir yıl önce rutin tetkik incelemeleri sırasında Hbs Ag ve AntiHcv pozitifliği tesbit edilmiş. Ameliyat, küçük cerrahi girişim, ağız dışı girişimi, kan transfüzyonu, madde kullanımı veya şüpheli cinsel temas gibi bir öyküsü yokmuş. Ailede veya çevresinde hepatit geçiren veya tedavi alan hiç kimse yokmuş.

Hastanın vital bulguları stabil ve yapılan fizik muayenesinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde HBs Ag:5812 COI (pozitif), AntiHbs:<2 IU/L (negatif), HBe Ag:0,79 COI (negatif), AntiHBe: 0,003 COI (pozitif), AntiDelta IgG: 2,9 S/CO (negatif), HBV DNA:13963 IU/ml, AntiHcv:48,57 COI (pozitif), HCV RNA: 501936 IU/ml, HCV genotipleme:tip 4, Anti HIV0,179 COI (negatif), Anti HAV IgG:0,01 COI (pozitif), beyaz küre:6034, hemogloblin:15,65 gr/dl, trombosit:195000, Glukoz:81 mg/dl, Üre:20 mg/dl, kreatinin:0,8 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT):72 U/L, Aspartat aminotransferaz (AST):51 U/L, gamaglutamil transferaz (GGT):28 U/L, alkalen fosfataz (ALP):73 U/L, alfa-fetoprotein (AFP):2,79 kU/ml, PT:12.1 sn, APTT:28,6 sn, INR:0,98 olarak tesbit edildi. Batın ultrasonografik incelemesi doğal izlendi. Yapılan karaciğer biyopsisi modifiye Knodell skorlama kriterlerine göre histolojik aktivite indeksi (HAI):7, fibrozis:2 olarak raporlandı. Mevcut bulgularla hasta HCV'nin baskın olduğu kronik hepatit B ve Kronik hepatit C Koenfekte olarak değerlendirildi. Güncel tedavi klavuzlarına göre hem kronik hepatit B ve kronik hepatit C tedavisi verilebilir. Hasta Suriyeli olduğu için doğrudan etkili antiviral tedavi geri ödemesi yapılmamaktaydı. Bu yüzden hastaya kronik hepatit



19-21 Ocak 2024 Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

B tedavisine yönelik olarak Entekavir 0,5 mg tablet 1x1 peroral başlanabildi. HBV DNA negatifliği 6. Ayda sağlandı. Tedavinin 3. Yılında hasta yurtdışında yaşayan akrabaları aracılığıyla ledipasvir/ sofosbuvir 90 mg/400 mg tablet temin etti. Tedaviye başlarken HCV RNA:499108 IU/ml, HBV DNA: negatif ve diğer biyokimyasal tetkiklerde özellik yoktu. Ledipasvir/ sofosbuvir 90 mg/400 mg tablet 1x1 başlandı. İlaç uyumsuzluğu olmadı. Tedavinin 4. Haftasında HCV RNA negatif olarak izlendi. Diğer laboratuvar testleri normal sınırlarda seyretti. Tedavi 12 haftaya tamamlandı. Tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. Haftalarda HCV RNA negatif olarak sonuçlandı. Kronik hepatit C tedavisi bu nedenle kalıcı virolojik yanıt alınmış kabul edildi. Hastanın kronik hepatit B tedavisine entekavir 0,5 mg 1x1 po ile devam ediliyor.

Olgu 2

66 yaşında erkek hasta. Yirmibeş yıl önce Hepatit B ve Hepatit C virüleri ile enfekte olduğunu öğrenmiş. Bu zamana değin hastalığıyla ilgili olarak hastanelere başvuru yapmamış. Küçük cerrahi girişim, ameliyat, ağız diş girişimi, kan transfüzyon öyküsü yok. Yakın akrabalarında veya çevresinde benzer hastalık öyküsü yok.

Hastanın vital bulguları stabil ve yapılan fizik muayenesinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde HBs Ag:2110 COI (pozitif), AntiHbs:<2 IU/L (negatif), HBe Ag:0,88 COI (negatif), AntiHBe: 0,007 COI (pozitif), AntiDelta IgG: 2,2 S/CO (negatif), HBV DNA:negatif, AntiHcv:56,47 COI (pozitif), HCV RNA: 68455 IU/ml, HCV genotipleme: tip2, Anti HIV:0,150 COI (negatif), Anti HAV IgG:0,01 COI (pozitif) , beyaz küre:4570, hemoglobin:14,8 gr/dl, trombosit:192000, Glukoz:129 mg/dl, Üre:39 mg/dl, kreatinin:0,87 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT):42 U/L, Aspartat aminotransferaz (AST):33 U/L, gamaglutamil transferaz (GGT):8 U/L, alkalin fosfataz (ALP):106 U/L, total bilirubin:0,30 mg/dl, direkt bilirubin:0,13 mg/dl, Trigliserit:52 mg/dl, kolesterol: 162 mg/dl, alfa-fetoprotein (AFP):1,94 kU/ml, PT:12.2 sn, APTT:24,3 sn, INR:1,02 olarak tesbit edildi. Batın ultrasonografik görüntülemesinde karaciğer parankim ekosu grade 1 steatoz lehine artmış olarak ve safra kesesi lümeninde en büyüğü 16 mm boyutunda olan birkaç adet taş imajı izlendi. Karaciğer biyopsisi yapılmadı. Mevcut bulgularla hasta HCV'nin baskın olduğu kronik hepatit B ve Kronik hepatit C Koenfekte olarak değerlendirildi. Güncel tedavi klavuzlarına göre kronik hepatit C tedavisi verilebilir ancak kronik hepatit B tedavisi tartışmalı. Biz kronik hepatit C tedavisine yönelik olarak klavuz önerilerine göre glecaprevir/ pibrentasvir 100 mg/40 mg tablet 1x3 po başladık. Kronik Hepatit B yönünden izlem kararlaştırdık. Tedavinin 4. Haftasında HCV RNA ve HBV DNA negatif olarak sonuçlandı. Tedavi uyumu olumlu değerlendirildi. Glecaprevir/pibrentasvir 100 mg/40 mg tablet 1x3 po tedavisi 8 haftaya tamamlandı. Biyokimyasal incelemede özellikli parametre tesbit edilmedi. Tedavi sonu, Tedavinin 12. Ve 24. Haftalarında HCV RNA negatifliği devam etti. Kalıcı viral yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi sonunda, 8, 12, 16, 20 ve 24. Haftalarda HBV DNA negatifliği devam etti ve reaktivasyon bulguları gözlenmedi.