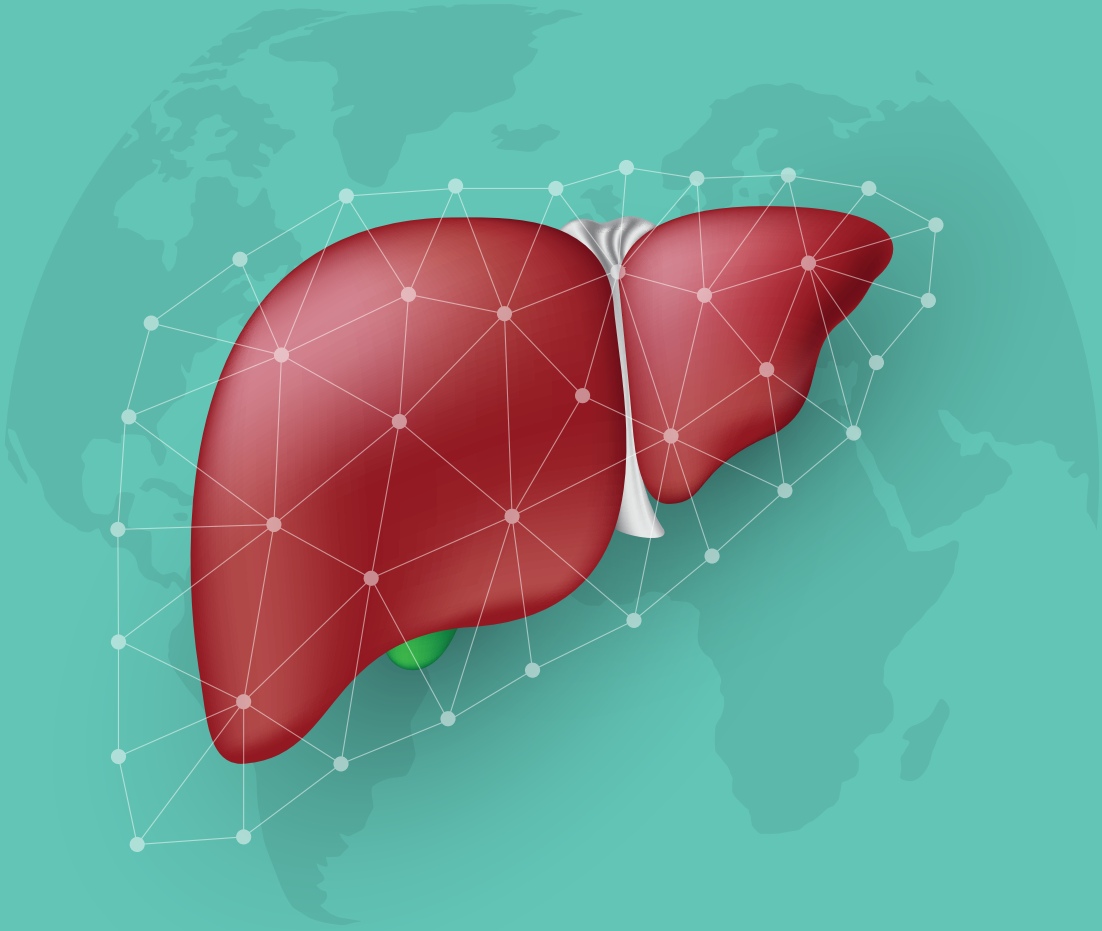


XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna
Pandemi Etkisi



06-09 EKİM 2022
Hilton Garden Inn, Erzincan

ÖZET KİTABI

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



ÇAĞRI

Değerli Meslektaşlarım,

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği'nin Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG), kurulduğu 2011 tarihinden bu yana periyodik ve geleneksel olarak ülkemizin değişik illerinde gerçekleştirdiği bilimsel etkinliklerine devam etmektedir. Bu yıl onikincisi düzenlenecek olan **Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (UVHS XII)**'na Erzinan ev sahipliği yapacaktır.

06-09 Ekim 2022 tarihleri arasında düzenlenecek olan **XII. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu**'nda bu yılki tema "**Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi**" olarak belirlenmiştir. Yaklaşık ikibuçuk yıldır devam eden COVID-19 pandemisi, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de birçok kronik hasta grubunu özellikle etkilemiştir. Bu hastalıkların başında sayılan kronik viral hepatitlerin tanı, tedavi ve takiplerinde ciddi sorunlar yaşanmıştır. Bu açıdan bilimsel program, viral hepatit eliminasyonu ve viral hepatit yönetimine pandeminin etkisi ile başlayacak, tanı ve tedavide özellikle son zamanlarda yaşanan değişimler ve viral hepatitlerde güncel durum tüm yönleri ile ele alınacaktır.

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

Sevgi ve saygılarımla.

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ
UVHS XII Düzenleme Kurulu Başkanı

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



DÜZENLEME KURULU

VHÇG BAŞKANI

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

VHÇG GENEL SEKRETERİ

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

SİMPOZYUM GENEL SEKRETERLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY

Uzm. Dr. Eyüp ASLAN

ÜYELER

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Prof. Dr. Onur URAL

Prof. Dr. Süda TEKİN

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Doç. Dr. Adem KÖSE

SİMPOZYUM BAŞKANI

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

SİMPOZYUM BAŞKAN YARDIMCISI

Doç. Dr. Ali ASAN

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



BİLİMSEL PROGRAM

BİRİNCİ GÜN 06 EKİM 2022, PERŞEMBE

14.00-24.00 **OTELE GİRİŞ VE KAYIT**

İKİNCİ GÜN 07 EKİM 2022, CUMA

09.00-09.30 **AÇILIŞ TÖRENİ**

Faruk KARAKEÇİLİ, Simpozyum Başkanı

Neşe DEMİRTÜRK, VHÇG Başkanı

Serap ŞİMŞEK YAVUZ, KLİMİK Derneği Başkanı

09.30-10.10 **AÇILIŞ KONFERANSI**

Oturum Başkanı: **Haluk ERAKSOY**

DEHA, **Onur URAL**

10.10-10.30 Kahve Arası

10.30-12.00 **OTURUM 1: Viral Hepatit Eliminasyonu**

Oturum Başkanları: **Bilgehan AYGEN**, **Üner KAYABAŞ**

DSÖ Eliminasyon Programı, **Mehmet DEMİR**

Türkiye’de Eliminasyon Programı, **Orhan YILDIZ**

Eliminasyonunda Başarı Öyküsü Örneği, **Ali ASAN**

12.00-13.30 Öğle Yemeği

13.30-14.45 **OTURUM 2: Viral Hepatit Yönetimine Pandeminin Etkisi**

Oturum Başkanları: **Neşe DEMİRTÜRK**, **Süda TEKİN**

Pandemide Avrupa’da Hepatit B Hastalarına Ne Oldu?, **Gülşen ÖZKAYA-ŞAHİN**

Pandemide Hastalarımızı Neden İzleyemedik?, **Dilara İNAN**

Nasıl Olmalıydı?, **Rıza Aytaç ÇETİNKAYA**

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



14.45-15.30 **Uydu Simpozyumu 1 / ABBVIE**

HCV Tedavisinde Kısalan Yol

HCV Eliminasyonunda Neredeyiz? Maviret Gerçek Yaşam Verileri, **Bilgehan AYGEN**

HCV Tedavisinde Kılavuz Önerileri - Maviret Gerçek Yaşam Verileri, **Mustafa Kemal ÇELEN**

15.30-15.45 Kahve Arası

15.45-17.00 **OTURUM 3: Kronik HBV İnfeksiyonunda Yeni Ne Var?**

Oturum Başkanları: **Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ, Ali KAYA**

Tanı Testlerinde Yenilikler, **Adem KÖSE**

Yeni Tedaviler (Kür Mümkün mü?), **Pınar KORKMAZ**

Korunma ve Aşılamada Son Durum, **Nesrin TÜRKER**

ÜÇÜNCÜ GÜN 08 EKİM 2022, CUMARTESİ

09.00-10.00 **OTURUM 4: Olguları Uzmanlarıyla Tartışıyoruz**

Oturum Başkanı: **Neşe DEMİRTÜRK**

Tartışmacılar: **Yunus GÜRBÜZ, Emel YILMAZ**

Olgu 1 HBV, **Ceyda GEYİKTEPE-GÜÇLÜ**

Olgu 2 HCV, **Umut Devrim BİNAY**

10.00-10.30 Kahve Arası

10.30-12.00 **OTURUM 5: Algoritmalarla Özel Hasta Gruplarında HBV İnfeksiyonu Yönetimi**

Oturum Başkanları: **Onur URAL, Ayhan AKBULUT**

Böbrek Yetmezlikli ve Hemodiyaliz Hastalarında KHB Yönetimi, **Funda ŞİMŞEK**

Gebelik ve Emzirme Döneminde KHB Yönetimi, **Nazım AKTUĞ-DEMİR**

İmmünoşüprese Hastada KHB Yönetimi, **Özgür GÜNAL**

12.00-13.15 Öğle Yemeği

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



13.15-14.45 OTURUM 6: HCV İnfeksiyonunda Güncel Durum

Oturum Başkanları: Necla TÜLEK, Celal AYAZ

HCV Epidemiyolojisinde Değişenler, Muhammed BEKÇİBAŞI

Ülkemizde ve Dünyada HCV Tedavisinde Son Durum, Bahar ÖRMEN

Korunma ve Aşı Çalışmaları, Duru MISTANOĞLU-ÖZATAĞ

14.45-15.00 Kahve Arası

15.00-15.45 Uydu Simpozyumu 2 / GILEAD

HCV'de Gücün Zaferi

Oturum Başkanı: Neşe DEMİRTÜRK

Konuşmacı: Ali ASAN

15.45-16.30 Sözlü ve Poster Bildiriler

Oturum Başkanı: Adem KÖSE

16.30-17.30 VHÇG Toplantısı

DÖRDÜNCÜ GÜN 09 EKİM 2022, PAZAR

09.00-10.15 OTURUM 7: Olgularla Koinfekte Hasta Gruplarında Kronik Hepatitler

Oturum Başkanları: Alpay AZAP, Şener BARUT

HBV / HCV Koinfeksiyonu, Emine TÜRKÖĞLU, Kaya SÜER

HBV / HIV Koinfeksiyonu, Güle ÇINAR, İlhami ÇELİK

HCV / HIV Koinfeksiyonu, Orçun BARKAY, Süda TEKİN

10.15-10.30 Kahve Arası

10.30-11.30 OTURUM 8: HDV ve Yeni Hepatit İnfeksiyonlarında Güncel Durum

Oturum Başkanı: Reşit MİSTİK

HDV, Mustafa Kemal ÇELEN

Yeni Hepatit Etkenleri, Eyüp ARSLAN

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



11.30-11.45 **OTURUM 9: Akılcı İlaç Kullanımı**
Betül SÜMER

11.45-12.00 Dilekler ve Kapanış Töreni

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



KONUŞMA ÖZETLERİ

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



DSÖ Eliminasyon Programı

Prof. Dr. Mehmet DEMİR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hatay

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2016 yılında Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi (GHSS) ile 2030 yılına kadar viral hepatitleri tehdidi olarak ortadan kaldırmayı amaçlamıştır (1).

Eliminasyon için hedef, 2015 başlangıç düzeyine kıyasla 2030 yılına kadar viral hepatit insidansında %90 azalma (hepatit B virüsü için %95 ve hepatit C virüsü için %80) ve viral hepatitle ilişkili mortalitede %65 azalma olarak belirlenmiştir. Eliminasyon için test ve tedavi müdahalelerinin yanı sıra HBV açısından doğumda ve bebeklik çağında aşılama, bulaşta rol alan kan/kan ürünleri ve enjeksiyonların güvenliği ve zarar azaltma önlemleri gibi beş temel sinerjik önleyici yaklaşım önerilmektedir (1). Viral hepatit ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar hakkındaki en son küresel ilerleme raporunda yer alan 130 ülkeden gelen verilere dayanan yeni viral hepatit tahminleri 2019'da kronik HBV enfeksiyonu ile 296 milyon, kronik HCV enfeksiyonu ile 58 milyon insanın yaşadığı, 3 milyon yeni enfeksiyon geliştiği ve her yıl 1,1 milyon ölüm olduğunu göstermektedir (2). 2020 yılında yapılan hedeflere yönelik toplantıda 5 yaşından küçük çocuklar arasında 2019'da küresel HBsAg prevalansı %1'den az, %0.94 olarak 2020 GHSS hedefini karşıladığı bildirilmiştir (2). Ancak diğer küresel 2020 hedeflerinin çoğu kaçırılmıştır. Özellikle zamanında HBV doğum dozu aşılmasına erişim (2019'da %42'lik oranında gerçekleşmiştir) artırılmalı, damar içi madde kullanıcıları için zarar azaltma, test ve tedavi erişiminde artışların sağlanması gereklidir (HBV için test etme oranı %10, tedaviye ulaşım %22, HCV için test oranı %21 ve tedaviye ulaşım %62 olduğu bildirilmiştir) (2). Yaklaşık 124 ülke ulusal viral hepatit planları geliştirmiştir. Bazı ülkeler viral hepatitin eliminasyonunu ölçmek için küresel kriterlerin oluşturulması ve eliminasyonun doğrulanması için standart bir süreç konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nden (DSÖ) rehberlik talep etmesi üzerine DSÖ HBV veya HCV enfeksiyonunun eliminasyonu için geçici bir kılavuz geliştirmiştir (3). Bu kılavuz, HBV ve HCV insidansı ve mortalitesinin eliminasyon hedeflerine ulaşıldığını doğrulamak için küresel bir çerçeve sağlamaktadır. Ayrıca ulusal programların kalitesinin artırılmasını, HBV bebek aşılmasının, HBV ve HCV testi ve tedavisi kapsamının yeterliğinin sağlanmasını, ulusal programın tüm topluma eşit erişiminin sağlanması için desteklemesini amaçlamaktadır. Bu kılavuzda viral hepatitlerin halk sağlığı açısından problem olmaktan çıkarmak için ana etki göstergeleri ve hedefler 5 yaş ve altındakilerde $\leq 0,1$ HBsAg prevalansı, mutlak yıllık HCV insidansı 100.000 kişi başına ≤ 5 ve damar içi madde kullanan her 100 kişi için ≤ 2 (PWID), HBV ve HCV ile ilişkili yıllık ölüm oranı sırasıyla 100.000 kişi başına ≤ 4 ve ≤ 2 (birleşik HBV/HCV 100.000 kişi başına ≤ 6) olarak tanımlanmıştır. Bu süreç, yüksek kaliteli ulusal programların mevcudiyetine ve programın önerilen etki ve hedeflerine ulaşmanın sistematik dokümantasyonuna ve program hedeflerini toplam en az 2 yıl sürdürmeye yönelik kapsamlı bir izleme sistemine dayandırılmaktadır.

Kaynaklar

1. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis. Geneva: World Health Organization, 2016. (accessed May 20, 2021).
2. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Geneva: World Health Organization, July 15, 2021.
3. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination, June 2021. Geneva: World Health Organization, June, 2021. (accessed May 26, 2021).

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Hepatit C Eliminasyonunda Başarı Örneği

Doç. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülke ekonomisini olumsuz etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Batı toplumunda kronik karaciğer hastalığının en sık nedenini hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ve kronik alkol tüketimi oluştururken, ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni hepatit B virüs (HBV) ve HCV enfeksiyonlarına bağlı kronik viral hepatitlerdir. Viral hepatitler akut-kronik viral hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine sebebiyet vererek morbidite ve ölüme neden olabilirler.

HCV'nin elimine edilebilme olasılığı, uygulama ölçeği ve maliyeti nedeniyle göz korkutucudur. Doğru yaklaşım, ulusal eliminasyon hedeflerini; HIV ile yaşayan bireyler, hapisanede kalanlar, hemofililer gibi nüfus alt birimleri için daha küçük hedeflere bölmek olacaktır. Bu yaklaşım mikro-eliminasyon olarak adlandırılmaktadır. Böylece; uygun tedavi ve önleme müdahaleleri ile daha hızlı ve verimli bir şekilde hedefe ulaşılabilir.

İleri karaciğer hastalığı olan hastalar, hemofili hastaları, mahkumlar, damar içi ilaç kullananlar ve erkeklerle seks yapan erkekler gibi bazı gruplar HCV açısından yüksek riskli gruba girmeleri nedeniyle mikro-eliminasyonda hedef gruplar olarak ele alınabilir. Birçok ülke, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan kişilere öncelik vererek en az bir grup için mikro-eliminasyona başlamıştır. İrlanda, belirli bir hasta popülasyonunu da hedeflemiş ve artık hemofili hastaları arasında HCV'yi etkili bir şekilde ortadan kaldırmıştır. Bu, tüm ülkede hepatit eliminasyonuna olan ilgiyi artırmıştır. Avustralya, Mısır, Gürcistan, İzlanda, Portekiz ve İspanya dahil olmak üzere bazı ülkeler, genel nüfusu hedef alan geniş çaplı eliminasyon çabaları başlatmıştır.

Eliminasyonda Avustralya'da yapılmış olan projeyi bir başarı örneği olarak değerlendirebiliriz. Terapötik ajanların devlet sübvansiyonu için başvuruları değerlendiren bağımsız bir organ olan Farmasötik Faydalar Danışma Kurulu (PBAC) Başkanı Dr. Sue Hill tarafından 2014 yılında, Sağlık Bakanlığı yetkilileri, klinisyenler, akademisyenler, sivil toplum örgütleri ve ilaç endüstrisinden katılımcıların yer aldığı bir toplantı düzenlemiştir.

Temmuz 2014'te, PBAC, maliyet etkinliği nedeniyle, sofosbuvir+ribavirin (genotip 2 ve 3 için) sübvansiyonu için yapılan ilk başvuruyu reddetmiştir ancak Mart 2015'te, sofosbuvir+ribavirin (genotip 2 ve 3) ve sofosbuvir/ledipasvir (genotip 1) ve sofosbuvir + daklatasvir (genotip 1 ve 3) dahil olmak üzere diğer DEA rejimlerini yeniden değerlendirerek, 18 yaş ve üzerinde olan tüm kronik HCV'li hastalar için tedaviye erişimi önermiştir. Avustralya Sağlık Bakanlığı Aralık 2015'te 1 milyar AUD (800 milyon ABD Doları) tutarında bir yatırım duyurusu yaparak DEA tedavisi için 2016-2020 döneminde 800 milyon dolarlık bir proje başlatılmıştır. Mart 2016'da ilk onaylanan sofosbuvir bazlı DEA rejimlere ek olarak, Mayıs 2016'da ribavirinli ve ribavirinsiz paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, Ocak 2017'de (grazoprevir/elbasvir) ve Ağustos 2017'de sofosbuvir/velpatasvir dahil edilmiştir.

DEA tedavisi başlarken, karaciğer hastalığı evresine veya uyuşturucu/alkol kullanımına dayalı herhangi bir kısıtlama yapılmayarak, yılda tedavi edilebilecek hasta sayısı konusunda bir üst sınır olmadan, yıllık harcamayı sınırlandırarak (250-300 milyon ABD Doları) projenin devam etmesi planlanmıştır. Avustralya hükümeti, herhangi bir kayıtlı tıp doktoru tarafından reçete yazılmasına izin vermek için önemli bir karar olarak hastaların tedaviye erişimini arttırmayı amaçlamıştır. Proje öncesinde 2014 -2016 yılları arasında yaklaşık 4.340 hasta tedaviye erişim sağlamışken proje aracılığıyla; Mart 2016'dan Haziran 2017'ye kadar 43.360 hasta DEA tedavisi almıştır. HCV ile ilişkili sirozu olan toplam nüfusun tahmini %70'ine DEA tedavisine başlamıştır bu HCV ile ilişkili mortaliteyi azaltmak için önemlidir. 2500 PWID ulusal şırınga/enjektör programına dahil edilerek bulaştırma engellenmeye çalışılmıştır. HIV/HCV

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



koenfeksiyonu (çoğunlukla erkeklerle seks yapan erkekler) olan hastaların tedaviye erişimi 2014 yılında %2'den, 2016 yılında %22'ye artış göstermiştir.

Avustralya Hükümeti tarafından finanse edilen projenin başlangıcından itibaren, paydaşları ilerleme hakkında bilgilendirmek için Avustralya haber bültenlerinde düzenli olarak Hepatit C tedavisi alımının izlenmesi ile HCV tedavisi alımının bir değerlendirmesi yapılmıştır. DEA sonuçlarını değerlendirmek için 2 büyük ölçekli gözlemsel kohort çalışması yapılmış: OPERA-C ve REACH-C.

Sonuç olarak Avustralya, önümüzdeki on yıl içinde HCV'nin eliminasyonun temelini atmıştır. Tanı ve tedaviye erişimi arttırmak için farklı alanlardan hekim katılımı sağlanmış, PWID için hasar azaltma stratejilerine önem verilmiştir.

Kaynaklar

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021.
2. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M; EASL International Liver Foundation. Micro-elimination-A path to global elimination of hepatitis C. J Hepatol. 2017;67(4):665-6.
3. Dore GJ, Hajarizadeh B. Elimination of Hepatitis C Virus in Australia: Laying the Foundation. Infect Dis Clin North Am. 2018;32(2):269-79.
4. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Easterbrook P. An educate, test and treat model towards elimination of hepatitis C infection in Egypt: Feasibility and effectiveness in 73 villages. J Hepatol. 2020;72(4):658-69.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Pandemide Hepatit Eliminasyonu Nasıl Olmalıydı?

Dr. Öğr. Üyesi Rıza Aytac ÇETİNKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Dünya çapında 320 milyondan fazla insanda kronik viral hepatit hastalığı mevcut. Dünya nüfusunun %3,2'sinin (yaklaşık 248 milyon) kronik hepatit B enfeksiyonu (HBV) ile; tahmini %1,1'i (yaklaşık 70-80 milyon) ise kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ile yaşadığı düşünülmektedir.

DSÖ'nün 2030 yılına kadar karaciğere bağlı ölümlerde %65'lik bir azalma sağlamaktır. Bu da yaklaşık 7 milyondan fazla ilgili ölümün önlenmesi anlamına gelmektedir. Bu amaçla viral hepatit insidansında %90 azalma sağlanması ve 2030 yılına kadar viral hepatit tanısı konan hastaların %90'ına ulaşılması hedeflenmektedir. COVID-19 pandemisi önlemleri kapsamında karantina uygulamaları ve sosyal mesafe kurallarının, HBV ve HCV eliminasyon programlarındaki tarama, test, teşhis ve tedavi ile aşılama basamaklarını büyük ölçüde etkilediği görülmektedir. Bu nedenle NoHep programı gibi gönüllü faaliyetler azaldıkça tanı oranı da düşmüştür. Ayrıca, zarar azaltma merkezlerinin kapatılması nedeniyle viral hepatit insidansının arttığı düşünülmektedir.

Bazı yazarlar ve araştırmacılar ise pandemi döneminin eliminasyon programı için bir fırsat olduğu, bu fırsatın kaçırıldığı söylemektedirler. Bu araştırmacılara göre programlar, sistemler ve sağlayıcıların, COVID-19 süresince eliminasyon ile ilgili engellerin ortadan kaldırılmasına yönelik önerilerden bazıları Tablo 1'de yer almaktadır.

| | |
|---|--|
| Vaka bulma ve bakımla bağlantı | Yüz yüze hasta ziyaretlerindeki azalma nedeniyle yeni sistemler geliştirmesi gerekecektir. Şırınga servis programına (SSP) gömülü çevrimiçi yöntemler kullanılarak kendi kendini test etme teknolojilerinin ve algoritmalarının etkin bir şekilde geliştirilmesi ve kullanıma sunulması, vaka tanımlamadaki bazı eksikliklerin üstesinden gelebilir. |
| Bakım verme sistemindeki risk altındaki kişilerin bakımına katılımın sağlanması ve sistemde tutulması. | Dünyadaki çoğu ülkenin belediyelerinde, yasadışı uyuşturucu kullanan nüfusa mensup risk altındaki kişiler, bakıma katılma konusunda zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Bu zorluklar pandemi ve sosyal mesafe kuralları ile daha da şiddetlendi. Etkili sanal iletişim bağlantıları ile tamamlanan mobil ekiplerin kullanımı bu risk altındaki kişilere erişimi ve sistemde kalmayı artırabilir. Güven oluşturmaya yardımcı olmak için, bu tür ekiplerin evde bakım modeli üzerinde çalışması gerekebilir. |

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



| | |
|---|--|
| Laboratuvar altyapısı zorlukları | <p>Laboratuvar hizmetleri kapasitesi ile ilgili zorlukları azaltmak ve herhangi bir tedavi sırasında laboratuvar izlemesi olmaksızın bu tedavi protokollerinin kullanılması önerilir.</p> <p>Bu amaçla halihazırda geliştirilmiş ve uygulamada denenmelerinde test edilmiş basitleştirilmiş tedavi algoritmalarının kullanılması önerilir. Tedaviye yönelik bu tür minimum izleme yaklaşımlarının daha geniş çapta benimsenmesi yüksek, orta ve de düşük gelirli ülkelerde farklı altyapı ve sistemik engeller arasında bakımın sürekliliğini de sağlayabilir.</p> |
| Teletıp ile tamamlanan tedavi basitleştirme. | <p>Basitleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının teletıp ile entegrasyonu farklı hasta kategorileri için farklı düzeylerde yüz yüze etkileşimleri mümkün kılabilir.</p> <p>Teletıp ve tesis dışındaki laboratuvarlarla (mobil ya da evde hizmet) bağlantı kurmak, engellerin aşılmasına ve kısıtlayıcı yüz yüze tedavi politikalarının azaltılması yoluyla tedavi-takip hizmetleri sürdürmesine olanak sağlayabilir.</p> |
| Eczanelerden veya uygun sağlık sistemi sitelerinden hastalara HCV enfeksiyonunda direkt etkili antiviraller temini ve etkili dağıtım sistemi | <p>Dünya Hepatit İttifakının bir araştırmasına göre birçok hastanın, hastanedeki klinikleri kapalı olması ya da hastaların COVID-19 bulaşmasından korkması nedeniyle sağlık merkezlerine gitmek istemedikleri ortaya koymaktadır. Dolayısı ile bu hastaların HCV tedavisi için gerekli ilaçlarına erişemediğini belirtilmektedir.</p> <p>Bu hastaların ilaçları teslim almaları için hastaların evlerine veya topluluk konumlarına ulaştırılan sistemlerin geliştirilmesi, COVID-19 ile ilgili bu engeli etkin bir şekilde ortadan kaldıracaktır.</p> |

Kaynaklar

- Leonard Sowah, Christine Chiou. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Viral Hepatitis Elimination: What Is the Price? AIDS Res Hum Retroviruses. August 2021; 37(8): 585-588.
- Solomon SS, Wagner-Cardoso S, Smeaton L, et al.: The “keep it simple and safe” approach to HCV treatment: primary outcomes from the ACTG A5360 (MINMON) Study. The Liver Meeting Digital Experience 2020; Abstract No. L07, American Association for the Study of Liver Diseases.
- Wingrove C, Ferrier L, James C, Wang S: The impact of COVID-19 on hepatitis elimination. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:792-794.
- Fátima Higuera-de la Tijera, Alfredo Servín-Caamaño, Luis Servín-Abad. Progress and challenges in the comprehensive management of chronic viral hepatitis: Key ways to achieve the elimination. World J Gastroenterol 2021 July 14; 27(26): 4004-4017

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Kronik HBV Enfeksiyonunda Yeni Tedaviler (Kür Mümkün mü?)

Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

Kütahya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kursu

Hepatit B virüsü (HBV) hepatotropik, sitopatik olmayan bir DNA virüsüdür. Enfekte olmuş hücrelerin çekirdeğinde kovalent olarak kapalı dairesel bir DNA (cccDNA) mevcuttur, cccDNA viral proteinler için transkripsiyon şablonları görevi gören entegre diziler oluşturur. cccDNA, enfekte olmuş hücrelerin çekirdeğindeki viral kalıcılıktan sorumlu olan viral bir mini kromozomdur. Mevcut tedaviler ile uzun süreli replikasyon baskılanması sağlandığında bile cccDNA mevcudiyeti nedeniyle kronik enfeksiyon devam etmektedir. Mevcut tedaviler ile enfekte hepatositlerin çekirdeğinden cccDNA'yı tamamen yok edebilecek hiçbir ajan yoktur, bu durum yeni antiviral yaklaşımlar için en büyük zorluklardan birini oluşturmaktadır (1). Tedavinin genel amacı, HBsAg'nin tedavi dışı sürekli kaybı ile karakterize edilen fonksiyonel küre ulaşmaktır. Bu nedenle cccDNA, gelecekteki tedavilerin bir parçası olarak yeni antiviral ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için ana hedefdir.

Yeni tedaviler

Yeni tedavileri 2 başlık altında toplayabiliriz: viral yaşam döngüsü ve yayılıma müdahale edenler ve immün yanıtı düzenleyen tedaviler. HBV yaşam döngüsü, bağlanma, giriş, kapsidten ayrılma, çekirdeğe taşınma, cccDNA oluşumu, transkripsiyon, translasyon, kapsidasyon, birleşme ve salgılanmayı içerir. Doğrudan etkili antiviral ilaçlar (DAA), HBV replikasyonuna müdahale etmek ve kronik hepatit B (KHB) hastalarında fonksiyonel kürü sağlamayı hedeflemektedirler (2,3) Viral yaşam döngüsü ve yayılıma müdahale edenler 5 gruba ayrılmaktadır, bunlardan ilki giriş inhibitörleridir. HBV'nin hepatositlere girişi enfeksiyonunun ilk adımıdır. HBV'nin fonksiyonel reseptörü olan sodyum taurokolat birlikte taşıyıcı polipeptit (NTCP), hepatositlere etkin HBV girişini desteklemek için spesifik olarak HBV zarf proteininin pre-S1 bölgesi ile etkileşime girer. Hepcludex (Bulevirtide, eski adıyla Myrcludex B), sınıfının ilk giriş inhibitörü ilacıdır, HBV'nin NTCP reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Yeni HBV üretimini önlemek için HBV transkripsiyon inhibisyonuna da katılabilir (4,5). İkincisi direkt olarak cccDNA'yı hedefleyen tedaviler: kümelenmiş, düzenli aralıklı, kısa palindromik tekrarlar (CAS9) -bakterilerden türetilen yeni bir gen düzenleme tekniği- HBV DNA'yı doğru ve etkin bir şekilde hedefleyebilir, viral gen ekspresyonunu inhibe edebilir, HBV replikasyonunu azaltabilir ve dolayısıyla nükleer cccDNA havuzlarını azaltabilir. Bununla birlikte, gen düzenlemenin tersine çevrilebilir mi yoksa kalıcı mı olduğu, konakçı genomunu ya da mitokondriyal DNA'yı etkileyip etkilemeyeceği, çözülmesi gereken bilinmeyenlerdir (6).

Üçüncü DAA viral transkripti etkileyenler olup bu grup da kendi içinde ikiye ayrılır: Küçük interferans yapan RNA'lar (siRNA'lar) ve Antisens oligonükleotitler (ASO). siRNA, RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) ile bağlanabilir ve RISC ile bağlandıktan sonra, spesifik mRNA küçük parçalarını kesmeyi hedefleyebilir, böylece spesifik mRNA'nın translasyon sürecini kesintiye uğratabilir ve hedef genin ekspresyonunu inhibe edebilir (7). ASO, spesifik dizilerini hedef gen DNA veya mRNA ile birleştirerek gen ekspresyonunu engelleyen moleküler bir ilaçtır (8). Dördüncü DAA Kapsid düzenleği inhibitörleridir. Kapsid düzenleği inhibitörleri, nükleokapsid düzenlenme sürecini bloke ederek viral replikasyonu ve cccDNA takviyesini etkiler. Etki mekanizmalarına dayalı olarak iki CpAM sınıfı tanımlanmıştır. Sınıf I CpAM'ler, kapsid oluşumunun kinetiğini artırır ve yanlış birleştirilmiş kapsidlerin oluşumuna yol açar. Sınıf II CpAM'ler, kapsid toplanmasını hızlandıran ve boş olan ve viral pgRNA ve HBV polimeraz içermeyen morfolojik olarak normal kapsidler oluşturur (1,3,9). Beşinci DAA HBsAg salgılama inhibitörleridir; HBsAg'nin hepatositlerden salınmasını engeller. Ayrıca, enfekte hepatositten HBsAg salınımının engellenmesi ile hepatosite giriş sonrası aşamalarını da inhibe ederler (10).

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Konak immün yanıtını modüle eden tedaviler

Kronik HBV enfeksiyonu, zayıf efektör sitotoksik aktivite, bozulmuş sitokin üretimi ve çoklu inhibitör reseptörlerin sürekli ifadesi ile karakterize edilen bir durum olan T hücre işlev bozukluğuna ("tükenme") yol açar. Bu nedenle, fonksiyonel kür sadece sürekli viral baskılamaya değil, aynı zamanda etkili bir antiviral bağışıklık tepkisinin indüklenmesine de bağlıdır (1,11-14). HBV'de fonksiyonel kür, antiviral bağışıklığın uygun şekilde düzenlenmiş aktivasyonu ile elde edilebilir. HBV'nin kontrol edildiği hastalar, anti-HBV'ye özgü humoral ve hücresele bağışıklığın koordineli aktivasyonu ile karakterize edilir (1). Bu grup tedaviler de kendi içinde beşe ayrılmaktadır: Toll-like reseptör (TLR) agonistleri, terapötik aşılarda, immün checkpoint inhibitörleri, monoklonal antikolar, apoptoz proteinleri (IAP'ler) antagonistlerinin inhibitörü. Toll-like reseptörler (TLR'ler), viral enfeksiyonun ilk sensörleridir ve antiviral araçların üretimini indükleyen hücre içi yolları başlatır. TLR'lere bağlandıktan sonra, interferon (IFN)'lerin ve diğer sitokinlerin/kemokinlerin bir dizi üretimi indüklenir, doğal öldürücü (NK) hücreler, sitotoksik T lenfositleri aktive olur, böylece doğal ve adaptif bağışıklık tepkileri aynı anda aktive olur (9,15-17). TLR agonistleri (TLR-7 ve TLR-8), endojen IFN'lerin üretiminde, IFN ile uyarılan genlerin indüklenmesinde ve Janus Kinaz/sinyal transdüseri ve transkripsiyon sinyali yolunun aktivatörü gibi diğer sinyalleşme kaskadlarının aktivasyonunda yer alır. Sonuç olarak HBV replikasyonu inhibe olur. İmmünomodülatör tedaviler içinde ikincisi terapötik aşılardır. Enfeksiyöz patojenlerle mücadele etmek için hastanın bağışıklık sistemini harekete geçirmeyi amaçlayan terapötik aşılarda, immünoterapötik bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir. Bununla birlikte birçok aşı çalışması başarısız olmuştur (18-20).

İmmün yanıtı modüle eden tedavilerden üçüncüsü check-point inhibitörleridir. Anti-PD-1/PD-L1, sadece periferde değil, aynı zamanda intrahepatik lenfositlerde T-hücre antiviral fonksiyonlarını yeniden düzenleyerek kronik HBV enfeksiyonu için umut verici bir terapötik aday olabilir. PD1-PDL1 etkileşimini bloke eden antikolar, kusurlu HBV'ye özgü T ve B hücre yanıtını kısmen eski haline getirebilir (1,21). Bu grubun dördüncü üyesi monoklonal antikolardır; aktive edilmiş B hücreleri, nötralize edici antikolar üreterek, viral yayılmayı önleyerek ve dolaşımdaki virüsleri temizleyerek HBV enfeksiyonunun yayılmasını daha da sınırlar. Son yıllarda, HBV'yi hedef alan birkaç monoklonal antikor geliştirilmiş ve yüksek afinite, özgünlük ve nötralize edici etki göstermiştir. Nötralize edici antikor takviyelerinin tedavide yeri olabilir (22-24). Beşinci immün modülatör tedavi apoptoz proteinleri (IAP'ler) antagonistlerinin inhibitörüdür. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, IAP'lerin viral enfeksiyonun enflamatuvar ortamında T hücre proliferasyonu ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur, bu da IAP antagonistlerinin immün yanıtı düzenlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (25).

Özetle, HBV için yeni terapötik stratejiler, HBsAg'nin tedavi sonu kalıcı kaybı ile karakterize edilen fonksiyonel kürü sağlamayı amaçlamaktadır. cccDNA ve entegre DNA'nın varlığı ve HBV'ye özgü bağışıklığın derin modifikasyonları, antiviral yaklaşımlar için temel zorluklardır. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun fonksiyonel kürü için farklı mekanizmalar yoluyla hareket eden yeni ilaçların bir kombinasyonu ile daha etkin sonuçlar elde edilebilir. Viral yaşam döngüsünü doğrudan hedefleyen tedaviler ile konak immün sistemini düzenleyen tedavilerin kombinasyonlarının etkili olduğu düşünülmektedir.

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Kaynaklar

1. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertolotti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:827–44.
2. Zhang XD, Zhao LN. Perspectives in the development of new drugs against hepatitis B virus. *J Clin Hepatol* 2021;37:993–8.
3. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals. *Chin Med J.* 2022;135:571-83.
4. Schieck A, Muller T, Schulze A, Haberkorn U, Urban S, Mier W. Solid-phase synthesis of the lipopeptide Myr-HBVpreS/2-78, a hepatitis B virus entry inhibitor. *Molecules* 2010;15:4773–83.
5. Zhao K, Liu S, Chen Y, Yao Y, Zhou M, Yuan Y, et al. Upregulation of HBV transcription by sodium taurocholate cotransporting polypeptide at the postentry step is inhibited by the entry inhibitor Myrcludex B. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:186.
6. Martinez MG, Inchauspe A, Delberghe E, Chapus F, Zoulim F. Targeting hepatitis B virus with CRISPR/Cas9 approach. *J Hepatol.* 2020;73:841–2.
7. Pan JL, Xu XY. Research progress of siRNA in reducing serum HBsAg levels in patients with chronic hepatitis B. *Chin J Hepatol.* 2020;28:179–82.
8. Watts JK, Corey DR. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. *J Pathol* 2012;226:365–79.
9. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. *Int J Mol Sci.* 2020;22:213.
10. Vaillant, A. Nucleic acid polymers: broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res.* 2016;133: 32–40.
11. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:71–83.
12. Mouzannar K, Liang TJ. Hepatitis B virus—recent therapeutic advances and challenges to cure. *J Hepatol* 2020;73:694–5.
13. Ye B, Liu X, Li X, Kong H, Tian L, Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: Current knowledge and clinical significance. *Cell Death Dis.* 2015, 6, e1694.
14. Yang HC, Kao JH. Viral hepatitis. HBV cure—can we pin our hopes on immunotherapy? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:129–31.
15. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001;2:675–80.
16. Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, Bagath M, Krishnan G, Bhatta R. Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol* 2018;37:20–36.
17. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215–29.
18. Kosinska AD, Bauer T, Protzer U. Therapeutic vaccination for chronic hepatitis B. *Curr Opin Virol* 2017;23:75–81.
19. Dembek C, Protzer U, Roggendorf M. Overcoming immune tolerance in chronic hepatitis B by therapeutic vaccination. *Curr Opin Virol* 2018;30:58–67.
20. Lim SG, Agcaoili J, De Souza NNA, Chan E. Therapeutic vaccination for chronic hepatitis B: a systematic review

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2019;26:803–17.

21. Fiscaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, et al. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;138:682–63.

22. Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:23–61.

23. Wang Q, Michailidis E, Yu Y, Wang Z, Hurley AM, Oren DA, et al. A combination of human broadly neutralizing antibodies against hepatitis B virus HBsAg with distinct epitopes suppresses escape mutations. *Cell Host Microbe* 2020;28:335–49

24. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297–309.

25. Gentle IE, Moelter I, Lechler N, Bambach S, Vucikuja S, Hacker G, et al. Inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) are required for effective T-cell expansion/survival during antiviral immunity in mice. *Blood* 2014;123:659–68.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



HBV Korunma ve Aşılama Son Durum

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 verilerine göre dünya genelinde halen bir buçuk milyon yeni Hepatit B Virus (HBV) ile enfekte olgu bildirilmekte ve yaklaşık 820 bin olgu HBV ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Dünya genelinde halen HBV ile enfekte olguların sadece %10'nuna tanı konulabilmekte ve bu olguların sadece %2'sine tedavi başlanabilmektedir. Tanı, tedaviye erişimdeki zorluklar ve HBV'nin mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun henüz mümkün olmaması nedeni ile korunmanın önemi bir kat daha artmaktadır.

HBV enfeksiyonundan korunmak için 3 ana strateji mevcuttur:

- Enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler
- Pasif immünizasyon
- Aktif immünizasyon

İnfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler

Bu konuda yapılabilecekler, güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi madde bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler alınması, kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması olduğu düşünülmektedir.

Pasif immünizasyon

HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan bireyde karşılaşma sonrası erken dönemde koruma amacıyla uygulanmaktadır. Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG), yüksek titrede antiHBs içermektedir. HBİG, 100000-200000 IU/mL antiHBs içerecek şekilde standardize edilmiştir, erişkinde 0.06mL/kg dozunda uygulanmaktadır. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100000IU, IM uygulanır, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere; ilk 24 saatte AŞI+ HBİG uygulanması önerilmektedir. Temas sonrası korunma sağlanmasında en önemli parametre bağışıklamaya başlamanın süresidir. Perkutan maruziyetler sonrası ilk 7 günde, cinsel yolla karşılaşma sonrası ilk 14 günde aşı ve HBİG birlikte bağışıklamaya başlanması önerilmektedir. HBV enfeksiyonuna karşı 3-6 ay koruyucudur.

Aktif immünizasyon

Hepatit B aşılıarı

Hepatit B aşısı olarak ilk kez 1981 yılında plazma derivesinden elde edilen HBV aşılıarı lisans aldı. Plazma derivesinden elde edilen aşılıar ile ilgili kan kaynaklı patojenlerin bulaşı konusunda endişeler olması ve maliyetleri birçok toplumda kabul edilebilirliğini olumsuz etkiledi. Rekombinant hbv aşılıarı ise 1986 yılında ruhsat almıştır ve yüksek immünojeniteye sahip olup infant ve çocuklarda %95 koruyuculuk sağlamaktadırlar. Rekombinasyon teknolojisi ile elde edilen aşılıar maya kökenli aşılıar ve memeli hücrelerinden üretilen aşılıar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar.

Dünya genelinde çok sayıda rekombinant aşı bulunmaktadır. Bunlar arasında Hepatit A ve B aşılıarını birlikte içeren kombine aşılıar, DTaP+Hepatit B+ inaktive polio aşılıarını içeren beşli kombine aşı, Hepatit B ve Hib kombine aşılıarı sayılabilir. En iyi antikör yanıtı elde edildiği ve DSÖ'nün de önerdiği dozlaşma; 0,1,6 aylarda birer doz olan şemadır. Hızlı yanıt elde edilmesi için; 0,1,2,12 aylarda birer doz, yine bazı özel durumlarda hızlandırılmış uygulanabilir.

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



Rekombinant HBV aşılıları oldukça immunojeniktir. Sağlıklı infant ve çocuklarda %95 üzerinde seropozitiflik sağlamaktadır. 60 yaş üzerinde koruyuculuk oranları %60-70'lere düşmektedir. Sigara, obesite, HIV enfeksiyonu, genetik faktörler, kronik hastalıklar yanıt oranlarını düşürmektedir. HBsAg proteini yanısıra glikolize pre-S1 ve pre-S2 proteinlerini içeren memeli hücrelerinden üretilmiş ikinci jenerasyon aşılılar daha immunojeniktir ancak pahalı oldukları için universal aşılama programında kullanılamamaktadırlar. Sadece bağışıklığı baskılanmış kişiler ve aşı yanıtı olmayanlarda kullanılmaları önerilmektedir.

Hepatit B Taraması Önerilen Risk Grupları

Hepatit B için tarama yapılması ve öncelikli olarak aşılanması önerilen gruplar; Hemodiyaliz hastaları, solid organ transplant (SOT) ve kemik iliği transplant (KİT) aday ve alıcıları, sağlık çalışanları, madde bağımlıları, mahkumlar, kuaför, manikür/pedikürcüler, dövme, piercing, yaptırımlar, sık kan ve kan ürünü kullananlar, HBsAg pozitif bireyin yakınları, Çok sayıda cinsel eşi olanlar, yetiştirme yurtlarında bulunanlar, tıbbi atık yönetiminde çalışanlar, HBV dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar, zihinsel engelli bakımevlerinde bulunanlar, güvenlik personeli (asker, polis vb. arasında kan ve hasta çıkartıları ile temas riski yüksek olanlar), kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayanlar, göçmenlerle doğrudan temas halinde bulunan personel sayılabilir.

Özel Grupların Aşılması

Gebelikte HBV aşılması; Rekombinant aşılılar gebelik ve emzirme döneminde uygulanabilirler

güvenle

KBV hastalarında aşılama; Bu grupta aşı yanıtı daha düşüktür. AntiHBs yanıtı kısa süreli olduğu bilinmektedir. Bu grupta çift doz aşılama ya da üçden fazla doz aşılama önerilir.

HIV pozitif olgularda aşılama; CD4 düzeyi <200 olan olgularda ART başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede aşılamanın başlanması ve aşılama tamamlandıktan sonra 1-2 ay sonra AntiHBs kontrolü önerilmektedir.

HBV aşılama programlarının güvenliği

Dünya genelinde 1982'den itibaren 1 milyar dozun üzerinde HBV aşılması uygulanmıştır ve güvenli bulunmuştur. Aşılama sonrası yan etkiler (lokal ağrı, myalji, geçici ateş) nadir, hafif ve geçicidir. Hepatit B aşılması ile ilişkili olduğu düşünülen bazı klinik tablolar (Guillain Barre sendromu, multiple skleroz, lösemi, diyabet, demiyelizan hastalıklar, kronik yorgunluk sendromu, artrit, otoimmün hastalıklar...vb) ile ilgili yapılmış olan uzun dönemli çalışmalar arada ilişki olmadığını göstermiştir.

Aşılama sonrası antiHBs kontrolü önerilen gruplar

Aşılama sonrası antiHBs kontrolü önerilen gruplar olarak; HbsAg pozitif annelerin bebekleri, sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, HIV pozitif olgular, İmmüsupresif kişiler, HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri, HBsAg pozitif kişilerin malzemelerini ortak kullanımı sonucu kesici alet yaralanması veya kan teması olan kişiler sayılabilir.

Hepatit B aşılması ile ilgili dünyada uygulanan stratejiler

1991 yılında DSÖ tüm ülkelerde 1997 yılına dek HBV aşılmasının ulusal aşılama programına alınmasını önermiştir ve sonrasında tüm infantlara doğumda aşılama (perinatal ve erken postnatal bulaş KHB enfeksiyonunun en önemli bulaş yolu olması nedeni ile) ve bu aşılama olmayan çocuk ve adolesanların ise yakalama aşılama programına alınmasını önermektedir. 2016 yılında DSÖ'nün doğumda aşılama önerisini 101 ülke (%52) uygulamaya koymuştur. 2019 yılı sonunda 189 ülke (%97) hepatit B aşılmasını ülkelerinin ulusal aşılama programına almıştır. 1990'larda %1 olan infantlarda 3 doz HBV aşılmasının kapsayıcılığı 2019'da %85 oranına yükselmiştir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



Ülkemizde Hepatit B Bağışıklaması

Hepatit B aşısı çocukluk çağı aşı takvimine 1998 yılında girmiştir. 2005 yılında adolesan aşılmasına geçiş niteliğinde ilköğretim okullarında HBV aşılması uygulamaya girmiştir. 2005-2009 yılları arasında ilköğretimde yakalama aşı uygulamaları başlatılmıştır. 2008-2009 yıllarında genişletilmiş bağışıklama programı kapsamında ulusal yenidoğan aşılması başlamıştır. Erişkinlerde geniş bir risk grubuna ücretsiz aşılama uygulanmaktadır. Ülkemizde 2018 yılında viral hepatit önleme ve kontrol programı oluşturulmuştur ve bu programda viral hepatitlerle savaşmada sekiz strateji oluşturulmuştur bunlar; farkındalığı artırmak, aşılama sayısını artırmak, hasta izlemine sağlamlaştırmak, perinatal geçişi azaltmak, tedaviye erişimi kolaylaştırmak, kan ve kan ürünlerinin güvenilirliğini artırmak, damar içi ilaç bağımlılarını izlemek, sağlık bakımı ilişkili bulaşa engel olmaktır.

Sonuç

KHB halen küresel bir halk sağlığı sorundur. Aşılanmanın HBV infeksiyonundan korunmada önemli ve fiyat etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. HBV aşılması birçok ülkede ulusal aşılama programına alınmıştır ve yenidoğan aşılmasının kapsayıcılığı artırılmaya çalışılmaktadır. Halen tanı koymada ve tanı konanların tedaviye erişiminde zorluklar devam etmektedir.

Kaynaklar

- 1 . Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Web Annex 2. Data methods ISBN 978-92-4-003099-2 (Erişim tarihi: Eylül 2022)
- 2 . Patyn J, Hendickx G, Vorsters A, Damme PV. Hepatitis B Vaccines. The Journal of Infectious Diseases of 2021;224 (4):343-351. (Erişim tarihi: Eylül 2022)
- 3 . World Health Organization. (2016). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206453> (erişim tarih: Eylül 2022)
- 4 . Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026.
- 5 . Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis 2011;11:337.



Entekavir İlişkili Hiperbilirubinemi: Komplike Bir Akut Hepatit B Olgusu

Ceyda GEYİKTEPE-GÜÇLÜ¹, Gülşah TUNÇER¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Giriş:

Hepatit B virusu (HBV), hepadnavirus ailesine ait çift sarmallı bir DNA virusudur. HBV enfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle küresel bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1, 2). Dünyada 250 milyondan fazla HBV taşıyıcısının olduğu ve bunların yılda yaklaşık 600.000'inin HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir (3). Aşağıda akut hepatit B / kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi ön tanılarıyla takip edilen bir olgu sunulmuştur.

Olgu:

Bilinen hipertansiyon dışında kronik hastalığı olmayan 60 yaşında erkek hasta, İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne oral alımda azalma, kırıklık, idrar renginde koyulaşma ve sarılık yakınmalarıyla başvurdu. Bir hafta önce dış merkezde yapılan tetkiklerinde HBs Ag pozitif, Anti-HBc IgM pozitif (2.21) saptanan hastanın hastanemizde yapılan tahlillerinde; alanin aminotransferaz (ALT): 813 İÜ/lit, aspartat aminotransferaz (AST): 681 İÜ/lit, total bilirubin: 11.02 mg/dl, indirekt bilirubin: 1.29 mg/dl, trombosit sayısı: 358000/mm³, INR:1, albümin:39 gr/lit saptandı. Serolojik testlerinde HBsAg pozitif, anti-HBc IgM negatif, HBe Ag pozitif, Anti-HBc IgG pozitif, Anti HCV negatif, Anti-HAV IgM negatif olarak sonuçlandı. Dört ay önce dış merkezde bakılan HBsAg negatifti, daha önce Anti-HBc IgG antikoru hiç bakılmamıştı. Hastanın HBV-DNA: 57.000.000 kopya/ml, delta antikoru negatif saptanmıştı. Öyküsünde korunmasız cinsel temas, kan transfüzyonu, geçirilmiş operasyon, dövme, kanamalı diş tedavisi, kesici-delici alet yaralanması, bitkisel ürün tüketimi, mantar yeme ve hepatotoksik olabilecek ilaç kullanımı tariflemiyordu. Hasta servisimize yatırıldı. Mutlak yatak istirahati önerildi ve semptomatik tedavisi düzenlendi. Çekilen batın tomografisinde safra kesesi hidropik ve koledokta dört mm'lik taş görüldü, intrahepatik safra yolları belirgin izlendi. Takiplerinde AST: 812 İÜ/lit, ALT:759 İÜ/lit, total bilirubin: 15.7 mg/dl, INR:1.1, indirekt bilirubin: 2.43 mg/dl görüldü. Anti-HBc IgM titresi <10' dan düşük, HBV-DNA düzeyi yüksek hastada akut hepatit B / kronik hepatit B' nin akut alevlenmesi ayrımı yapılamayacağından hastaya entekavir 0.5 mg tablet, günde bir kez olacak şekilde başlandı. Entekavir tedavisinin yedinci gününde karaciğer enzimleri gerileyen ancak bilirubin artışı devam eden hasta batın tomografisi bulgularıyla gastroenterolog görüşü istendi; muayene bulgularının kolanjit tablosuyla uyumlu olmadığı, viral hepatit ön planda düşünüldüğü belirtilerek, batın manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve MR-kolanjiopankreatografi (MRCP) çekilmesi önerildi. Çekilen batın MR ve MRCP'de, periportal düzeyde ödem (hepatite sekonder), safra kesesi duvar kalınlığında artış, perikolesistik sıvı (kolesistit, hepatite sekonder), koledok distalinde üç mm boyutunda taş görüldü. Hastanın klinik bulguları ve görüntüleme bulguları gastroenterolog tarafından tekrar değerlendirildi; kolanjit ya da tıkaçıcı bir patoloji düşünülmeyişi belirtildi. Hastada ayırıcı tanı için gönderilen otoimmün hepatit belirteçleri negatifti; Rose Bengal, Wright tüp aglütinasyon testi, VDRL, Anti-toxoplasma IgM ve IgG, Anti-CMV IgM, EBV-VCA IgM negatif, Anti-CMV IgG pozitif olarak sonuçlandı. Antiviral tedavinin ikinci haftasında total bilirubin: 20 mg/dl, AST: 405 İÜ/lit, ALT: 307 İÜ/lit (başlangıçta ALT ön plandayken sonrasında AST yüksekliği ön plana geçti) olması üzerine gastroenterolog tarafından tedavisine ursedeoksikolik asit eklendi. Antiviral direnci ihtimali göz önünde bulundurularak kontrol HBV-DNA gönderildi. HBV-DNA:1400 kopya/ml olarak sonuçlandı. Ursedeoksikolik asit eklenmesiyle birlikte total bilirubin 20 mg/dl'den 17 mg/dl'ye gerileyen hastada tekrar bilirubin artışı görülmesi üzerine entekavire bağlı

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



hiperbilirubinemi yan etkisi düşünülerek antiviral tedavi tenofovir disoproksil (TDF) olarak değiştirildi. TDF tedavisi altında total bilirubin: 6.5 mg/dl'ye kadar geriledi, karaciğer enzimleri de gerileyen hastanın ursedeoksikolik asit ve TDF tedavisine devam edilmesi planlandı ve hasta poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

İrdeleme:

HBV enfeksiyonunun klinik belirtilerinin spektrumu hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklik gösterir. Hastamızda akut hepatit B / kronik hepatit B zemininde alevlenme ayrımı yapılamadığından başlanan entekavir tedavisine rağmen bilirubin düzeyinde düşme olmaması, ursedeoksikolik asit tedavisiyle hafif düzeyde azalma sağlanması, tenofovir disoproksile tedavi değişikliği sonrasında bilirubin düzeyinde belirgin azalma görülmesi hastamızda eşlik eden safra ve safra yolları patolojileriyle birlikte ilaç yan etkisi gibi ayırıcı tanıları düşündürmüştür. İlaç direnci varlığı da göz önünde bulundurulmuş, ancak entekavir tedavisi altında iki haftada HBV-DNA düzeylerinde düşme sağlandığı görüldüğü için bu ihtimal dışlanmıştır.

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar, interferon- α ve nükleoz(t)it analogları (lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir) olarak sınıflandırılabilir. Entekavir KHB tedavisinde kullanılan, antiviral etkinliği yüksek, direnç gelişme oranı düşük bir nükleozid analogudur ⁽⁴⁾. Entekavire bağlı en sık görülen yan etkiler, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve kusmadır. Daha nadir görülen iki ciddi yan etkisi, laktik asidoz ve karaciğer toksisitesidir. Entekavire bağlı %2-3 oranında hiperbilirubinemi geliştiği bildirilmektedir ⁽⁵⁾.

HBV enfeksiyonu olgularında tedavi yanıtını değerlendirmek ve yorumlamakta zorlukların yaşanabileceği, hastalarda olası tanı ve ayırıcı tanıların, tedavi amacıyla verilen ilaçların yan etki profilinin değerlendirilmesinin takibin her aşamasında mutlaka gözden geçirilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Avrupa Karaciğer EASL klinik uygulama kılavuzları Çalışması Birliği: Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi. *J Hepatol.* 2012; 57: 167-85.
2. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(2): e00046-19.
3. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016 Jan;10(1):1-98.
4. Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with Lamivudine. *Hepatol Res.* 2007; 35(Suppl I): 55-61.
5. https://www.uptodate.com/contents/entecavir-drug-information?search=entecavir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F165210

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Kronik Hepatit C Olguları: Olgu Sunumu

Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY

Erzurum Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının ana nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 verilerine göre, tüm dünyada 58 milyon kişinin HCV ile kronik olarak enfekte olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların yaklaşık 290 000'i, çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) nedeniyle yaşamını yitirmiştir (1,2).

Hepatit B virüsü (HBV) ile HCV enfeksiyonu birlikteliği görülebilmekte olup HBV/HCV koinfeksiyon sıklığı, yapılan çalışmalarda %1 ile %15 arasında değişmektedir (3-5). Bu nedenden dolayı, hepatit etkenlerinden biriyle enfekte olan hastaların diğer hepatotrop virüslerle karşılaşma riskinin araştırılması ve buna yönelik tedavi ya da önleme girişimlerinin (aşı vb.) yapılması önerilmektedir (2).

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde, günümüzde direkt etkili antiviraller (DEA) kullanılmaktadır. Antiviral ilaçlarla %95'in üzerinde kür şansı sağlanmaktadır. Her ne kadar kür sağlansa da ileri karaciğer hasarı olan hastalarda, uzun dönemde HSK gelişme riski devam ettiği için bu hasta grubunun takipten çıkarılmaması gerekmektedir. Yine çalışmalar göstermiştir ki, HBV/HCV koinfeksiyonu varlığında siroz ve HSK gelişme riski daha yüksektir. Bu sebepten dolayı, kronik HCV enfeksiyonu tedavisi sonrası HBV reaktivasyonu açısından hastaların takip edilmesi önerilmektedir (2).

Olgu 1

69 yaşında, bilinen renal arter stenozu ve 18 yaşında geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü olan erkek hastanın sağ yanaktaki kitleye yönelik deri biyopsisi planlanmıştır. Girişim öncesi bakılan pre-op tetkiklerde HBsAg ve Anti-HCV pozitif saptanması üzerine Şubat 2017'de polikliniğimize başvurmuştur. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın sistemik muayenesinde özellik yoktu. Bakılan tetkiklerinde, HCV-RNA: 3.142.000 IU/ML, Genotip 1b, HBV-DNA: Negatif. Delta antikor: Negatif, Anti-HBe: Pozitif, HBeAg: Negatif, Anti-HAV Ig G: Pozitif, AFP:14 ng/ml, ALT: 31 U/L, AST: 57 U/L, saptanmış olup diğer hemogram ve biyokimyasal tetkikleri olağandı. Yapılan hepatobiliyer ultrasonografide (US) özellik yoktu. O dönemki Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) göre, tedavi öncesi karaciğer biyopsisi istendiği için hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Karaciğer biyopsisi sonucu, İSHAK modifiye HAI: 7/18, Fibrozis: 4/6 saptanmıştır. Hastaya, o dönemki geri ödeme kapsamında olan ilaçlardan Dasabuvir 2 X 250 mg tablet ve Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir 1 X 2 tablet (12,5 mg/75 mg/50 mg) (PROD) tedavisi 12 hafta süreyle kullanılmak üzere başlanmıştır. Takiplerinde ilaç yan etkisi saptanmamıştır. Tedavi sonu 12. haftada bakılan HCV-RNA sonucu negatif saptanan hastada kalıcı virolojik yanıt (KVY 12) sağlanmış olup hastanın HBV-DNA düzeyleri, tablodaki gibi seyretmiştir:

| | Başlangıç | Tedavinin 1. ayı | Tedavinin 2. ayı | Tedavinin 3. ayı | TS 3. ay | TS 6. ay |
|-----------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------|----------|
| HBV-DNA (IU/ml) | Negatif | 1020 | 971 | 59 | Bilinmiyor | 2477 |

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Bunun üzerine hastada HBV reaktivasyonu kabul edilerek hastaya entekavir 0,5 mg 1*1 başlanmıştır. Takiplerinde HBV-DNA düzeyi negatife dönmüştür ve son takiplerinde halen negatif seyretmektedir. KCFT, Hemogram, AFP takipleri normaldir.

Sonuç olarak, HBV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda, kronik HCV infeksiyonu tedavisi esnasında ya da sonrasında HBV reaktivasyonunun olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle HBsAg ve Anti-HBs negatif olan olgularda Anti-HBc Ig G bakılarak kişinin HBV ile karşılaşmış veya karşılaşmadığının gösterilmesi ve HBV reaktivasyonu açısından dikkatli olunmasının akılda tutulması gerekmektedir.

Olgu 2

82 yaşında, bilinen Romatoid Artrit (RA), Esansiyel Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH) tanılı kadın hasta, yaklaşık 20 sene önce dış merkezde Kronik HCV infeksiyonu nedeniyle interferon ve ribavirin tedavisi aldığını ifade etmektedir. Heyet raporu amaçlı Nisan 2018'de polikliniğimize başvuran hastanın HCV-RNA: 434.000 iu/ml saptanması üzerine İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine yönlendirildi. Yaklaşık 1 sene sonra polikliniğe başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyiydi. El parmaklarında deformiteler olan hastanın sistemik muayenesinde solunum sesleri bazallerde azalmış ve ince krepitasyonlar mevcuttu. Bilateral pretibiyal ödemi olan hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın yapılan tetkiklerinde, Genotip 1b, ALT: 36 U/L, AST: 45 U/L saptandı. Albumin 33 g/L, T. Protein: 70 g/L, AFP: 3.8 ng/ml saptanmıştır. Yapılan Batın US'de karaciğer konturları lobüle, sol lob hipertrofik, parankim ekosu ince granüler yapıda (kronik karaciğer hastalığı) olup izlenebilen alanlarda sınırlanabilen kistik ya da solid kitle lezyonu saptanmamıştır. İlaç etkileşimi olmaması üzerine o dönemki SUT'a göre hastaya 12 hafta süreyle kullanılmak üzere PROD rejimi başlanmıştır. Takiplerinde yan etki görülmemiştir. Hastada KVV 12 ve KVV 24 sağlanmış olup, araya COVID-19 pandemisinin girmesi üzerine hasta kontrollerine gelmemiştir.

Temmuz 2021'de hasta inkarsere umbilikal herni nedeniyle genel cerrahi hekimi tarafından opere edilmiştir. O dönem karaciğere yönelik görüntüleme yapılmamış olan hasta, Ekim 2021'de bu sefer volvulus şüphesiyle tekrar genel cerrahi servisine interne edilmiştir Batına yönelik çekilen bilgisayarlı tomografisinde karaciğerde segment 5-6'da 24 mm hipodens lezyon tespit edilmiştir. Hastaya o dönem bir kez AFP ölçümü yapılmış olup normal sınırlarda saptanmıştır. Volvulus ve gastrointestinal kanama nedeniyle takip edilen hastaya, daha sonra karaciğerdeki lezyon için biyopsi planlanmıştır. Yapılan biyopsi sonucunda hastada HSK saptanmıştır. Onkoloji tarafından kemoterapi önerilen hasta ve hasta yakınları, hastanın yaşlı ve ek hastalıklarının fazla olması nedeniyle önerilen tedaviyi kabul etmemişlerdir. Hasta, dönem dönem palyasyon amaçlı palyatif serviste takip edilmektedir.

Sonuç olarak, pandeminin etkisiyle ne yazık ki kronik hepatit C hastalarımız takiplerine gelememiştir. Amacımız, eğer bu ve bunun gibi hastalar takiplerine gelebilseydi daha erken dönemde HSK tespit edilerek tedavi şanslarının olabileceği üzerinde durmaktır. Aynı zamanda her ne kadar KVV 24 sağlanmış bile olsa özellikle ileri karaciğer hasarı olan Kronik HCV hastalarında HSK gelişebileceği akılda tutulmalıdır ve bu hastalar takipten çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Erişim tarihi: 14.9.2022
2. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H, European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. Journal of Hepatology. 2020 Nov 1;73(5):1170-218.

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



3. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008 Apr;23(4):512-20.
4. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Current hepatitis reports*. 2010 Nov;9(4):260-9.
5. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2018 Sep 9;6(3):296.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Böbrek Yetmezlikli ve Hemodiyaliz Hastalarında KHB Yönetimi

Prof. Dr. Funda ŞİMŞEK

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) glomerüler filtrasyon hızında (GFH), bozulma, azalma anlamına gelir. Glomerüler filtrasyon hızı akut böbrek hasarı dışında böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir. KBH, GFH'ye göre 5 evreye ayrılır. Evre 1, GFH'in iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu (>90 ml/dk) durumlarıdır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nin bulunması (60-89 mL/dk) durumudur. Evre III de GFH 'nda orta derecede azalma (59-30 mL/dk), Evre IV de ise ciddi GFH azalması (29-15 mL/dk) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk. nın altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir. HBV ile ilişkili membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit, mezenşiyal proliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, fokal segmental glomeruloskleroz, poliarteritis nodoza gibi nefropati tabloları görülebilir. Son dönem böbrek yetmezliği immüno-kompromise bir durum olup, hücrel immünitede bozukluk olması anlamına gelmektedir. Hemodiyalize giren hastalarda lenfopeni vardır ve T4 ve T8 lenfositleri düşüktür. Üremik lenfositlerin sağlıklı kişilerdekine göre daha yavaş proliferasyon göstermiştir. Böylelikle viral enfeksiyonlara daha duyarlıdır.

Diyaliz sırasında HBV ile enfekte olup kronik HBV enfeksiyonu gelişebilir. Diyaliz hastaları damar yolu ile olan işlemlere çok fazla maruz kalmaktadır. Bu durum seropozitif hale gelmeleri riskini artırır. Hepatit B virusu bulaşında bilinen risk faktörlerine ek olarak hemodiyalizin sıklığı ve süresi, kan transfüzyonu öyküsü, uygun yapılmayan transplantasyonlar ve okült HBV varlığı da önemlidir. Bu hastaların tedavi endikasyonları normal popülasyonda olduğu gibidir.

Tüm diyaliz ve renal transplant hastaları hepatit markerları açısından taranmalıdır. HBsAg pozitif diyaliz hastaları tedavi almaları gerekiyorsa entekavir veya tenofovir alafenamid (TAF) tercih edilmesi önerilmektedir. HBsAg pozitif renal transplant alıcılarının profilaksi veya tedavi amaçlı entekavir veya tenofovir alafenamid (TAF) kullanması önerilir. HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif renal transplant alıcıları için profilaksi ya da tedavi gerekmemektedir. Bu vakalar renal transplantasyondan sonra HBV enfeksiyonu açısından takip edilmelidir.

Kullanılan ilaçlar;

İnterferonlar, KBY-HBV enfeksiyonlarında etkinliğin sınırlı olması ve yan etkileri nedeni ile tercih edilmemektedir. Bu ilaç renal transplantasyonu olan hastalarda akut rejeksiyona neden olduğu için kontrendikedir.

Lamuvudin ve telbuvudin direnç sorunu, adefovir ise hem direnç nedeni ile hem de renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi nedeni ile ilk seçenek ajanlar olarak kullanılmamaktadır. Doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir.

Entekavir bu hasta grubunda yüksek genetik bariyeri ve renal fonksiyon üzerine negatif etkisinin olmaması nedeni ile tedavide seçilecek ajanlar arasında ilk sırada yer alır.

Tenofovir disoproksil yüksek genetik bariyerli bir ajan olup GFH 50-60 ml/dak olan hastalarda dikkatli kullanılması gereken bir ajandır. Tenofovir alafenamid (TAF) hem naiv hem de NA deneyimli hastalarda kullanılabilir. TAF hariç tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır TAF için GFR <15 ml/dk 'a kadar kullanılabilir. GFR <15 altında ise diyalize girdiği sürece kullanılabilir.

Renal fonksiyonu normal olsun olmasın bu tedavi ajanlarından biri başlanan hastalar tedavinin ilk üç ayında her ay, ilk yıl üç ayda bir, sonra her altı ayda bir renal fonksiyonları takip edilmelidir. Ancak dekompanse siroz, kontrolsüz diyabet, proteinüri, kontrolsüz hipertansiyon, aktif glomerulonefrit, GFH 50-60 arasında ise bu hastalarda daha

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



dikkatli olunmalıdır.

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır?

HBsAg ve AntiHBs negatif böbrek hastaları diyalize girmeyi beklemeden aşılanmalıdır.

Hepatit B'ye duyarlı olan hastalara, 0, 1, 2, 12. şeması çift doz intramusküler hepatit B aşısı uygulanarak yapılmalıdır. Yıllık kontrol yapılmalıdır.

Son aşidan 1-2 ay sonra bakılan tetkikte, aşılama protokolüne yanıtız kalan hastalarda (antikor titresi ≤ 10 IU/L), 3 dozluk aynı protokol yeniden tekrarlanmalıdır.

Aşıya yanıt veya geçirilmiş enfeksiyon sonucu oluşan antikor titresi ≤ 10 IU/L olur ise bir kez daha çift doz aşı yapılmalıdır. Kontrol antikor titresi ≤ 10 IU/L kalır ise tekrarın yararı yoktur. KBY hastaları hemodiyalize girmeden standart şemada aşı protokolüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017
2. AASLD Hepatit B Kılavuzu 2018
3. EASL 2017
4. Türk Nefroloji Derneği Kılavuzu 2014
5. Masoodi I, Singh C, Wani IA, Wani MM, Ahmed TI, Sheikh RY. Sero Conversion of Viral Hepatitis among End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis in Kashmir: Results of a Prospective Study. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 26;7(4):587-593.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



Gebelik ve Emzirme Döneminde Kronik Hepatit B Yönetimi

Prof. Dr. Nazlım AKTUĞ-DEMİR

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

Hepatit B virüs infeksiyonu, önemli bir küresel sağlık problemidir. Dünya çapında 257 milyon insan HBV ile kronik olarak enfektir. Ayrıca %95'inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamakta olan 65 milyon doğurganlık çağında kadının HBsAg pozitif olduğu bilinmektedir. HBV infeksiyonu, temel olarak kan ürünleri, cinsel veya perinatal yol ile bulaşmaktadır. Kronikleşme virüsün alındığı yaşla ters orantılıdır. Erişkinlerde %5'in altında kronikleşen bu infeksiyon infant ve erken bebeklikte alınırsa % 20-30, perinatal dönemde alınırsa % 85-90 civarında kronikleşmektedir. DSÖ 2030 yılına kadar HBV insidansında %90, ölüm oranında %65 azalma sağlanmasını hedeflemektedir. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde perinatal geçişin en önemli bulaş yollarından biri olması nedeniyle gebelik döneminde yapılacak taramalar ile HBsAg pozitif annelerden bebeklere geçişin engellenmesi, 2030 hedeflerine ulaşmak için önemli bir uygulama olacaktır. Bu nedenle kılavuzlar gebelerin ilk trimesterde bu virüse karşı taranması gerektiğini vurgulamaktadır. Hepatit B virüsü bebeğe intrapartum, peripartum veya postpartum bulaşabilir. Fetüs plasenta ile korunduğu için intrauterin geçiş riski düşüktür ve bu geçiş annenin viremi ile ilişkilidir. HBV DNA düzeyi > 200.000 IU/ml (10 copy/ml), HBsAg düzeyi > 4 log IU/ml, HBeAg pozitifliği varlığında geçiş riski yüksektir. Bulaşta en önemli parametre HBV DNA düzeyidir. HBV DNA > 10⁸ copy/ml olduğunda bulaş oranı %30'a kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle birçok kılavuz HBV DNA düzeyi > 200.000 IU/ml (10 copy/ml) olan gebelere profilaksi önermektedir. Gebelikte immün yanıtı modüle edebilen yüksek adrenal kortikosteroid seviyeleri nedeni ile hepatik alevlenmeler, karaciğer hastalığının ilerlemesi ve/veya HBV DNA dalgalanması görülebilir. Ancak ilerlemiş karaciğer hastalığı olmayan kronik HBV infeksiyonlu gebelerde bu infeksiyon genellikle iyi tolere edilir ve çoğu zaman ciddi seyirli değildir. Kronik HBV infeksiyonunun fetüs ve yenidoğan dönemindeki çocuklar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Bazı çalışmalarda HBV infeksiyonu ile konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, neonatal sarılık ve perinatal mortalite arasında herhangi bir ilişki saptanmaz iken, gestasyonel diabetes mellitus, artmış prematürite riski, düşük doğum ağırlığı ve antepartum kanama ile HBV infeksiyonu arasında ilişki saptanan çalışmalar da mevcuttur. Anneden bebeğe bulaşı engellemek için HBsAg pozitifliği saptananlardan gebelerden HBeAg, HBV DNA ve ALT değerleri istenmelidir. Takip veya tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. Bu karar verilirken anne ve fetus bağımsız olarak ele alınmalıdır. Aktif hastalığı olmayan bireylerde inaktif taşıyıcılıkta takip önerilirken, immüntoleran gebelerde intrauterin bulaşı engellemek için 24-28 haftalarda profilaksi önerilir. Aktif hastalığı olan gebelerde erken evre KHB varlığında tedavi doğum sonuna ertelenirken, ileri evre hastalıkta veya siroz varlığında hemen tedavi başlanmalıdır. Normal doğumda bulaş oranı sezeryandan çok farklı olmadığı için rutinde bu hastalara sezeryan önerilmez. Postnatal dönemde yenidoğana ilk 12 saat içerisinde aşı + hepatit B immünglobulini yapılması önemlidir. Aşı programının 3 doza tamamlanması ile %95 korunma sağlanır. Entecavir, lamuvidin ve adefovir gebelik kategorisi C olan ajanlardır. Tenofovir ve telbuvidin gebelik kategorisi B olan ajanlardır. İnterferonlar gebelikte kontraendikedir. Tedavide gebelik kategorisi B ve yüksek genetik direnç bariyerli olması nedeni ile tenofovir disokprosil fumarat (TDF) ilk tercihtir. Tedavi almayan gebelerin bebeğe uygun profilaksi yapılmak şartıyla emzirmesine engel bir durum yoktur. TDF anne sütüne az geçer emzirme için kontrendikasyon oluşturmaz ancak bu tedaviyi alan kişilerde emzime kararı anne ile birlikte verilmelidir. Profilaksi başlanan gebeler, doğum sonrası 12 hafta profilaksiye devam etmelidir. Tedavi almayan inaktif taşıyıcılar her trimester başında ALT ve HBVDNA ile takip edilmelidir. Bu hastalara doğum sonrası hepatik alevlenme açısından 1,3,6. aylarda ALT, HBV DNA ile takip edilmelidir.

Şekil 1 'de aktif hastalığı olmayan gebeye yaklaşım , şekil 2'de aktif hastalığı olan gebeye yaklaşım, Tablo 1'de gebelik ve hepatit B ile ilgili kılavuzlar özetlenmiştir.

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Kaynaklar:

1. Karakeçili F, Aygen B. Gebelerde Hepatit B enfeksiyonuna yaklaşım. Demirtürk N, editör. Viral Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.42-7
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Prevention Of Mother-to-child Transmission Of Hepatitis B Virus: Guidelines On Antiviral Prophylaxis In Pregnancy. WHO 2020

Tablo 2: Kaynak 1'den alınmıştır.

| | AASLD 201811 | EASL 201712 | APASL 201613 |
|---------------------------------|--|--|---|
| Tedavi için HBV-DNA eşik değeri | >2x10 ⁵ İÜ/ml (106 kopya/ml) veya HBsAg >4 log İÜ/ml | >2x10 ⁵ İÜ/ml (106 kopya/ml) veya HBsAg >4 log İÜ/ml | 106-107 İÜ/ml (5 x 106 kopya/ml) |
| Tedaviye başlama gebelik yaşı | 28-32. haftalar | 24-28. haftalar | 28-32. haftalar |
| Tercih edilen ilaç | TDF (alternatif olarak LAM veya LdT) | TDF (alternatif olarak LAM veya LdT) | TDF (alternatif olarak LAM veya LdT) |
| Tedavinin kesilmesi | Doğumda veya doğumdan 12 hafta sonra; 6 ay süreyle 3 ayda bir ALT takibi | Doğumdan 12 hafta sonra | Doğumda veya doğumdan 4-12 hafta sonra |
| Emzirme | Kontrendike değil. Anneye bebeğin maruz kalacağı düşük düzey antiviral riski anlatılmalı | TDF ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen kadınlarda kontrendike değil | Antiviral tedavi alan anneler teşvik edilmeli |
| Doğum şekli | Sezaryen endikasyonu yok | Öneri yok | Öneri yok |

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; LAM: Lamivudine; LdT: Telbivudine.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Şekil 1. Aktif hastalığı olmayan gebeye yaklaşım, Şekil 2. Aktif hastalığı olan gebeye yaklaşım



XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



İmmünsüpresif Hastalarda Kronik Hepatit B Yönetimi

Prof. Dr. Özgür GÜNAL

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

Kronik hepatit B enfeksiyonu Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanı enfekte eden, siroz ve hepatosellüler kanserin en sık nedeni olan bir küresel sağlık sorunudur. Ülkemizde toplumun yaklaşık 1/3'ünün hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve yine yaklaşık 3 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli sebeplerle (onkolojik tedavi, romatolojik hastalıklar vb.) immünsüpresif tedavi almakta olan hastalarda da HBV seroprevalansının sağlıklı toplumla benzer olduğu (%2-3) gösterilmiştir.

İmmünsüpresif tedavi alması planlanan hastalarda tedavi öncesi mutlaka hepatit panelinin bakılması gerekmektedir (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBcTotal, Anti HCV). HBsAg pozitif saptanan hastalarda HBVDNA PCR bakılması HBVDNA ≥ 2000 IU/ml olan hastalara hepatit B tedavi planlaması yapılmalıdır.

Hepatit B enfeksiyonunun iyileşmesi veya vücuttan tamamen temizlenmesi gibi bir durum söz konusu değildir. Hepatosit içerisine giren virüs partiküllerinin (ccc-DNA) tamamen temizlenmesi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle doğal bağışıklık oluşma bile kullanılan tedaviler veya hastalığa bağlı olarak immün sistem baskılandığında virüs üzerindeki immün kontrol kaybolmakta ve tekrar virüs replikasyonu oluşmaktadır. Bu nedenle hepatit B reaktivasyonu kavramı son yıllarda önem kazanmıştır. HBV reaktivasyonu; HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş hastalarda, viral replikasyonda artışla birlikte karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır. Klinik olarak; subklinik formdan, ağır / fatal hepatite kadar farklı seyirlerde kendisini gösterebilir. Laboratuvar olarak; HBsAg (+) hastalarda: a) HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre ≥ 1 log 10 artış, b) Başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi, c) ALT'de bazal değerinin ≥ 3 katı artış veya ≥ 100 IU/ml olması (HBV DNA'da artış ile birlikte), HBsAg (-) Anti-HBc IgG (+) hastalarda ise: a) Daha önce HBsAg negatif olup sonradan pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu), b) HBsAg negatif /HBV DNA pozitif şeklinde kendisini gösterebilir.

Pek çok hastalık (özellikle kemik iliği transplantasyonu ve hematolojik maligniteler olmak üzere) ve kullanılan ilaçlar (kemoterapotik ilaçlar, immünmodülatörler, TNF blokerleri, steroidler vb) hepatit B enfeksiyonunun reaktivasyonu (HBVr) neden olabilmektedir. Yine bu hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak HBVr reaktivasyonu riski değişiklik gösterebilmektedir. APASL 2021 rehberinde HBVr risk durumuna (yüksek risk, orta risk, düşük risk) göre hastaların takip ve tedavilerinin nasıl başlanacağı tekrar değerlendirilmiştir. Rehberde özet olarak: "a) Tüm HBsAg pozitif hastalar HBV tedavi endikasyonu açısından değerlendirilip, gerekli olanlara tedavi başlanmalıdır. b) Yüksek ve orta risk grubundaki tüm HBsAg pozitif hastalar karaciğer fibrozis durumundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır. c) İleri evre fibrozis veya sirozu olan hastalar risk grubundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır. d) İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan düşük risk grubundaki HBsAg pozitif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir. e) İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan orta – düşük risk grubundaki HBsAg negatif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir"denilmektedir.

Son iki yıldır yaşadığımız Covid-19 pandemisi nedeniyle pek çok hastaya immünsüpresif ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Özellikle, sistemik yüksek doz kortikosteroid ve tocilizumab, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında kullanılmaktadır. Bu rejimin kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda: HBV reaktivasyonu, hepatit alevlenmesi ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle bu tedavileri alması planlanan tüm hastalarda, HBsAg taraması önerilir ve kortikosteroid tedavisi sırasında HBsAg (+) test edilen ciddi COVID-19'lu tüm hastalarda nükleosid analogları ile antiviral profilaksi önerilmektedir.

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



İmmünsüpresif tedavi nedeniyle HBVr riski olan hastalarda profilaksi başlama zamanı da önemlidir. Profilaksi mümkünse immünsüpresif tedaviden 1-3 hafta önce veya en azından immünsüpresif tedavi ile eş zamanlı başlanmalıdır. Yine immünsüpresif tedavi süresi tedavi kesildikten sonra 12 ay daha devam ettirilmelidir.

Kaynaklar

- 1 . Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması (TÜRKHEP 2010)
- 2 . Yılmaz N et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. Eur J Rheumatol. 2014
- 3 . Akhan ve ark. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi. Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
- 4 . APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy 2021

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



HCV Epidemiyolojisinde Değişenler

Uzm. Dr. Muhammed BEKÇİBAŞI

Diyarbakir Bısmıl Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusundan tek zincirli bir RNA virüsüdür. Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi madde kullanımı, cerrahi ve diğer girişimsel işlemler, sık tanımlanan HCV bulaş yollarıdır. Cinsel yolla ve anneden bebeğe geçiş de diğer bulaşma yolları arasında yer almaktadır.

ABD’de Akut Hepatit C insidansı 2013’ten bu yana en az 2 kat ve 2019’dan bu yana %15 artmıştır. En yüksek artış damar içi madde bağımlılığının da en yüksek olduğu 20-39 yaş grubunda görülmektedir. Risk bilgisi olan vakaların %66’sı damar içi enjeksiyon kullandığını bildirmiştir.

Dünya genelinde 58 milyon insan kronik HCV enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. 2019 yılında çoğunlukla siroz ve HSK olmak üzere yaklaşık 290.000 kişinin hepatit C’den öldüğü tahmin edilmektedir. Doğrudan etkili antiviral ilaçlar, HCV enfeksiyonu olan kişilerin %95’inden fazlasını tedavi edebilir, ancak teşhis ve tedaviye erişim düşüktür.

HCV enfekte bireylerin genelini damar içi madde kullanıcıları, homoseksüeller ve dünyanın güvenli sağlık hizmetlerinin yaygın olmadığı bölgelerinde yaşayan hastalar oluşturmaktadır. Bu grubun içinde, geçmişte sağlık uygulamalarında sterilizasyona uyulmadığı ve tek kullanımlık gereçlerin kullanılmadığı dönemlerde enfekte olan olgular, “kohort etkisi” adını verdiğimiz bir fenomen oluşturmakta; hastalık ile enfekte ve bulaş riski oluşturan bir yaşlı popülasyonu yaratmaktadır.

Türkiye’den yapılan en kapsamlı çalışmada Anti-HCV seroprevalansı % 1 (%92.1 Genotip 1b) bulunmuştur. 18 yaş üstü nüfusta yaklaşık 250.000-550.000 kişinin HCV ile enfekte olduğu ve HCV ile enfekte olanların büyük çoğunluğunun bu durumun farkında olmadığı düşünülmektedir. 50 yaş üzerinde olmak Anti-HCV pozitifliği için tek risk faktörü olduğu saptanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı 2016 verilerine göre Anti-HCV pozitifliği; hemodiyaliz hastalarında % 3,8, periton diyalizi hastalarında % 1,7, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda % 1,96 ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ise % 7,6 bulunmuştur. Kronik HCV ülkemizde karaciğer transplantasyonlarının ikinci en sık sebebidir.

Yakın zamanda yapılan bir mikroeliminasyon modelleme çalışmasına göre Türkiye, teşhis ve tedavi edilen kişi sayısını büyük ölçüde artırır, DSÖ HCV eliminasyon hedeflerine ulaşma potansiyeline sahiptir. Ancak, ülke çapında daha iyi raporlanmış verilere ve tahminlere ihtiyaç vardır.

Doğrudan etkili antiviral temelli tedaviler sonucunda; HCV eradikasyonu sağlanarak karaciğer fonksiyonlarının düzeldiği ve hastalık seyrinin iyileştiği, siroz ve ilişkili komplikasyonların ve HSK gelişiminin azaldığı, kompanse ve dekompanse sirotik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranının azaldığı gösterilmiştir.

COVID-19 pandemisinin HCV eliminasyon programlarına etkisinin araştırıldığı bir modelleme çalışmasına göre Hepatit C teşhisi ve tedavisindeki 1 yıllık gecikme, 2030 yılına kadar küresel olarak ek 44.800 karaciğer kanseri ve HCV’den 72.300 ölümlerle sonuçlanabilir. Aşırı ölümlerin çoğu alt orta gelirli ve yüksek gelirli gruplarda olacaktır.

HCV enfeksiyonlarının toplam sayısının, yeni enfeksiyonlar için risk faktörlerindeki azalma (örneğin, kan bankalarındaki taramalar), enfekte olmuş popülasyonun yaşlanması ve buna bağlı olarak ölümsüzlüğün artması ve enfekte bireylerin tedavisi nedeniyle, çalışılan hemen hemen her ülkede düşüş göstereceği tahmin edilmektedir. Ancak, toplam enfekte birey sayısının azalması beklense de, enfekte kalanların karaciğer hastalığının daha ileri

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



evrelerine ilerlemesi ve dolayısıyla HSK, karaciğer kaynaklı ölümler ve dekompanse siroz vakalarında keskin bir artış beklenmektedir. İlerlemiş karaciğer hastalıkları ve karaciğere bağlı ölümleri önlemek için HCV tanı ve tedavisinde daha yüksek oranlara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol.* 2021;74(1):31-36.
2. Global Hepatitis Report, 2017. World Health Organization
3. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2020surveillance/hepatitis-c/figure-3.4.htm>
4. Idilman, R., Razavi, H., Robbins-Scott, S. et al. A micro-elimination approach to addressing hepatitis C in Turkey. *BMC Health Serv Res* 20, 249 (2020).
5. Kronik Hepatit C Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi
6. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176.
7. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı Ankara-2018
9. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, 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):1020-1026.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Tedavisinde Son Durum

Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN

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

Hepatit C Virus (HCV) enfeksiyonu %80 oranında kronikleşen ve yıllar içerisinde siroz, karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma (HSK) ve ölüme neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık 71 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise anti HCV seropozitifliği %1 civarındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2030' a kadar viral hepatitleri ortadan kaldırmayı hedeflemiştir. Yeni HCV enfeksiyonlarında %90 azalma, kronik HCV enfeksiyonlu tedaviye uygun kişilerin %80 oranında etkin tedavi alması, ve HCV'ye bağlı ölüm oranlarının %65 azaltılmasını hedeflemiştir. Ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle bu alandaki çalışmalarda bir takım aksaklıklar yaşanmaktadır.

Günümüzde pan-genotipik Direkt Etkili Antiviral (DEA) ajan kombinasyonları ile HCV enfeksiyonu %95'in üzerinde tedavi edilebilir ve kür sağlanır bir hastalık haline gelmiştir. HCV ile enfekte bireylerin hasta başı kolay uygulanabilen, güvenilir ve ucuz test yöntemleriyle hızlı bir şekilde tanınması, tanı alan hastaların uygun, etkin ve düşük maliyetli DEA tedavi rejimleri ile tedavi edilerek kür sağlanması, HCV bulaşı için yüksek riskli grupların HCV'den korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi ve riski azaltan uygulama yöntemlerine ulaşabilirliğinin sağlanması ve bu bireylerin düzenli taranması sağlanmalıdır. Tüm bunların gerçekleştirilmesine yönelik ülkelerin kendi ulusal finansal ve sağlık politikalarını oluşturmaları önerilmektedir.

Tüm rehberlerin ortak önerisi; tedavi naiv / tedavi deneyimli kronik HCV hastaları ve yeni kazanılmış HCV enfeksiyonlu (2020 EASL'da akut HCV enfeksiyonu yerine yeni kazanılmış HCV enfeksiyonu tanımı önerilmektedir.) tüm hastaların DEA ajanlarla tedavi için bir kontrendikasyon olmadıkça gecikmeden tedavi edilmelidir. Hepatit C tedavisine yönelik son güncellemelere göre pan-genotipik DEA tedavi kombinasyonları ile HCV genotipini ve alt tipini tanımlanmadan basitleştirilmiş tedaviler önerilmektedir (tablo 1). Pan-genotipik tedavi seçenekleri olarak adolesan (12-17 yaş) yaş grubu ve erişkin (≥18 yaş) yaş grubu hastalarda Sofosbuvir (400mg) /velpatasvir (100mg) içeren sabit doz tek tablet, 1x1/gün ve glecaprevir (100mg) /pibrentasvir (40mg) içeren sabit doz tek tablet, 1x 3 tablet /gün, yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir. FDA ve EMA 2020-2021'de bu pan-genotipik DEA rejimlerinin >3 yaş çocuklarda kronik HCV tedavisinde kullanım onayladı. DSÖ 2022 Çocuk ve Adolesan Yaş Grubunda Kronik HCV Tedavi Rehberi'nde DEA ajanların (glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, Sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir) kiloya göre doz ayarlı kombinasyonlarını 3-11 yaş grubu çocuklarda kullanımını önerdi.

Birinci basamak pangenotipik rejimli tedavilerinden önce (sofosbuvir/velpatasvir ya da glecaprevir/pibrentasvir) genotip ve alt tip analizi yapmaya gerek yoktur. Ancak sirozu olan ve/veya tedavi başarısızlığı öyküsü olan hastalar için tedavi öncesi genotiplendirme önerilir. Ayrıca azalmış tedavi duyarlılığı olan HCV alt tipleri, NS5A inhibitörlerine doğal olarak dirençli HCV alt tiplerinin (alt tipler 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ve diğer belirlenmemiş alt tipler gibi) bulunduğu Afrika, Asya ve Güney Amerika'da genotip analizi yapılması önerilir (tablo 2).

DEA ile tedaviye başlamadan önce, hastanın karaciğer fibroz düzeyi öncelikle invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ve serum fibrosis markerleri ile değerlendirilmeli, komorbid durumlar (HIV, HBV koinfeksiyonu, diyabet, böbrek yetm, vd) ve HCV ilişkili karaciğer dışı patolojiler değerlendirilmeli, kullanmakta olduğu reçeteli/reçetesiz tüm ilaçlar, vitaminler ve yasa dışı uyuşturucu kullanımı dahil olmak üzere tam ve ayrıntılı bir ilaç öyküsü alınmalıdır.

Sirozu olmayan / kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan, tedavi naiv yada pegile interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, sofosbuvir+ ribavirin kombinasyonları ile öncesinde tedavi öyküsü olan hastalarda kronik HCV tedavisi için pan-genotipik rejimler kullanılabilir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sabit doz tek tablet rejimi genotip 3 tedavi naiv/deneyimli olan kompanse sirotik hasta grubuna ve NS5A inhibitörlerine karşı doğal dirençli alt genotip barındıran yada NS5A inhibitörleri ilişkili direnç ilişkili dizilim (RAS) içeren hastalara 12 hafta süre ile önerilmektedir. Proteaz inhibitörlü DEA rejimlerin dekompanse sirozlu (Child-Pugh B / C) hastalarda ve öncesinde dekompanse sirozlu olan kompanse sirozlu hastalarda kullanımı kontrendikedir. Karaciğer nakil endikasyonu olan / olmayan dekompanse sirozlu olan hastalar sabit doz tek tablet formülasyonlu sofosbuvir /velpatasvir ile beraberinde kiloya göre doz ayarlı ribavirin (<75 kg ise 1000mg/gün, ≥75kg ise 1200 mg/gün) 12 hafta süreyle verilmelidir. Ribavirin günde 600 mg dozunda başlanabilir ve daha sonra toleransa göre doz arttırılabilir. Ribavirini tolere edemeyen hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılmalıdır. MELD skoru ≥ 18-20 olan karaciğer nakli bekleyen HSK'si olmayan dekompanse sirozlu olan hastalarda nakil sonrası HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir. DEA tedavi kombinasyonu ile tedavi başarısızlığı olan tedavisi zor kronik HCV hastalarında yeniden tedavi önerileri tablo 3'de belirtilmiştir.

Uluslararası rehberlerdeki pan-genotipik DEA tedavi önerilerini takiben ülkemizde 01.06.2022 tarihinde Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) 'de değişiklik yapılarak pan-gentopik basitleştirilmiş tedaviler kronik HCV tedavisinde yerini almıştır. Son SUT hükümlerine göre kronik HCV de HCV RNA sonucu ile biyopsi şartı aranmaksızın HCV tedavisi başlanabilmektedir. Dekompense karaciğer sirozlu hastalar dışında genotip tayini şartı aranmamaktadır. Tedavi naiv ya da tedavi deneyimli (pegile interferon + ribavirin +/- sofosbuvir, proteaz inhibitörü, NS5A inhibitörü deneyimli) sirozlu olmayan yada kompanse sirotik hasta grubuna sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir veya glecaprevir/pibrentasvir tedavileri değişen sürelerde (8-12-16 hafta) önerilirken, dekompanse sirotik genotip 1,4,5,6 hasta grubuna sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin kombinasyonu (tedavi naiv yada pegile interferon+ ribavirin,+/- sofosbuvir deneyimli olan gruba 12 hafta, proteaz inhibitörü yada NS5A inhibitörü deneyimli olan gruba ise 24 hafta) önerilmektedir. Ancak genotip 2 ve 3 dekompanse sirotik hastalar için tedavi önerileri yer almamaktadır.

Tablo 1. Tedavi naiv/tedavi deneyimli (pegile interferon+ribavirin +/-Sofosbuvir , sofosbuvir+ ribavirin), sirozlu olmayan / kompanse sirotik kronik HCV enfeksiyonunda pangentopik basitleştirilmiş tedavi önerileri

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

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Tablo 2. Tedavi naiv/ tedavi deneyimli (pegile interferon+ribavirin+/- Sofosbuvir, sofosbuvir+ ribavirin) sirozu olmayan / kompanse sirotik kronik HCV infeksiyonunda genotipe göre tedavi seçenekleri

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

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Tablo 3. DEA tedavi kombinasyonu ile tedavi başarısızlığı olan kronik HCV hastalarında yeniden tedavi önerileri

| | SOF/VEL/VOX | SOF+ GLE/ PIB | SOF/VEL/VOX +RBV | SOF+GLE/PIB+ RBV | SOF/VEL+ RBV |
|--|-------------|------------------|---|---|-----------------|
| Sirozu olmayan/ kompanse sirotik | 12 hafta | | | | |
| Sirozu olmayan/ kompanse sirotik, kötü prognoz kriteri olanlar: İleri karaciğer hastalığı, Çok sayıda DEA tedavileri, Karmaşık NS5A RAS profili | | 12 hafta | | | |
| Tedavisi çok zor hastalar: Pi/ NS5Ainh ile ≥ 2 tedavi başarısızlığı olan NS5A RAS profili olanlar | | | 12 hafta (16-24 hafta uaztılabılır) | 12 hafta (16-24 hafta uaztılabılır) | |
| SOF/VEL/VOX tedavi başarısızlığı | | | | 24 hafta | |
| DEA ile tedavi başarısızlığı olan dekompanse sirotik hastalar | | | | | 24 hafta |

Kaynaklar

1. Global hepatitis report 2017 ISBN 978-92-4-156545-5 World Health Organization 2017
2. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 1170-1218.
3. WHO updated recommendations on treatment of adolescents and children with Chronic HCV infection, 2022, ISBN 978-92-4-005271-0 (electronic version) ISBN 978-92-4-005272-7 (print version)
4. HCV Guidance Recommendations for testing, managing, and treating HCV 2014-2021 AASLD and IDSA v2021.1 from www.HCVGuidance.org on January 14, 2022.
5. Sağlık Uygulamaları Tebliği, <https://www.resmigazete.gov.tr/01.06.2022>

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



HCV Enfeksiyonunda Güncel Durum: Korunma ve Aşı Çalışmaları

Dr. Öğr. Üyesi Duru MISTANOĞLU-ÖZATAĞ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

Hepatit C virüsü (HCV) hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur. Akut HCV enfeksiyonları genellikle asemptomatik olup yaklaşık %15-25 herhangi bir tedavi olmaksızın virüsü kendiliğinden temizler. %75-85 kronikleşip yıllar içinde siroz, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetmezliği gibi ileri dönem ciddi komplikasyonlar gelişebilir(1).

HCV enfeksiyonlarının kontrolü, yeni enfeksiyonların önlenmesi, diğeri mevcut enfeksiyonların tedavisi oluşturur. HCV'nin tek konağı insan olduğu için başarılı bir tedavi de hastalığın yayılmasını önlemede rol oynamaktadır(2,3). Yeni direkt etkili antiviraller(DAA) etkin bir tedavi sağlamasına rağmen, çok pahalı ve yaygın kullanımı kısıtlıdır. Antiviral tedavi koruyucu immünite oluşturmaz(3).

HCV'nin yayılması hemen daima enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. Hepatit C'e karşı etkili bir aşı olmaması nedeniyle HCV enfeksiyonunu kontrolde en önemli kısmı en baştan enfeksiyonun önlenmesi oluşturur. Kan ürünlerinin HCV 'ye karşı spesifik antikorlar ya da HCVRNA, HBV, HIV, sifiliz yönünden test edilmesi, enfekte bireylerin enfeksiyon hakkında eğitilmesi ve bulaştırma oluşturabilecek davranışlardan kaçınılması, tıbbi uygulamalarda enfeksiyon kontrol kurallarına uyulması, kesici atıkların güvenli şekilde atılması ve imhası, madde bağımlılığının azaltılması ve bu bireylerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi, aşı geliştirilmesi ve aşı çalışmalarının desteklenmesi enfeksiyonun önlenmesi açısından en çok dikkat edilmesi gereken noktalardır (1,2,9).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2030 yılına kadar hepatit C'nin eliminasyonu için hedefler belirlemiştir. Bununla birlikte, bu hedefe ulaşmak için tarama testi, etkili tedavi ve aşılama gibi büyük ölçekli müdahalelere ihtiyaç vardır(1,5)

HCV'ye karşı bir aşı çalışmaları, virüsün keşfedilmesinden bu yana devam etmiştir, ancak virüsün yüksek değişkenliği ve klinik öncesi testler için küçük hayvan modellerinin bulunmaması nedeniyle zorlu bir çaba olmuştur. Aşı geliştirmede ya virüsün enfektivitesini nötralize edecek geniş ölçüde nötralize edici antikorlar (bNAbs) üretmeyi ya da enfekte hepatositleri ortadan kaldırabilen güçlü virüse özgü CD4 ve CD8 T hücreleri üretmeyi amaçlamıştır(5).

Hepatit C virus aşı çalışmalarını daha iyi anlayabilmek için hepatit C virüs yapısı, klinik seyri ve bağışıklık sisteminin HCV karşın da nasıl tepki verdiğinin anlaşılması önem taşımaktadır(2).

HCV zarflı, tek iplikli, RNA virüsüdür. 7 genotipi, 80'den fazla subtipi mevcuttur(batırel. Viral replikasyon hızı yüksektir. Viral RNA polimerazın hatalı okunması, viral popülasyonun hızlı farklılaşması sonucunda HCV RNA genomunda mutasyon gelişir ve türümsüler"quacispecies" birikir. Üç yapısal(kor, E1,E2) ve yedi yapısal olmayan (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) protein mevcuttur(3).

HCV kliğinde özellikle akut hepatit C'de %25 oranında spontan viral klirens sağlanabilirken; reinfeksiyonda bu oran %80'e çıkmakta, viremi süresi, daha kısa ve zirve düzeyi düşük seyretmektedir. Akut HCV'nin spontan rezolasyonu sonrası 20 yıla kadar tespit edilebilen uzun ömürlü bellek T hücreleri oluşmakta, antikor yanıtları zamanla azalmaktadır. T hücre yanıtları, antikorlardan daha dayanıklı koruyucu bağışıklık sağlayabilir. HCV reenfeksiyonunda hızlı amnestik yanıt ve viral klirens "cross-reaktive" geniş NAb yanıtı oluşturur(3,5). Yine de HCV'nin nötralizan antikorlardan kaçınmada gösterdiği başarı, humoral immun yanıtın aşının hedefi olarak değerini azaltmaktadır(2).

Antikor cevabından kaçış yöntemleri daha çeşitli olup viral çeşitliliği, yapısal proteinlerin glikozilasyonunu, hücreden hücreye direkt geçişi, insan lipoproteinleri ile birlikteliği, nötralizan antikorların etkisini bozan "araya giren" antikorların konak tarafından üretimini kapsar(4). HCV'nin antikor cevabından kaçış yöntemleri daha

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



çeşitli olup T hücre cevabından, var olan T hücreleri tarafından farkedilemeyen yeni varyantlar oluşturarak (genetik değişkenlik) ve mekanizması halen tam olarak anlaşılammış T hücre tükenmişliği sayesinde kaçır (4). HCV, meydana getirdiği enfeksiyonun kronikleşmesini, konağın immun sisteminden kaçmada gösterdiği başarıya borçludur(2).

Yapılan çalışmalarda HCV'ye karşı etkin bir immun cevapta güçlü ve geniş etkili bir T hücre cevabının gerekliliği gösterilmiştir. Bu T hücre cevabı hem CD4 hem de CD8 T hücrelerini kapsamlı, uzun vadeli olmalı ve HCV'nin sahip olduğu genetik çeşitliliğe cevap verebilecek ölçüde geniş içerikli olmalıdır(2).

Hepatit C aşılmasının amacı HCV'ye maruz kalan bireylerde kronik enfeksiyonu önlemek (**proflaktik** aşılama) ve konakçı bağışık yanıtı artırarak enfekte olmuş bireyde kronik enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olmak (**terapötik aşılama**) olabilir.

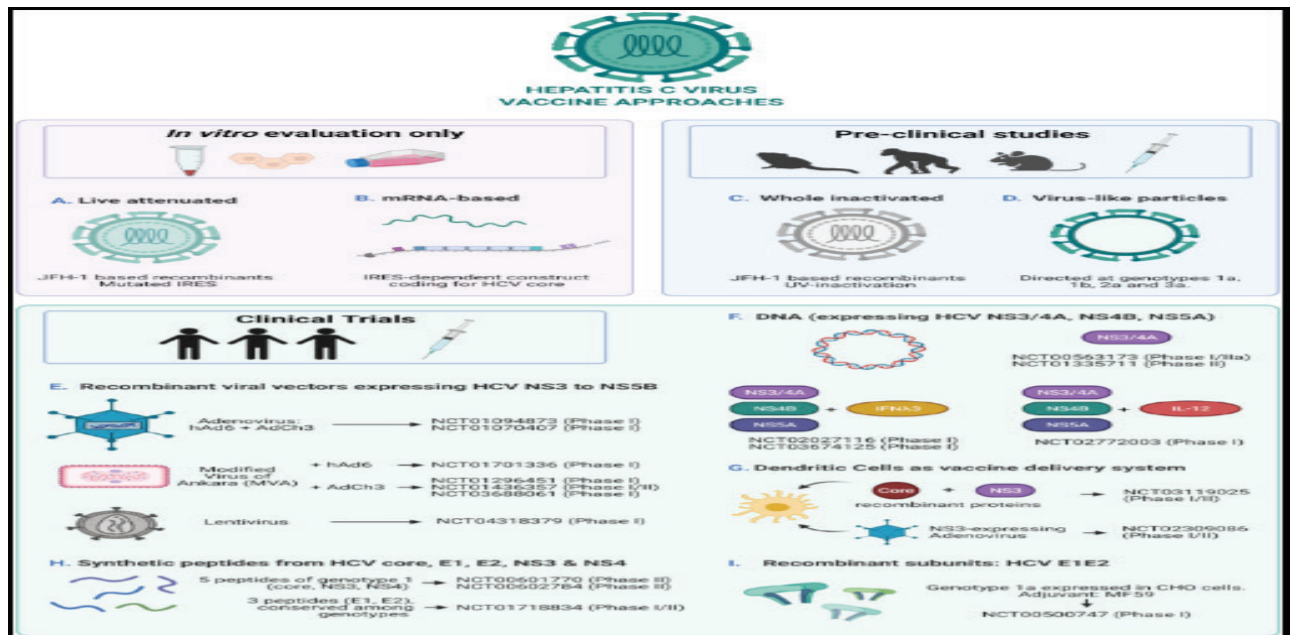
Profilaktik aşilar için ideal olan koruyucu bir immun yanıt oluşturmaktır. Ancak HCV gibi sessiz ve kronik seyirli enfeksiyonlarda kronik seyrin önlenmesi daha gerçekçi olarak birincil hedef olmuştur(8). Terapötik aşılar ise hedef güçlü bir T hücre yanıtının uyarılmasıdır. Ancak bu noktada kronik olarak hasta bireylerde istenen yanıtın elde edilememesi ve/veya yanıt veren T hücrelerinin dolaşımda bulunan virüsü hedef almaması gibi zorluklarla karşılaşmıştır(9) Her iki yaklaşımın da geliştirilme aşamasındadır.

HCV aşı etkinlik mekanizmaları:

1. Hüresel yanıtı indükleyen aşilar: Enfekte hepatositleri ortadan kaldıracak virüse özgü CD4 ve CD8 T hücreleri üretmek amaçlanır. Yapısal olmayan proteinleri hedef alınır.
2. Hümorale yanıtı indükleyen aşilar: Virüsün infektivitesini nötröle edecek geniş nötrölezen antikor (bNAb) üretmek hedeflenir. E1 ve E2 zarf bölgesini hedef alınır.

Bu iki ana aşı stratejisi, hüresel veya humoral immün yanıtı hedef alan insan denemeleri ile ilerlemektedir(3).

Yapılarına ve üretim şekillerine göre HCV aşiları; rekombinan protein/subunit (E1, E2) aşiları, sentetik peptid aşiları, DNA aşiları, viral vektör aşiları (HCV gen ekspresyonu), virüs benzeri partiküller (VLP/HCVpp: HCV pseudoparticles), dentritik hücre bazlı aşilarıdır (şekil 1)



XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



Şekil 1: Bugüne kadar araştırılan hepatit C virüsü aşı yaklaşımları(10)

Koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) pandemisi, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsüne karşı geliştirilen ve kullanılan yeni aşı yaklaşımları HCV epidemisiyle mücadelede de nükleik asit bazlı ve ayrıca rekombinant viral vektör bazlı aşı yöntemlere ilgiyi arttırmıştır(10).

HCV’de viral çeşitlilik ve belirgin değişkenlik, HCV’yi koruyucu bir aşının geliştirilmesi için zor bir patojen hedefi haline getirir. Bu virüs özelliklerine rağmen, enfeksiyon, virüse maruz kalan kişilerin üçte birine kadar iyileşir. Bu, virüse karşı koruyucu bir bağışıklık tepkisinin elde edilebileceğini göstermektedir. Doğal iyileşmenin immünolojik bağıştırlarının tam olarak anlaşılması, aşı geliştirme rehberlik sağlayacaktır(11).

Kaynaklar

1. Aygen B, Neşe Demirtürk N, Türker N ve ark. Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi. *Klinik Dergisi* 2017; 30(Ozel Sayı 1): 2-36
2. Yürüyen C., Çelik G. HCV Enfeksiyonunun Önlenmesi ve Kontrolü. 2015. Editörler; Altındış İ., Tabak F., Hepatit Mikrobiyolojisi. 1. Baskı. Viral Hepatit Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi, 2015: 211-215.
3. Batirel A., Hepatit C Aşı Çalışmaları. XI Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Afyon. 2019:39-44.
4. Baumert T.F. et al. A prophylactic hepatitis C virus vaccine : A distant peak still worth climbing. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(j):34 -44.
5. Shoukry NH. Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. *Front. Immunol.* 2018;9:1480
6. Bailey JR, et al. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development, *Gastroenterology* 2019;156:418–430
7. Guo X, et al. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2018; 8 (2):195–204
8. Liang TJ., Current progress in development of hepatitis C virus vaccines. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):869-78.
9. Barnes E, Folgori A, Capone S, Swadling L, Aston S, Kurioka A, et al. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. *Sci Transl Med.* 2012;4(115):115ra1
10. Echeverría N, Comas V, Aldunate F, Perbolianachis P, Pilar Moreno P, Juan Cristina J. In the era of rapid mRNA-based vaccines: Why is there no effective hepatitis C virus vaccine yet? *World J Hepatol.* 2021; 13(10):1234-68.
11. Bankwitz D, Krey T, Pietschmann T *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2022;65(2):183-191.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



HBV/HCV Koinfeksiyonu

Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKOĞLU-YILMAZ¹, Prof. Dr. Kaya SÜER²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tokat

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, KKTC

Giriş

Kronik karaciğer hastalığının başlıca nedeni hepatit B virusu (HBV) ile hepatit C virusu (HCV) infeksiyonlarının yol açtığı kronik hepatit tablolarıdır. Koinfeksiyon, aynı konakta birden fazla mikroorganizmanın varlığı olarak tanımlanmaktadır. HBV-HCV koinfeksiyonu, monoinfeksiyondan daha karmaşık, daha ciddi seyirli bir tabloya yol açmaktadır (1). Burada HBV-HCV koinfeksiyonu nedeniyle takipli bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

- A.D. isimli 65 yaşında erkek hasta 16.03.2015 tarihinde karın ağrısı yakınması ile İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuruyor. Karın ağrısı Kasım 2014'te başlamış (~5 ay önce). Dış merkezde HBsAg ve anti-HCV pozitif saptanmış. Hastanemiz gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmiş. Yaklaşık 4 aydır gastroenterolojide takipliymiş. Tedavi başlanmamış. Tedavi için polikliniğimize başvurmuş.
- Özgeçmiş: 22 yaşında iken sarılık geçirmiş. Son 6 ayda dış tedavisi olmamış, opere olmamış, kan transfüzyonu yapılmamış. Sakal traşını sürekli berberde oluyormuş. 1974 yılında geçirilmiş akc tüberkülozu öyküsü varmış. HT hastalığı nedeniyle cantap plus kullanıyormuş. Sigarayı 30 yıldır kullanmıyormuş (eksmoker), alkol kullanmıyormuş.
- **FM:** Olağan
- Tetkik sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.
- **19.03.2015**
- Hastaya HBV için; TDF 245 mg PO, HCV için; Peg IFN a 2b 100 µg/hft SC + Ribavirin 1000 mg/gün PO başlandı. Özefagus varisi nedeniyle dideral tb 2*1/2 başlandı.
- Hasta intolerasyonu ve trombositopeni nedeniyle 10. günde HCV tedavisi kesildi.
- **01.04.2015**
- Sofosbuvir/ledipasvir için endikasyon dışı ilaç kullanıma başvuruldu. TİTCK tarafından onay verilmedi.
- **15.12.2015-07.07.2016**
- Tenofovir tedavisinin 9. ayında. Hasta Mısır'dan sofosbuvir getirmiş.
- Peg IFN a 2b 100 µg/hft SC + ribavirin 1000 mg/gün PO+ sofosbuvir 400 mg/gün PO başlandı.
- HCV tedavisinin 2. haftasında trombositopeni nedeniyle Peg IFN a 2b dozu 80 µg/hft' a düşüldü. HCV tedavisi 12 haftaya tamamlanarak kesildi.
- Tedavi sonu 4. haftada nüks gelişti (HCV-RNA=5,6x10⁵ IU/ml).
- **19.07.2016-03.01.2017**
- Tenofovir tedavisinin 16. ayında
- AST/ALT: 73/48, HBsAg + (titresi: 869), Anti HBs – , HBV DNA – , HCV RNA: 5,6x10⁵ iu/ml

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



- PTV-RTV/OMV + DSV başlandı.
- Tedavinin 4. haftasında hastanın iştahı açıldı, kilo almaya başladı. HCV-RNA negatifleşti, AST/ALT değerleri normale döndü (18/11).
- Tedavi sonu HCV-RNA negatif saptandı, HBsAg titresinde azalma oldu (titresi: 49).
- Tedavi sonu 12. hafta HCV-RNA negatif, HBsAg titresinde azalma devam etti (titresi: 4,7).
- **25.07.2020-06.01.2022**
- Tenofovir 60. ayında olan hastanın aktif yakınması yok
- AST/ALT: 26/18, HBsAg -, anti-HBs -, HBV DNA-, HCV RNA-
- GFR < 50 olduğu için TDF dozu 48 saatte 1 tb olarak düzenlendi.
- **07.12.2021**
- Hasta ilacı 48 saatte bir alamadığını ifade etti. TDF kesilerek TAF'a geçildi
- **06.01.2022**
- TAF tedavisinin 1. ayında. Aktif yakınma yok
- HBsAg -, anti-HBs -

Tartışma

Dünyada 257 milyon kişinin HBV, 71 milyon kişinin ise HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV ve HCV koinfeksiyonu, her iki virusun bulaş yolları ve risk gruplarının benzer olması nedeniyle nadir değildir. Koinfeksiyon prevalansı bölgelere göre % 1-18 arası değişmekte olup İran ve Japonya'da prevalans yüksektir (1). HBV-HCV koinfeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları; IV ilaç kullanıcıları, hemodiyaliz hastaları, homoseksüel erkekler, cezaevinde kalanlar, HIV ile yaşayan bireyler, solid organ alıcıları, B talasemi taşıyıcıları, sosyo ekonomik düzeyi düşük-orta bölgede yaşayanlar ve sağlık çalışanlarıdır (2).

HBV-HCV koinfeksiyonunda klinik tablolar; akut koinfeksiyon, HCV süperenfeksiyonu, HBV süperenfeksiyonu, okült HBV enfeksiyonu ve kronik enfeksiyon olmak üzere beş farklı şekilde olabilir. Koinfeksiyon gelişimindeki en yaygın mekanizma HCV süperenfeksiyonudur (3). Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda, HCV süperenfeksiyonu geliştiğinde akut dönemde fulminan hepatit, uzun dönemde ise Kc-S ve HCC riski artmaktadır. Diğer taraftan bu hastalarda hem HBeAg hem HBsAg klirensi görülebilir. Koinfekte hastalarda yıllık HBsAg serokonversiyon insidansı, HBV monoinfekte bireylere kıyasla daha yüksektir (1).

Yakın zamanda edinilmiş veya kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naiv veya tedavi deneyimli tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir. HBV ile koinfekte olgular ise hastalar öncelikle tedavi edilmesi gereken grupta yer almaktadır (4). HBV tedavisi için standart kriterleri karşılayan HCV ve HBV ile koinfekte olan hastalar, HBV için uygun nükleozid / nükleotid analog tedavisi almalıdır. İzole anti-HBc pozitif hastalarda, olası reaktivasyonu saptamak için serum ALT seviyeleri aylık olarak izlenmelidir. ALT alevlenmesi olduğunda HBsAg ve HBV-DNA istenmelidir (4) (5). HBV ve HCV tedavisinin birlikte verileceği hastalarda potansiyel ilaç etkileşimleri açısından hasta değerlendirilmelidir (1).

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Tablo 1: Hastanın ilk başvuruındaki tetkik sonuçları

| İlk başvuruındaki tetkik sonuçları | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|------------------|----------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|----------|--------------|---------------------|---------------------|-------------|---------|
| Laboratuvar parametreleri | | | | | | | | | | | | | | |
| WBC | Hb | PLT | PT | INR | AST | ALT | ALP | GGT | TB/DB | T. prot | Alb | AFP | | |
| 9.800 | 15.6 | 139.000 | 15.1 | 1.3 | 176 | 231 | 145 | 229 | 1.8/1.0 | 6.0 | 3.3 | 58 | | |
| Hepatit serolojisi | | | | | | | | | | | | | | |
| HBsAg | Anti-HBs | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBc-IgM | Anti-HBc-IgG | Anti-HCV | Anti-HDV-IgM | Anti-HDV-IgG | Anti-HIV | Anti-HAV-IgG | HBV-DNA | HCV-RNA | HCV genotip | HDV-RNA |
| + | - | - | + | - | + | + | - | + | - | + | 3,4x10 ⁶ | 2,2x10 ⁴ | 1b | - |
| Radyolojik inceleme | | | | | | | | | | | | | | |
| Üst-alt abdomen MR: Kc normal büyüklükte, konturları düzgün, parenkim intensitesi homojen, portal ven normal sınırlarda, asit ø | | | | | | | | | | | | | | |
| Karaciğer biyopsisi | | | | | | | | | | | | | | |
| F:3/6 | | HAİ:7/18 (ISHAK) | | | | | | | | | | | | |
| Endoskopi | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 özefagus varisleri, portal hipertansif gastropati | | | | | | | | | | | | | | |

Kaynaklar

1. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2020: 1–11.
2. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. World J Gastroenterol. 2014; 20(40): 14559–7.
3. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. Ann Gastroenterol 2015; 28: 221–8. .
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020 vol. 73; 1170–1218. .
5. Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. Viruses. 2020; 12: 741.



HIV/HBV Koinfeksiyonunda Tedavi

Dr. Öğr. Üyesi Güle ÇINAR

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

HIV ve HBV koinfeksiyonunda kullanılan en yaygın tedavi, tenofovir ile birlikte genellikle lamivudin ya da emtrisitabin olmak üzere iki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü içeren HBV'ye karşı da etkinliği bulunan antiretroviral tedavidir (ART) [1]. HBV'ye karşı etkinliği bulunan ART'nin yaygın olarak kullanılmasından bu yana HIV ve HBV ile koinfekte bireylerde interferonla ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmış, ancak son yapılan çalışmalar, HBeAg pozitif koinfekte bireylerde HBV'ye karşı etkinliği bulunan ART'ye pegile interferon eklenmesinin HBsAg veya HBeAg klirensi oranlarının artmasına etkili olmadığını göstermiştir [2,3].

HBV tedavisi için kullanılan yeni antivirallerden olan ve ART protokollerinde de yer alan tenofovir alafenamid (TAF), HIV-1, HIV-2 ve HBV'ye karşı aktiviteye sahip olan bir tenofovir ön ilacıdır [4]. Periferik kan mononükleer hücreleri ve hepatositlerde tenofovir disoproksil ile karşılaştırıldığında plazmaya göre daha yüksek hücre içi konsantrasyonlara ve böylece daha düşük dozlama ve azaltılmış toksisiteye sahiptir [4].

HIV tedavisi için önerilen rejimler, yüksek gelirli ülkelerin kılavuzlarının bir çoğunda integras inhibitörlerini içerecek şekilde güncellenmiştir. Üç integras inhibitörü dolutegravir (DTG), raltegravir (RAL) ve elvitegravir/cobicistat (EVG/c) artık yaygın olarak kullanılmaktadır. DTG'nin randomize faz 3 çalışmalarında, HIV ve HBV veya HCV ile koinfekte olan bireylerin (n=324, toplamın %11'i), immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromuna atfedilen karaciğer enzim alevlenmeleri yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur [5]. ART naif bireylerde, RAL ile karşılaştırıldığında ise DTG tedavisi altında olan HIV ve HBV/HCV'li kişilerde daha az karaciğer enzim yükselmeleri görülmüştür. Koinfekte bireylerde karaciğer enzim yükselmeleri daha sık olmakla birlikte, klinik sekel görülmemiş ve RAL ve kontrol grupları arasında HIV baskılanması açısından etkinlik açısından fark bulunmamıştır [6]. Benzer sonuçlar, HCV veya HBV ile koinfekte olmuş RAL'ye başlayan 150'den fazla kişiyi içeren sonraki gözlemsel çalışmalarda görülmüştür [7]. EVG/c, HIV tedavisi için tek tablet rejimi olarak TAF (kobisistat ve emtrisitabine ek olarak) ile birlikte formüle edilen ilk integras inhibitörü olduğundan, HIV-HBV koinfeksiyonunu yönetmek için yeni stratejilerde ilgi çekicidir. HIV-HBV koinfekte erişkinlerde sirozu olmayan ve CD4 sayısı >200 hücre/ μ L (n=72) olan bu kombinasyona geçişin etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan bir çalışmanın 48 haftalık sonuçlarına göre geçiş sırasında HBV DNA'sı baskılanmış tüm bireyler (n=62, %86) baskılanmış kalmaya devam etmiş ve kalan 10 katılımcıdan yedisi 48. haftada DNA'sı saptanamaz hale gelmiştir [8]. İlaç etkileşimleri, ritonavirde olduğu gibi kobisistat kullanımında da önemli bir husustur ve HIV-HBV koinfeksiyonu olan bir birey tedavi edilirken dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016.
2. Boyd A, Piroth L, Maylin S, Maynard-Muet M, Lebosse F, Bouix C, et al. Intensification with pegylated interferon during treatment with tenofovir in HIV-hepatitis B virus co-infected patients. Journal of viral hepatitis. 2016; 23(12):1017-1026. [PubMed: 27486094]
3. Miaillhes P, Maynard-Muet M, Lebosse F, Carrat F, Bouix C, Lascoux-Combe C, et al. Role of a 48-week pegylated interferon therapy in hepatitis B e antigen positive HIV-co-infected patients on cART including tenofovir: EMVIPEG study. Journal of hepatology. 2014; 61(4):761-769. [PubMed: 24882048]

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



4. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015; 59(10):5909–5916. [PubMed: 26149992]
5. Curtis L, Nichols G, Stainsby C, Lim J, Aylott A, Wynne B, et al. Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naïve patients. *HIV Clin Trials*. 2014; 15(5):199–208. [PubMed: 25350958]
6. Rockstroh J, Tepler H, Zhao J, Sklar P, Harvey C, Strohmaier K, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med*. 2012; 13(2):127–131. [PubMed: 21599819]
7. Hurt CB, Napravnik S, Moore RD, Eron JJ Jr. Hepatic safety and tolerability of raltegravir among HIV patients coinfecting with hepatitis B and/or C. *Antiviral therapy*. 2014; 19(4):415–422. [PubMed: 24458137]
8. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016; 3(4):e158–165. [PubMed: 27036991]

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü/Hepatit B Virus (HIV/HBV) Koinfeksiyonu

Prof. Dr. İlhami ÇELİK

SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Epidemiyoloji

Dünya çapında yaşayan yaklaşık 38.5 milyon HIV ile enfekte insanın %5-20'si HBV ile birlikte enfektedir (1). Hepatit B ve HIV'e bağlı küresel salgınlar, bu iki virus arasındaki karmaşık etkileşimlerin incelenmesi çabalarına yol açmıştır. Benzer kontaminasyon modelleri nedeniyle, dünya genelinde HIV ile yaşayan 37 milyon insan arasında HBV enfeksiyonunu prevalansı yüksek da yüksek olup yaklaşık %10 civarındadır. Sahra altı Afrika gibi oldukça endemik bölgelerde bu prevalans %20'ye kadar çıkabilir ve bu durum sistematik olarak HIV/HBV koinfeksiyonu varlığını araştırmayı gerektirir. Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünya çapında yaklaşık 240 milyon insan kronik olarak HBV ile enfekte durumdadır. Bunların yaklaşık 4 milyonu HIV ile birlikte enfektedir. Genel olarak, koinfeksiyon oranları, HBV enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu bölgelerde %5 ila %14 ve HBV enfeksiyonu için yüksek prevalansın olduğu alanlarda %5-73 arasında değişmektedir. HIV ve HBV arasındaki enfeksiyon ilişkisinin karmaşık olup bu ilişki, koinfekte hastalarda, mono-enfekte bireylere göre karaciğer kaynaklı morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır (2).

Koinfeksiyon için Risk Faktörleri

HIV pozitif bireylerde HBV ile koinfeksiyon için risk faktörleri; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, cinsiyet, coğrafi konum, mevcut ART rejimi ve süresi, dahil olunan popülasyon, HIV viral yükü, medeni durum ve CD4+ T hücre sayısı dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Nepal'de HBV-HIV koinfekte olmuş kişilerle ilgili bir epidemiyolojik profil çalışmasında, göçmen bir işçinin eşi, erkek veya kadın seks işçisi, damardan uyuşturucu kullanıcısı olmak veya HCV pozitif statüsüne sahip olmak gibi bazı risk faktörlerini ortaya koymuştur. Birçok çalışmada, damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları (PWID) arasında HIV-HBV koinfeksiyonu prevalansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir.

HIV ve HBV enfeksiyonlarının kronik ve bazen asemptomatik doğası nedeniyle, yaş ve bağışıklık sistemi işlev bozukluğunun birleşik etkileri göz önüne alındığında, bireyler muhtemelen daha yüksek bir kronisiteye gidiş eğilimindedirler. HIV pozitif bireylerin, muhtemelen ortak risk faktörleri nedeniyle, HIV negatif bireylere göre hepatit B virusü (HBV) ile enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu varsayılmaktadır. Ek olarak, HIV enfeksiyonunun neden olduğu immünosupresyon, daha önce HBV'ye maruz kalanlarda reaktivasyona veya yeniden enfeksiyona neden olabilir. Çeşitli çalışmalarda koinfeksiyon prevalansının özellikle eşcinsel erkekler başta olmak üzere erkekler arasında, koyu esmer ırkta ve 35-44 yaş arası kişilerde genç veya daha yaşlı hastalara oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (2-4)

Patofizyoloji: Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyrinin kliniğe yansımaları

HIV'in etkisi: HIV tarafından CD4+ T hücrelerinin yok edilmesiyle bağışıklık sisteminin zayıfladığı HIV ile yaşayan hastalarda HBV enfeksiyonunun doğal seyri de değişmiştir. HBV bulaşı sonrası kronik hepatit B gelişme riski, HIV ile enfekte kişilerde HIV negatif bireylere oranla 6 kat daha fazladır. HIV'in neden olduğu immünsupresyon, HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin zaman ilişkisini de değiştirir. Akut HBV enfeksiyonundaki doğal süreç te gözlenen serolojik, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler faktörler de HIV ile enfekte bireylerde farklıdır (5).

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Anti-HBs ve HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon oranları HIV-HBV koinfekte hastalarda HBV mono-enfekte hastalardan daha yüksek olabilir. HIV virolojik başarısızlığı durumunda okült hepatit B enfeksiyonu, kronik HBV enfeksiyonunun re-aktivasyonu (ters serokonversiyon) ve fulminat hepatit gözlenir. HIV ve HBV ile kronik olarak enfekte olanlarda, hepatit B e antijeni (HBeAg) klirens oranı, tek başına HBV ile enfekte olmuş bireylere göre 5 kat daha düşüktür. HBV aktif replikasyonu olan hastalarda HBsAg miktarının azalması, immünokromatografik testlerle saptanamamasına bağlı olabilir (6).

HBV'nin Etkisi: Benzer şekilde, HBV enfeksiyonunun HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerinde olumsuz etkileri vardır. Kronik olarak HBV ile enfekte hastalarda bağışıklık sisteminin kalıcı aktivasyonu, HIV'in viral replikasyonunun artışıyla sonuçlanacaktır. Diğer çalışmalar, HBV gen X ekspresyonunun hücre üzerindeki Kappa B hücre arttırıcı ve T hücre aktivatörleri ile sinerji içindeki etkisinden dolayı HBV'nin HIV'in sürekli replikasyonunu indükleyebileceğini göstermiştir (7).

Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte, HBV ayrıca CD4+T hücre düzeylerini de düşürmektedir. Özetle, çalışmalar AIDS'e ilerleme ve/veya ölüm riskinin koinfeksiyonda (HIV-HBV) HIV mono enfeksiyonuna göre 3.6-6.8 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir

Son olarak HBV, vücuttaki toksinlerin düzenleyicisi olan hepatositleri yok ederek antiretroviral toksisite riskini artırır (8).

Patogenez: HIV'in karaciğerle ilişkili hasarı kolaylaştırdığı mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. HIV'in yol açtığı immün yetmezlik, bağışıklık tepkisinin aracılık ettiği HBV ile ilişkili hepatotoksiteyi arttırıyor gibi görünmektedir. HIV enfeksiyonunun en önemli özelliği olan CD4+T hücrelerinin sayılarını azaltması olup karaciğer makrofajlarının (Kupffer hücreleri) antijen sunumunu ve lenfositlerin sitokin sekresyonunu baskılayarak konakta immünosupresyona yol açar. Konak bağışıklık tepkisinin baskılanması, HBV replikasyonunun önemli ölçüde artmasına yol açar ve devamında şiddetli karaciğer hasarı oluşur. Normalde sitopatik etkili olmayan HBV, viral sitopatik etki ve belirgin hücresel hasar olmadan sitopatik etki gösterir. Bununla birlikte, HBV/HIV koinfeksiyonu olan kişilerde fibrotik kolestatik hepatit gözlenir. HIV/HBV koinfeksiyonu karaciğer sitokin ortamında da değişikliklere neden olur. HIV glikoproteinlerinin, hepatositleri sitümüle ederek tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indüklemeye ligandı (TRAP) ekspresyonuna yol açtığı ve karaciğer hücresi apoptozisini indüklediği bildirilmiştir. HIV zarf proteini, HUH7 hücrelerinde kaspazdan bağımsız apoptozu aktive eder. HIV enfeksiyonu, makrofajlar veya hepatik stellat hücrelerde fagositoz yoluyla hepatosit apoptozunu indükler ve karaciğerin inflamasyon ve fibrozisine katkıda bulunur. HBV/HIV ko-enfekte hastalar arasında hepatosit apoptozu artışı HBV mono enfekte hastalara kıyasla daha fazladır. HIV GP120'nin hepatik inflamasyona aracılık etmek için IL-8'in hepatik ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. HBV yükünün artması, HBV'nin (HBx) X proteinini arttırır, bu da NF-κB ve C/EBP benzeri cis-elementleri yoluyla IL-8 ekspresyonunu da değiştirebilir. Bir lökosit kemotaktik molekül olan IL-8, inflamasyon ve HCC gelişiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca, IL-8 içeriği karaciğer hasarı derecesi ile doğru korelasyon gösterir.

HBx ayrıca karaciğer sirozunda aşırı oranda eksprese edilen siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin ekspresyonunu uyarabilir. Ayrıca, COX-2 ekspresyonu CREB ve C/EBP aracılığıyla IL-8 tarafından aktive edilebilir. Son bulgular, HBV proteinlerinin inflamatuvar ortamı korumak için IL-8 ve COX-2'yi aktive ettiğini göstermektedir. İnflamatuvar hepatositler, viral hepatite bağlı karaciğer hasarının şiddetini arttırıcı etkisi olan C-X-C motif kemokin 10'u (CXCL10) salgılar. CXCL10 kemokini bir kez reseptörüne bağlandıktan sonra (kemokin reseptörü 3: CXCR3), doğal öldürücü (NK) hücreler ve aktive olmuş T hücreleri ile B hücreleri gibi immünositlere bağlandıktan sonra inflamatuvar bölgelere çekilir. Yüksek CXCL10, HBV/HIV koinfekte hastalarda saptanmış, ancak HBV mono enfekte hastalarda gözlenmemiştir. Bu gözlem, karaciğerde bulunan CXCL10/CXCR3'ün karaciğer hastalıklarının hızlanmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (10, 11).

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Başka bir hipotezde, gastrointestinal sistemdeki azalmış CD4+ T hücrelerinin mikrobiyal translokasyonda artışa katkıda bulunması ve dolaşımdaki lipopolisakkaritler (LPS) seviyelerini arttırmasıdır. LPS, Toll like reseptör 4'e bağlanıp NF-κB yolunu veya diğer yolları uyardığında, pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanması indüklenir. Mikrobiyal translokasyon ve karaciğer sirozu arasındaki ilişkinin gösterilememiş olmasına rağmen, dolaşımdaki LPS ve karaciğer sirozu arasındaki doğrudan ilişki de dahil olmak üzere HBV/HIV koinfekte hastalarda benzer bir kanıt bulunmamıştır (11, 12).

Kaynaklar

1. WHO. Estimated number of people (all ages) living with HIV. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people--living-with-hiv>. Erişim Tarihi: 26.09.2022.
2. Shahriar S, Araf Y, Ahmad R, et al. Insights into the Coinfections of Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus, Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus-Hepatitis C Virus: Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Microbiology*. 2021.
3. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017 Sep 24;31(15):2035-2052.
4. Kourtis AP et al. HIV-HBV coinfection—A global challenge. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1749-1752
5. McGovern BH. The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B: Implications of HIV coinfection. *Antiviral Therapy*. 2007;12(Suppl 3):H3-H13.
6. Bivigou-Mboumba, Berthold. "Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus (HIV-HBV) Coinfection". *Advances in HIV and AIDS Control*, edited by Samuel Okware, IntechOpen, 2018. 10.5772/intechopen.78567.
7. Gupta, Nidhi; Sood, Vikas; Bano, Aalia S; Banerjea, Akhil C. X Protein of hepatitis B virus potently activates HIV-1 subtype C long terminal repeat promoter: implications for faster spread of HIV-1 subtype C. *AIDS*: July 11, 2007- Volume 21- Issue 11 - p 1491-1492.
8. Wandeler G et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(9):1454-1458.
9. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res.* (2010) 85:303–15.
10. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. (2009) 49(5 Suppl):S45–45. 10.1002/hep.22883
11. Cheng Z, Lin P, Cheng N. HBV/HIV Coinfection: Impact on the Development and Clinical Treatment of Liver Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 4; 8:713981.
12. Phung BC, Sogni P, Launay O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol.* (2014) 20:17360–7. 10.3748/wjg.v20.i46.17360

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Olgu Sunumu: HIV/AIDS + Kronik Hepatit C Olgusu

Dr. Öğr. Üyesi Orçun BARKAY

Erzurum Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) etyolojisinde human immunodeficiency virus (HIV) rol almaktadır. Dünya genelinde HIV ile enfekte olguların %6'sı hepatit C virüsü (HCV) ile enfektedir. Ülkemizde HIV ile enfekte olgulardaki HCV ko-enfeksiyon oranı %0,9 olup genel toplumdakine benzerdir. Cinsel aktif HIV ile enfekte bireylerde yıllık anti-HCV taraması önerilmektedir. HIV ile enfekte kişilerde (özellikle ileri evrede) fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Bu yazıda HCV ko-enfeksiyonu olan, HIV/AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonların ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tespit edildiği bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 50 yaşında erkek hasta, 09.02.2018 tarihinde son üç ayda 10 kg kilo kaybı, gece terlemesi, yakınlarını tanıyamama yakınmaları ile tarafımıza başvurdu. Anamnezinden Ukrayna'da anti-HIV ve anti-HCV pozitif saptandığı ve herhangi bir tedavi almadığı öğrenildi. Eşinin Ukrayna uyruklu olduğu ve anti-HIV pozitif olduğu öğrenildi. Son bir yılda halsizlik, yorgunluk, ateş yakınmaları olduğu için iki kez acil servise, bir kez iç hastalıkları polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Yapılan tetkiklerde lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik, anti-HIV ve anti-HCV pozitifliği saptandığı görüldü. Polikliniğimize yaklaşık üç ay önce başvurduğu ancak tetkik sonuçları için kontrole gelmediği öğrenildi. Ahıska Türkü olan hasta, uzun yıllar Ukrayna'da yaşadığını; korunmasız, multipartner cinsel yaşam öyküsü olduğunu tariflemekteydi.

Fizik muayenesinde; genel durumu orta, şuuru açık, oryantasyon ve kooperasyonu kısmen mevcuttu. Sistemik muayenesinde, ateş: 36,8 °C, tansiyon arteriyel (TA): 110/80 mmHg, nabız sayısı (NS): 92/dk idi. Orofarenks mukozasında kandida plakları mevcuttu, ağız bakımı kötüydü. Bilişsel ve motor fonksiyonlarda yavaşlama mevcuttu. Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları olmayan olgunun diğer sistem muayeneleri normaldi.

Olgunun yapılan ilk tetkiklerinde (09.02.2018); lökosit: 3300/mm³ (%82 nötrofil, %8,8 lenfosit), hgb: 9,4 g/dL, trombosit: 224000/mm³, Üre: 38 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL, ALT: 131 U/L, AST: 517 U/L, GGT: 131 U/L, Albumin: 2,9 g/dL, CRP: 28,8 mg/L, sedimentasyon: 70 mm/saat saptandı. PPD 0 mm iken akciğer grafisinde özellik yoktu. Polikliniğimize yaklaşık üç ay önce başvurduğu dönemde (13.11.2017) yapılan tetkikleri sistemden incelendi; anti-HIV pozitif, anti-HCV pozitif, lökosit: 3600/mm³, trombosit: 187000/mm³, ALT: 52 U/L, AST: 74 U/L, HCV-RNA: 24.490 IU/mL olduğu görüldü.

14.02.2018 tarihinde hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı. HIV doğrulama, HIV-RNA, CD4+ T lenfosit, HCV genotipi gibi ileri tetkikleri istendi. Batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer uzun aksı 18 cm (artmış), dalak uzun aksı 14 cm (artmış); toraks bilgisayarlı tomografisinde (kontrastsız) bilateral akciğerlerde sentrilobüler amfizematöz değişiklikler izlendi. Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde serebral atrofi, kortikal sulkus ve fissürler, her iki lateral ventrikül genişlemişti; her iki serebral beyaz cevherde geniş iskemik-gliotik alanlar mevcuttu.

Orofarengeal kandidiyazisi olan hastada disfaji olması nedeniyle kandida özefajiti düşünüldü; nistatin oral süspansiyon + flukonazol tedavisi başlandı. Takibinin 7. gününde (20.02.2018) hastanın yatışında gönderilen Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) testi sonucu pozitif, *Treponema pallidum* hemaglutinasyon (TPHA) testi 1/320 titrede pozitif saptandı. Hastanın mevcut nörolojik tablosu da göz önünde bulundurularak santral sinir sistemi enfeksiyonu (nörosifiliz?) açısından lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkiklerinde; direkt bakıda lökosit ve mikroorganizma görülmedi. BOS biyokimyası normal, mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi negatif, aside rezistan boyama negatif saptandı. BOS bakteri ve tüberküloz kültüründe daha sonra üreme olmadı.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



Viral ve bakteriyel menenjit etkenleri açısından (Enterovirüs, Herpes virüsler, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*) PCR negatif sonuçlandı. HIV ve sifiliz doğrulama ile primer HIV direnci açısından serum örnekleri, nörosifiliz açısından BOS örneği Referans Laboratuvarı'na gönderildi. Yatışından beri ara ara ateşi olan hastanın alınan 4 set kan kültüründe anlamlı üreme olmadı, idrar kültüründe 100.000 CFU/mL genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* üredi. Üriner sistem yakınması olmayan hastanın yapılan genital bölge muayenesinde hipospadias tespit edildi. Hastaya meropenem 3 x1 gr intravenöz tedavi başlandı. Takibinin 11. gününde (24.02.2018) Referans Laboratuvarı sonuçlarında serum VDRL titresi ¼ pozitif, BOS'ta VDRL negatif saptandı. Primer HIV direnci saptanmadı. Depo penisilin 2,4 milyon ünite uygulandı; birer hafta arayla toplam üç doz yapılması planlandı. Anti-HIV doğrulama testi pozitif gelen hastanın bildirim yapıldı.

Yatışının 16. gününde (01.03.2018); HIV-RNA: 290.000 kopya/mL, CD4+ T lenfosit: 24 hücre/mm³ (%2,4) saptandı. Hastaya *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pnömonisi (PCP) için profilaksi amacıyla trimetoprim/sülfametoksazol 800/160 mg tablet (tb) başlandı. CD4+ T lenfosit <50/mm³ olduğu için göz hastalıkları konsültasyonu istendi; sol gözde *Sitomegalovirüs* (CMV) retinitisi başlangıcı olabilecek bir lezyon olduğu ifade edildi. Hastaya CMV retinitisi ön tanısı ile valgansiklovir 2x900 mg tedavi başlandı, 2 hafta sonra 1x900 mg idame tedavi şeklinde devam edildi.

Hastaya anti-retroviral tedavi (ART) başlandı (emtrisitabin 200mg/tenofovir disoproksil fumarat 245 mg 1x1 tb ve dolutegravir 50 mg 1x1 tb).

Hastanın takibi boyunca yapılan tetkikleri tablo 1'de, HIV-RNA ve CD4+ T lenfosit sayıları tablo 2'de verilmiştir.

ART tedavisinin 8. haftasında (30.04.2018) HCV açısından karaciğer biyopsi yapıldı. ISHAC skoru; histolojik aktivite indeksi (HAI): 9/18, fibroz: 4/6 olarak saptandı. Genotip 1b, HCV-RNA: 24490 IU/mL olan hastaya paritaprevir/ombitasvir/ritonavir 1x2 tablet ve dasabuvir 2x1 tablet (PROD) tedavisi başlandı ve toplam 12 haftalık tedavi planlandı. PROD tedavisinin 1. ay bitiminde (08.06.2018) HCV-RNA: 56 IU/mL; 3.ay bitiminde (02.08.2018) HCV-RNA: Negatif, ALT: 14 U/L, AST: 28 U/L idi. Tedavi bitiminin 3. ve 6. ayında HCV-RNA: Negatif tespit edildi.

HIV/AIDS + kronik hepatit C + sifiliz + kandida **özefajiti** + CMV retinitisi tanıları almış olan olgu yaklaşık 4,5 yıldır takibimizde olup halen emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil fumarat 245 mg, dolutegravir 50 mg almaktadır. Olgunun yapılan son kontrolünde HCV-RNA: Negatif, HIV-RNA: Negatif ve CD4+ T lenfosit sayısı: 750/ mm³ saptandı.

İrdeleme: Olgumuz, HCV ko-enfeksiyonu olan, HIV/AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonların ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların gözden geçirilmesi açısından iyi bir örnektir.

Sonuç olarak; tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve HIV ile ilişkili immünosupresyon, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere bağlı fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Özellikle CD4+ T lenfosit sayısı düşük olgularda, ART'nin yanı sıra ko-enfeksiyonların tedavisi ile yaşam süresi artmakta, ek fırsatçı enfeksiyonlar azalmakta, daha yüksek oranda viral baskılanma sağlanmaktadır.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



Tablo 1. Olgunun takibi boyunca yapılan rutin laboratuvar sonuçları

| | 1.gün | 5. gün | 10.gün | 13.gün | 17. gün | 21.gün | 24.gün |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| Lökosit sayısı(/mm ³) | 3000 | 3300 | 2000 | 2600 | 1800 | 3100 | 4100 |
| Hemoglobin (gr/dL) | 9.2 | 8.9 | 9.9 | 8.2 | 8.8 | 9.8 | 9.7 |
| Trombosit sayısı (/mm ³) | 195000 | 230000 | 192000 | 169000 | 227000 | 263000 | 283000 |
| Lenfosit sayısı (/mm ³) | 470 | 350 | 300 | 290 | 400 | 420 | 440 |
| Nötrofil sayısı (/mm ³) | 2310 | 2690 | 1550 | 2040 | 1120 | 2370 | 3360 |
| Üre (mg/dL) | 39 | 25 | 31 | 28 | 41 | 26 | |
| Kreatinin (mg/dL) | 1.11 | 1.01 | 1.2 | 1.21 | 0.94 | 1.1 | |
| ALT (U/L) | 104 | 106 | 42 | 21 | 36 | 21 | |
| AST (U/L) | 311 | 327 | 115 | 46 | 82 | 50 | |
| CRP (mg/dL) | 19 | 21.3 | 96.4 | 85.1 | 20.3 | 5.36 | |
| Sedimantasyon (mm/sa) | 70 | | 68 | | | | |

Tablo 2. Olgunun takibi boyunca bakılan HIV-RNA ve CD4+ T lenfosit sayıları

| TARİH | 14.02.2018 | 03.04.2018 | 08.06.2018 | 06.07.2018 | 10.02.2022 |
|-----------------------|----------------|--------------|--------------|------------|---------------|
| | Tedavi öncesi) | (ART 1. ayı) | (ART 3. ayı) | | (ART 4. yılı) |
| CD4+T lenfosit sayısı | 24 | | 60 | | 750 |
| CD4+ T lenfosit (%) | 2.4 | | 14 | | 19 |
| HIV-RNA (Kopya/mL) | 290.000 | 213 | 69 | NEGATİF | NEGATİF |

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Yeni Hepatit Etkenleri

Uzm. Dr. Eyüp ARSLAN

Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Son zamanlarda SARS-CoV-2 pandemisi ile birlikte, özellikle çocuklarda ortaya çıkan nedeni bilinmeyen hepatit olgularında artış olmuştur(1,2). Bu artışının, adenovirüs 41 ve/veya SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından kaynaklandığı varsayılmaktadır(1,2). Akut hepatit gelişimi ile birlikte bu virüsler için pozitif test yapan hastaların nispeten yüksek bir oranı bu hipotezi desteklemektedir. Bu viral enfeksiyonları hepatitin etken maddeleri olarak resmen suçlamak için, hem makul bir fizyopatolojik yol hem de toplumdaki destekleyici epidemiyolojik dinamiklerin gösterilmesi gerekir.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 23 Nisan 2022'de, 21 Nisan 2022 itibarıyla dünya çapında 12 ülkede en az 169 nedeni bilinmeyen akut hepatit vakası rapor edildiğini duyurdu. Hastaların yaşları 1 ay ile 16 yaş arasında değişmekteydi. En az 74 vakada adenovirüsler (AdV'ler) tespit edildi ve moleküler testler hakkında bilgisi olan vakalardan 18 vaka HAdV41 olarak tanımlandı. Test edilen vakaların 20'sinde SARS-CoV-2 tespit edildi. Ayrıca, SARS-CoV-2 ve adenovirüs birlikte enfeksiyonu olan 19 vaka tespit edildi (1,2).

10 Mayıs 2022 itibarıyla, dünya çapında bildirilen toplam vaka sayısı, 11 ölüm dahil olmak üzere yaklaşık 450'dir. Dünya çapında çoğu vakada diyare, karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir. Çocukluk çağı hepatitinin gastrointestinal semptomları bulantı, kusma, üst karında şişkinlik ve ishali içerir (2,3,4).

Bununla birlikte, çok az kanıtla, HAdV'nin tanımlanamayan hepatitin doğrudan nedeni olup olmadığı bu aşamada net değildir. Bugüne kadar, hepatit vakalarından HAdV41'in tam genom dizisi henüz mevcut değildir. Bu nedenle, HAdV41'in hepatik patogeneze elde etmek için SARS-CoV-2 dahil olmak üzere diğer adenovirüslerle veya ötesinde önemli genetik mutasyonlar veya rekombinasyon geçirip geçirmediği daha fazla araştırma gerektirir. Tanımlanamayan hepatitle ilgili bazı doğrulanmamış etyolojik hipotezler vardır (4): (1) SARS-CoV-2 mRNA aşısının aşılınması, T hücre bazlı otoimmün hepatite neden olabilir bununla birlikte, bildirilen akut hepatitli çocukların çoğu aşısızdı;

(2) Yeni mutasyonlardan veya HAdV'lerin SARS-CoV-2 dahil diğer virüslerle rekombinasyonundan kaynaklanabilir DNA virüsü ile bir RNA virüsü arasındaki rekombinasyon şansı son derece düşüktür;

(3) Daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve viral rezervuarlar taşıyan çocuklarda bağırsak trofizmi ile adenovirüs enfeksiyonunun bir sonucu olabilir,

(4) Alternatif olarak, ilaçlardan da kaynaklanabilir; toksinler; çevresel maruziyet; veya yeni, bilinmeyen patojenler. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, çocuklarda açıklanamayan hepatit vakalarının sayısı gelecekte artmaya devam edecek gibi görünüyor. Ülkeler, hedefe yönelik önleme ve kontrol önlemleri geliştirmek için önceden hazırlık yapmalıdır.

Bu sendrom, karaciğer enzimlerinde önemli bir artış ile akut hepatite benzer. Hastaların aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri 500IU/L'nin üzerine çıkar ve semptomlar karın ağrısı, ishal, mide sorunları ve sarılığı içerir. COVID-19 ve hepatit arasındaki ilişki henüz net değildir, ancak şaşırtıcı bir şekilde ilk 74 hastadan 20'si COVID-19 pozitifti. Adenovirüs ve SARS-CoV-2, çeşitli bulaşıcı hastalıklar açısından taranan vakalarda en sık saptanan virüsler olmuştur. Adenovirüs İngiltere'de vakaların %75,5'inde ve İskoçya'da vakaların %50'sinde

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



bulundu. Birleşik Krallık'tan 11 vakanın alt tiplendirilmesi, bunların hepsinin rapor edilen ABD vakalarının çoğunda bulunan aynı alt tip olan F41 tipi olduğunu ortaya çıkardı (3,4).

Olayların çoğu, sarılık gelişmeden önce gastroenterit semptomları (bulantı ve ishal) geliştiren beş yaşın altındaki çocuklarda rapor edilmiştir(1-4).

Tablo 1. Semptomlar (4)

| Belirtiler | % |
|----------------|----|
| Sarılık | 74 |
| Kusma | 73 |
| soluk dışkı | 58 |
| İshal | 58 |
| Ateş | 29 |
| Mide bulantısı | 39 |

Tablo 2. Ülkelere göre vaka sayıları (4)

| Menşei | Vaka Sayısı |
|-----------------------------|--------------|
| Birleşik Krallık | 222 (%34.15) |
| Amerika Birleşik Devletleri | 216 (%33.23) |
| Japonya | 31 (%4.76) |
| İspanya | 29 (%4.46) |
| İtalya | 27 (%4,15) |
| Diğerleri(Belçika vb) | 129 (%19,84) |
| Toplam | 650 |

Tablo 3. Bildirilen vakaların klinik özellikleri (4)

| Klinik sunum | Frekans Gücü | Hastalık Şiddeti |
|---|--------------|--|
| Adenovirüs pozitif | 110 vaka | 18 i sadece F41 tipine sahipti |
| Yaş (<5 yıl) | 490 vaka | Yoğun bakım ünitelerinde hastane kabulleri |
| SARS-CoV-2 | 23 vaka | Ko- infeksiyon |
| COVID-19 aşısı | 10 | - |
| Alanin amino-transaminaz (ALT) > 500 IU/L | Çoğunluk | Şiddetli sarılık |
| Karaciğer nakli | 38 | Akut karaciğer yetmezliği |
| Enterik sistem tutulumu | Çoğunda | Adenovirüs F41 yayılması |

SARS-CoV-2 ve adenovirüsün birleşik etkilerinin karaciğer için daha zararlı olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırma çalışmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Şu anda, bu hastalığın asıl nedeni hala bilinmediğinden, teşhis prosedürleri ve tedavi sırasında şüpheli hastaların karantinaya alınması önerilmektedir. Vücut sıvıları, dışkı, dışkı veya kan ile kontamine olmuş nesnelere iyice dekontamine edilmelidir. Hastanın ilk değerlendirmesinin ardından vaka en yakındaki bir sağlık birimine bildirilmelidir. Hastalar

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



hakkında belirti ve bulgulara ve laboratuvar raporlarına dayanarak gerekli bilgileri aldıktan sonra, pediatri, enfeksiyon hastalıkları, acil tıp ve yoğun bakım bölümlerinden doktorlardan oluşan multidisipliner bir ekip, kaynağı bilinmeyen şiddetli hepatit için derhal ileri tanı ve tedaviye başlamalıdır.

Avrupa'da insan adenovirüs enfeksiyonunun neden olduğu hepatitin kapsamlı bir şekilde izlenmemesi ve çalışılmaması nedeniyle benzer hepatit vakalarının meydana gelip gelmediğini doğrulamak şu anda zordur. Ayrıca, klinik semptomlara dayalı insan adenovirüs virolojik süreyansını yürütmek zor olup, olası insan adenovirüsü ile ilişkili hepatit riski, mevcut ilgili epidemiyolojik, klinik ve virolojik veriler kullanılarak mümkün olan en kısa sürede araştırılmalıdır. Risk faktörü bilgilerinin yanı sıra, bu hastalığın önlenmesi ve kontrolü için bilimsel ve teknik destek sağlamak.

KAYNAKLAR

1. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi Güncellemesi: Çocuklarda Menşei Bilinmeyen Hepatit. [(25 Nisan 2022'de erişildi)]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatit-unknown-origin-children/2022-DON376>
2. Dünya Sağlık Örgütü Hastalık Salgını Haberleri; Çocuklarda Bilinmeyen Etiyolojinin Akut Hepatiti—Çok Ülkeli. [(27 Mayıs 2022'de erişildi)] : <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON389>
3. Hongyun Wang, Shimin Yang, Jiejie Liu, et al. Human adenoviruses: A suspect behind the outbreak of acute hepatitis in children amid the COPVID-19 pandemic. Review, 6 June 2022. Cell Insight.
4. Ali A. Rabaan, Muhammed A Bakhrebah, Majed S. Nassar et al. Suspected Adenovirus Causing an Emerging HEPATITIS among Children below 10 years: A Review, 21 June 2022. Pathpgens

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Akılcı İlaç Kullanımı

Uzm. Dr. Betül SÜMER

Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum

Akılcı ilaç kullanımı, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım ilk defa 1985 yılında Nairobi’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır ^(1,2).

DSÖ, antimikrobiyal direnci küresel halk sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri olarak tanımlamaktadır⁽³⁾. Mortalite ve morbiditenin yanısıra, uzamış hastane yatışları, daha pahalı tedavilere ihtiyaç olması, işgücü kaybına neden olmaktadır. Etkili antimikrobiyaller olmadan kritik hastalarda (organ nakli, kemoterapi, kontrolsüz diyabet, majör cerrahiler ve immünsüpresif hasta grupları) enfeksiyonun yönetimi sorun haline gelmektedir. Antimikrobiyal direnç zaman içinde gelişen doğal bir süreç olmasıyla birlikte direnci hızlandıran faktörler mevcuttur. Küresel seyahat, kötü sanitasyon, hızlı tanıda gecikme, hayvancılıkta aşırı antibiyotik kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin fazla reçete edilmesi ve antibiyotiklerin yanlış kullanımı dikkat edilmesi gereken nedenlerdendir. Devam eden COVID-19 salgını antibiyotik kullanımına farklı bir boyut kazandırmıştır. Bu hastalarda bakteriyel koenfeksiyon veya süperenfeksiyon insidansı düşük olmasına rağmen antibiyotik reçeteleme prevalansı yüksektir⁽⁴⁾. Yapılan araştırmada COVID-19 hastalarında koenfeksiyon oranı %8,6 iken antibiyotik reçeteleme prevalansı %74,6 olarak saptanmıştır⁽⁵⁾.

Türkiye, toplumda uygun antibiyotik reçetesine öncelik veren 2014-2017 Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı adlı bir antibiyotik yönetim programı geliştirmiştir. Uygunsuz antibiyotik kullanımını caydırıcı kamu kampanyaları başlatılmıştır. Türkiye’de yüksek düzeyde antibiyotik direnci ve yüksek düzeyde tüketim var, 2015 yılında reçetesiz antibiyotik satışı yasaklanmıştır ve bu da genel tüketime düşüş eğilimine girmesine neden olmuştur. Antibiyotik kullanımındaki güncel gelişmeler konusunda hekim eğitimine halen ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla beraber Türkiye’de hayvancılık ve tarımda antibiyotik tüketimine ilişkin veri yok denecek kadar azdır, Türkiye antimikrobiyal dirençle mücadelede daha geniş bir yaklaşımı benimsemelidir⁽⁶⁾.

Antibiyotiklerin uygun kullanımını sağlamak için Uzlaşma İlkeleri’ne günümüzde halen ihtiyaç duyulmaktadır. DSÖ önerilerini kategorize ederek; bireyler, düzenleyici otorite, sağlık çalışanları, sağlık endüstrisi ve tarım sektörü başlıkları altında toplamıştır⁽³⁾. Kapsamları güvenlik gibi diğer faktörleri kapsayacak ve ayrıca hasta uyumunun ele alındığından emin olacak şekilde genişletilerek Güncellenen Uzlaşma İlkeleri şu şekilde özetlenebilir; sadece bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek, tanı ve şiddet değerlendirmesini optimize etmek, bakterilerin yok edilmesini üst düzeye çıkarmak, yerel direnç prevalansını tanımak, etkili ajanların seçiminde ve dozlamada farmakodinamiden yararlanmak, yerel direnci, etkinliği ve maliyet etkinliğini entegre etmek, ampirik olarak akılcı ilaç seçimi ve hasta uyumunu teşvik etmek olarak düzenlenmiştir⁽⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/62311>. (Erişim tarihi:20.09.2022).
2. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. 2002. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/index.html>. (Erişim tarihi:20.09.2022)

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



3. World Health Organization . Antibiotic resistance—key facts. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. (Erişim tarihi:20.09.2022)
4. Cantón, Rafael, et al. “Relevance of the consensus principles for appropriate antibiotic prescribing in 2022.” Journal of Antimicrobial Chemotherapy 77.Supplement_1 (2022): i2-i9.
5. Langford B, So M, Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021; 27: 520–31.
6. Isler B, Keske S, Aksoy M. et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 651–3.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



SÖZEL BİLDİRİLER

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



SS-01

Hastanemizdeki Temizlik, Sıhhi Tesisat ve Teknik Servis Çalışanlarının Hepatit Belirteçlerinin İncelenmesi

Büşra Tanır¹

¹Elazığ Karakoçan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Elazığ

Amaç

Sağlık çalışanları Hepatit A, B ve C için riskli meslek grubudur. Ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesi hepatit A insidansının en yüksek olduğu ikinci bölgedir, ancak 2014 itibarıyla insidans binde beşin altındadır. Hepatit A aşısı 2012 yılı sonunda çocukluk çağı aşı takvimine dahil edilmiştir. Hepatit B aşısı ise 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine dahil olmuş ve hepatit B insidansı 2017 itibarıyla yüz binde 1,9'a kadar gerilemiştir(1). Bu çalışmada hastanemizde çalışan temizlik, sıhhi tesisat ve teknik servis çalışanlarındaki hepatit A, B ve C belirteçlerinin araştırılması, son bir yıl içindeki (bir önceki ölçüme göre) değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Temmuz-Eylül 2022 tarihleri arasında hastane çalışanlarının periyodik sağlık taraması esnasında başvuran temizlik, sıhhi tesisat ve teknik servis çalışanı 25 kişi çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, görevleri, serum örneği ile ölçülen hepatit belirteçleri (HbsAg, AntiHbs, AntiHbcIgG, AntiHCV, AntiHAVIgG) kaydedildi. Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 25 programı kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışanların yaş ortalaması 35,2±9,21'di. 21(%84)'i erkekti. HbsAg pozitifliği 2(%8), AntiHbs negatifliği 6(%24), AntiHbc IgG pozitifliği 3(%12)ti. HbsAg pozitif veya AntiHbs negatif saptananların tümü temizlik personeliydi. Tüm çalışanlarda AntiHCV negatifti. 4(%16)'ünde AntiHAVIgG negatifti. Sağlık çalışanlarının bir önceki (altı ay-bir yıl önceki) periyodik sağlık taraması ile kıyaslandığında HbsAg ve AntiHbc IgG pozitifliğinin aynı olduğu, ancak Hepatit B için aşı olan 1(%4) personelin AntiHbs titresinin 10 mIU /ml altına düştüğü saptandı. 6(%24) çalışana bir önceki taramada AntiHbc IgG bakılmamıştı. Hiç bir çalışana AntiHAV IgG bakılmamıştı.

Tartışma

Temizlik, sıhhi tesisat ve teknik servis çalışanları hastaya yapılan invaziv işlemlerde direk görev almasalar da, Hepatit A, B ve C için risk oluşturabilecek durumlarla karşılaşabilirler. Elazığ ilinde Özgüler ve ark.(2) tarafından yapılan Mayıs 2013-Kasım 2015 tarihleri arasında, 1860 tüm sağlık çalışanının değerlendirildiği çalışmada yaş ortalaması çalışmamıza benzer şekilde 37.7±8.8'di, çalışmada 237 temizlik çalışanı vardı. Temizlik çalışanlarında AntiHbs negatifliği %2,2, AntiHAV IgG negatifliği %1,6 saptanmıştı. Çalışmamızda ise 22 temizlik çalışanı vardı, AntiHbs negatifliği %24, AntiHAV IgG negatifliği %16 idi.

Gülaçtı ve ark. (3) tarafından yapılan Elazığ Harput Devlet Hastanesinde görevli 498 sağlık çalışanının Haziran-Ağustos 2007 tarihleri arasında yapılan tetkiklerinde AntiHCV pozitifliği %0,4 saptanmıştı. Çalışmada temizlik çalışanları ayrı olarak irdelenmemişti. Çalışmamızda ise tüm çalışanlarda AntiHCV negatifti.

Her iki çalışmanın, çalışmamız ile kıyaslandığında farklı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda yer alan çalışan sayısının az olması ve sosyo-kültürel farklılıkların bu durumla ilgisi olabileceği düşünülmektedir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06–09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023
2. ÖZGÜLER MÜGE, SALTIK GÜNGÖR Leyla, KAYGUSUZ Türkan, PAPILA Çigdem Hepatitis A, Hepatitis B, Measles, and Rubella Seroprevalence of Healthcare Workers at Elazığ Training and Research Hospital. Klimik Dergisi/ Klimik Journal, 2016; 29(1), 10-14.
3. Umut Gülaçtı, Cemal Üstün, Reşan Arlıer, Meltem Turan. Elazığ Harput Devlet Hastanesi Çalışanlarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. Konuralp Tıp Dergisi 2013;5(3):5-8



SS-02

COVID-19 Pandemisinin Değiştirdiği Kronik Hepatit B İzlemi

Yasemin Çakır¹

¹ Sağlık Bakanlığı Ağrı Doğubayazıt Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı

Giriş ve Amaç

Rehberler kronik hepatit B tanılı hastaların takibinde invaziv olmayan yöntemlerle periyodik olarak değerlendirilmesini önermektedir. Tedavi almayan kronik hepatit B hastalarında HBV DNA'nın 6-12 ayda bir ve ALT'nin 3-6-12 ayda bir değerlendirilmesi, tedavi alan hastaların ise HBV DNA düzeylerine göre 3-6-12 ayda bir HBV DNA ve ALT bakılması önerilmektedir. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tedavisi alan tüm hastalarda belli aralıklarla GFR, fosfat takibi önerilmektedir. COVID-19 pandemisinde hastaların hastaneye gelmekten uzak durması ve ülkemizde hastanelerde yaşanacak yoğunluğun getireceği bulaşın önüne geçebilmek için raporlu ilaçların reçetesiz temini sağlanmıştır. Bu durum hastaların ilaca erişimini kolaylaştırmış ancak takiplerinde aksaklık oluşturmuştur. Bu çalışmamızda pandemi döneminde kronik hepatit B hastaların takibinde yaşanan aksaklıkları göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen kronik hepatit B tanılı 250 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek Mart 2019 -Mart 2022 tarihleri arasında bakılan tetkikleri bir excel formuna kaydedildi. Hastaların demografik verilerine ve tetkik sonuçlarına hastane bilgi sisteminden, hasta dosyalarından ve e-nabız uygulamasından ulaşıldı. Hastaların tetkik bakılma sıklıkları dört gruba ayrılarak incelendi (1; 6 aydan az aralıklarla istenen, 2; 6 ay-1 yıl arasında istenen, 3; 1 yıl-2 yıl arasında istenen ve 4; 2 yıldan uzun süre sonra istenen). Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25 programı kullanıldı. Verilerin sıklığının tanımlanmasında sayısal değerler (n), yüzde (%) ve ortalama değerleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların %41'i kadın, %59'u erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 46 idi. Hastaların %70'inde herhangi bir komorbid hastalık yokken, %30'unda en az bir komorbid hastalık vardı. En sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT (%11), DM (%8), KOAH (%5). Hastaların %8'i hbe pozitif, %92'si anti hbe pozitif kronik hepatitti ve %3'ünde HBV'ye bağlı siroz, %2'sinde ise karaciğer transplant öyküsü vardı. Hastaların %40' i antiviral tedavi almamaktaydı. Tedavi alan hastalar sırasıyla %30'u TDF, %28'i ETV, %2'si TAF almamaktaydı. Hastaların pandemi süresince takiplerine bakıldığında; HBV DNA hastaların %58'inde 2 yıldan uzun süre sonra, %12'sinde 1 yıl ila 2 yıl arasında, %22'sinde 6 ay-1 yıl arasında ve %8'inde 6 ay ve altında aralıkla bakılmıştı. AST, ALT, GFR tetkikleri hastaların %17'sinde 2 yıldan uzun süre sonra, %45'inde 1 yıl ila 2 yıl arasında, %18' inde %20'sinde 6 ay ve altında aralıkla bakılmıştı. AST, ALT tetkikleri 1 yılın altında aralıkla yapılan hastaların %83'ünde HBV takibi için değil de başka nedenlerden dolayı bakıldığı görülmüştür.

Sonuç

COVID-19 pandemisi dünyamıza getirdiği mortalite ve morbiditenin yanında birçok hastalığın tanı, tedavi ve takibinde de sorunlara yol açmıştır. Bu çalışmamızda COVID-19 pandemisi süresince kronik hepatit B hastalarının takibinde yaşanan aksaklıklara dikkat çekmesi açısından önemlidir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzincan



SS-03

Hepatit B Profilaksisi Verilen İmmünsüpresif Hastalarımızın Özellikleri

Celali Kurt¹, Arzu Altunçekiç Yıldırım¹

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu

Amaç

İmmünsüpresif (İS) tedavi ve kanser kemoterapileri nedeniyle hepatit B profilaksisi başlanan hastalarımızın endikasyon ve kullanılan antiviral tedavi (AVT) açısından dağılımlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler

Hastane otomasyon sisteminden elektronik kayıtlar aracılığıyla 23 Nisan 2021 tarihinden sonra profilaktik amaçlı AVT ilaç raporu düzenlenen hastalar saptandı. İmmünsüpresyon nedeni olan hastalık, kanser kemoterapileri haricindeki kullanılan İS ajanlar, hastaların HBsAg ve anti-HBs durumları, HBsAg pozitif hastaların HBV DNA değerleri, verilen AVT ve başlangıç tarihleri kaydedildi.

Demografik verilerin dağılımı ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare ve Fisher exact test analizi Jamovi software v2.3.12.0 ile yapıldı.

Sonuçlar

Kayıtlardan 33'ü kadın (%36.7), 57 erkek (%63.3) toplam 90 hasta tespit edildi. Ortanca yaş 60 (sınırlar 30-94) bulundu. Hastaların %81'i (n=73) HBsAg (-) olup bunların da sadece %55,6'sının (n=50) anti-HBs'si (+) bulundu. Takiplerde hiçbir hastada AVT altında alevlenme düşündürecek transaminaz yüksekliği gelişmedi. HBsAg (-) hastaların AVT öncesinde ve tedavi sırasında HBV DNA tetkikinin çoğunlukla istenmediği görüldü. HBsAg (+) olan 17 hastanın AVT öncesi değerlendirilmesinde; 3 hastanın HBV DNA tetkiki olmadığı, 3'ünün negatif olduğu, 10'unun düşük viral yükte pozitif (<10000 U/ml) olduğu ve bir hastada da yüksek olduğu (828000 U/ml, akut hepatit tablosu gelişti) saptandı. HBsAg (+) hastaların AVT sonrası virolojik takiplerinde ise sadece bir hastada HBV DNA pozitif (242 Ü/ml) saptandı, 13 hastanın HBV DNA'sı negatif seyretti ve 3 hastada ise HBV DNA bakılmadığı görüldü.

İS tedaviye neden olan hastalıkların en sık üçü ve başlanan AVT'lerin dağılımı tablo 1 ve tablo 2 de gösterildi.

Kanser tedavileri dışında en sık kullanılan İS ajanlar etanercept (8), adalimumab (4), ritüksimab (3) ve inflüksimab (3) olarak saptandı.

Tartışma

En sık solid kanser tedavileri ve romatolojik hastalıklar nedeniyle İS tedavi alan hasta gruplarına profilaksi başlanmış ve bu tedavilerde en çok tenofovir alafenamid ve entekavir tercih edilmiş olduğu görüldü. AVT alan hastalarda hepatit alevlenmesi izlenmedi, profilaksilerin etkili ve tolere edilebilir olduğu görüldü.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



Tablo 1. İmmünesüpresif ve kemoterapi tedavi sebebi hastalıkların dağılımı

| | n | % |
|---------------------------------|-----------|-------------|
| Solid tümörler | 44 | 48,9 |
| Akciğer Ca | 15 | 16,7 |
| Meme Ca | 8 | 8,9 |
| Mide Ca | 4 | 4,4 |
| Romatolojik hastalıklar | 21 | 23,3 |
| Ankilozan spondilit | 11 | 12,2 |
| RA | 9 | 10 |
| Takayaşu | 1 | 1,1 |
| Hematolojik maligniteler | 16 | 17,8 |
| Multiple myelom | 7 | 7,8 |
| Lenfoma | 5 | 5,6 |
| AML | 2 | 2,2 |
| Diğer hastalıklar | 6 | 6,7 |
| Hemolitik anemi | 2 | 2,2 |
| Myasteni | 1 | 1,3 |
| Nefrotik Sendrom | 1 | 1,3 |
| Kr. akciğer hastalığı | 1 | 1,3 |
| Transplant | 1 | 1,3 |
| Cilt Hastalıkları | 3 | 3,3 |
| Psöriazis | 2 | 2,2 |
| Pemfigus | 1 | 1,3 |

Tablo 2. Antiviral profilaksi için başlanan tedavilerin dağılımı

| PROFİLAKSİ | n | % |
|------------|----|------|
| ENTEKAVİR | 33 | 36,7 |
| LAMİVUDİN | 10 | 11,1 |
| TAF | 40 | 44,4 |
| TDF | 7 | 7,8 |

TAF: Tenofovir alafenamid, TDF: Tenofovir disoproksil

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



SS-04

HIV/HBV/HDV Koenfeksiyonu Olan Hastalarımızın Değerlendirilmesi

Sümeyye Bayram, Arzu Kantürk, Zehra Doğan Tomul, Mine Sönmez, Funda Şimşek

SBÜ, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

AMAÇ

HIV ile enfekte hastalarda, delta hepatitinin sıklığı ve prognozuna ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte HIV/HDV koenfekte hastalarda siroz, hepatik dekompanseasyon, karsinom ve mortalite oranları artmaktadır. Bu olgularda tedavinin amacı, kalıcı olarak HDV RNA'nın negatifleşmesi ve Anti HBs serokonversiyonunu sağlamaktır. Tedavide en az 12 ay Pegile İnterferon Alfa ve Tenofovir içeren ART planlanmalıdır. PegIFN, HDV enfeksiyonunda onaylanmış tek tedavidir; ancak HDV-RNA klirensi %25'ten daha azdır. Bu çalışmada hastanemizde HIV/HBV/HDV koenfeksiyonu ile takip edilen 4 olgunun incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Kliniğimizde HIV/HDV koenfeksiyonu tespit edilen hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, tetkik ve tedavi sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta takip dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

OLGU-1

39 yaş, MSM. Anti HIV reaktif olan hastanın tetkiklerinde HIV RNA 334495 k/mL, CD4 463 hücre/mm³, HBsAg pozitif, HBeAg negatif, AntiHBe pozitif, AntiHBc IgM negatif, HBV DNA saptanmadı, Anti HDV pozitif, HDV RNA negatif, transaminazları normaldi. Hastaya TDF/FTC/EFV tedavisi başlandı. Takibin 2.yılında bakılan HDV RNA 2230000 k/mL, transaminazları normaldi. Karaciğer biyopsisi HAİ:4/18 F:1/6. Hastaya 12 ay süre ile PegIFN verildi. HDV RNA tedavi sonrası negatifleşti. IFN tedavisi tamamlandıktan 5 ay sonra HDV RNA 1340 k/mL saptandı, transaminazları sürekli normal olduğundan tekrar tedavi verilmedi, izlemi 7 yıldır devam ediyor.

OLGU-2

35 yaş MSM, gözlerde sararma, idrar renginde koyulaşma şikayeti ile acilde bakılan Anti HIV reaktif ve HBsAg pozitif saptanan hasta kliniğimize yatırıldı. AST/ALT yüksekliği, hiperbilirubinemi saptandı. HBeAg negatif, Anti HBc IgM negatif, HBV DNA 56,6 IU/ML, Anti HDV pozitif, HDV RNA 23.000 k/mL, AFP:88 ng/mL, HIV RNA:68100 kopya/mL, CD4 T lenfosit 440 hücre/mm³. Gastroskopisinde varis yoktu. Karaciğer biyopsisi; HAİ 9/18, FİB 2/6. Hastaya TDF/FTC/LPV/r başlandı. ART'nin 5. Ayında HIV RNA saptanamayan hastaya PegIFN başlandı, 12 aya tamamlandı. IFN tedavisi sonrası 6.yılında HDV RNA hala negatif seyretmektedir.

OLGU-3

33 yaş, MSM. İv ilaç kullanımı, kronik HBV ve psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut. Taramada Anti HIV reaktif saptanan hastanın HBsAg pozitif, HBV DNA <10 IU/ML, HBeAg negatif, Anti HBc IgM negatif, Anti HDV pozitif, HDV RNA 369191 IU/mL, HIV RNA 95433 k/mL, CD4 488 hücre/mm³ saptandı. TDF/FTC/DTG tedavisi başlandı. Transaminazları normal,

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



gastroskopisinde varis yoktu. Hasta gastroenteroloji ve psikiyatri ile beraber değerlendirildi; madde kullanımı, psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve ALT sürekli normal seyreden hastaya IFN tedavisi verilmedi.

OLGU-4

35 yaş MSM. Akut retroviral sendrom nedeni ile yatırıldı. Tetkiklerinde HBsAg pozitif, HBV DNA <10 IU/ML, HBeAg negatif, Anti HBc IgM negatif, Anti HDV pozitif, HDV RNA 4185 IU/mL HIV RNA >10.000.000 k/mL CD4 582 hücre/mm³ saptandı. TDF/FTC/DTG başlanan hastanın takibi 1. ayında devam etmektedir.

SONUÇ-TARTIŞMA

HIV ile yaşayan bireylerde HBsAg pozitifliği varlığında HDV enfeksiyonu açısından tarama yapılmalı, koenfeksiyon saptandığında tedavi endikasyonu gözden geçirilmelidir. Günümüzde delta hepatitinde etkinliği onaylanmış tek ilaç PegINF'dir. Tedavi alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt %25'ten daha az olup HIV/HBV/HDV koenfeksiyonunu daha iyi yönetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



SS-05

İstanbul Anadolu Yakasında İki Üniversite Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A ve Hepatit E Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Elif SARGIN ALTUNOK¹, Ayşe BATIREL¹, Serap DEMİR TEKOL², Bülent KAYA¹, Suzan ŞAHİN¹, Zeynep Arzu İLKİ³

1Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

2Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

3Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç

Hepatit A virusu (HAV) ve Hepatit E virusu (HEV), fekal-oral yolla bulaşan enterik hepatit viruslarıdır. Özellikle çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalık tablosuna neden olmalarına rağmen özel gruplarda ve erişkinlerde ağır klinik seyir görülebilmektedir (1,2). Seroprevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre ve değişen sanitasyon koşullarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada, yetişkin ve çocuklarda yaş gruplarına göre hepatit A ve hepatit E seroprevalansının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmada, Eylül 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalara ait serum örneklerinde anti-HAV IgG ve anti-HEV IgG varlığı araştırıldı. Anti-HAV IgG ve anti-HEV IgG pozitif çıkan serumlar, anti-HAV IgM ve anti-HEV IgM açısından test edildi. Anti-HAV antikorlarının saptanmasında Elecsys Anti-HAV II, Elecsys Anti-HAV IgM (Roche Diagnostics, Germany) ticari kileri kullanıldı. Anti HEV antikorları ise Vidas Anti-HEV IgM ve IgG (Biomerieux, France) kitleri kullanılarak araştırıldı. Anti-HAV IgG >1 COI ise negatif, =<1 COI ise pozitif; anti-HAV IgM >1 ise pozitif; anti-HEV IgG >0.56 U/mL ise pozitif; anti-HEV IgM>1 U/mL ise pozitif kabul edildi.

Sonuçlar

Anti-HAV IgG antikorları bakılan 15570 olgunun 11351'inin serumunda pozitiflik saptandı, 4219 (%27.1) olgu ise anti-HAV IgG negatif idi. Anti-HAV IgG pozitif olan 11351 olgunun 5228'inde anti-HAV IgM bakıldı ve 13 olguda pozitif saptandı. Anti-HEV IgG antikorları bakılan 947 olgunun 81 (%8.6)'inin serumunda anti-HEV IgG pozitif saptandı. Anti-HEV IgG pozitif olan olguların 73'ünde anti-HEV IgM bakıldı ve dördünde pozitif saptandı. Çalışmaya alınan olguların seroprevalans sonuçları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Hem anti-HAV IgG hem de anti-HEV IgG antikorları bakılan 865 olgu vardı. Bu olguların 65'inde (%7.5) her iki antikor da pozitif saptandı. Anti-HAV IgG ve anti-HEV IgG pozitif 65 hasta arasında hem anti-HAV IgM hem de anti-HEV IgM pozitif hasta sayısı sıfırdı. Anti-HAV IgG negatif olup anti-HEV IgG pozitif olan üç (%0.3) olgu vardı, üç olgu da 11-25 yaş aralığında idi. Anti-HAV IgG ve anti-HEV IgG birlikte bakılan olguların seroprevalans sonuçları ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



Tartışma

Ülkemizde hepatit A aşısı 2012 yılında ulusal aşı takvimine girmiş olup 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara uygulanmaktadır. Çalışmamızda 11-45 arası yaş grubunda HAV seronegatifliğin fazla olduğu görülmektedir. Özellikle risk gruplarını kapsayacak şekilde HAV bağışıklama çalışmalarının artırılması önem arz etmektedir.

HEV enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik veya hafif semptomatik seyretmekle birlikte gebelerde ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer yetmezlik riski bulunmaktadır. Ayrıca immunosupresif hastalarda kronik HEV enfeksiyon riski ve çeşitli ekstrahepatik tutulumlara yol açma potansiyelinin olması günümüzde öneminin giderek artmasına neden olmuştur (3,4). Bu anlamda HEV aşılama çalışmaları için seroprevalansın bilinmesi yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Dienstag JL, DeLemos AS. Viral hepatitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1441-67.
2. Batirel A. Hepatit A virüsünden korunma ve aşı. In: Güner R, Tabak F, eds. Viral Hepatit 2018. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2018: 147-56.
3. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2004;85(3):240-244.
4. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. J Hepatol. 2022 May 21:S0168-8278(22)00319-1. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.006. Epub ahead of print. PMID: 35605741.

| Tablo 1. Olguların Anti HAV IgG Seroprevalansı | | |
|--|--|--|
| Yaş grubu (Yıl) | Toplam olgu sayısı/ Seronegatif olgu sayısı (%) | Toplam kadın olgu/ Seronegatif kadın olgu (%) |
| 0-10 | 2096 / 240 (%11.5) | 856 / 86 (%10) |
| 11-25 | 4401 / 2479 (%56.3) | 2655 / 1491 (%56.2) |
| 26-35 | 2737 / 1111 (%40.6) | 1574 / 628 (%39.9) |
| 36-45 | 1840 / 288 (%15.7) | 1004 / 147 (%14.6) |
| 46-65 | 2965 / 91 (%3.1) | 1508 / 47 (%3.1) |
| >65 | 1531 / 10 (%0.7) | 750 / 5 (%0.7) |
| Tüm yaşlar | 15570 / 4219 (%27.1) | 8347 / 2404 (%28.8) |

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



Tablo 2. Olguların Anti HEV IgG Seroprevalansı

| Yaş grubu (Yıl) | Toplam olgu sayısı/ Seropozitif olgu sayısı (%) | Toplam kadın olgu/ Seropozitif kadın olgu (%) |
|-----------------|--|--|
| 0-10 | 272 / 16 (%5.9) | 122 / 9 (%7.4) |
| 11-25 | 251 / 11 (%4.4) | 126 / 8 (%6.3) |
| 26-35 | 124 / 2 (%1.6) | 80 / 0 (%0) |
| 36-45 | 87 / 4 (%4.6) | 54 / 2 (%3.7) |
| 46-65 | 127 / 13 (%10.2) | 68 / 5 (%7.4) |
| >65 | 86 / 35 (%40.7) | 42 / 15 (%35.7) |
| Tüm yaşlar | 947 / 81 (%8.6) | 492 / 39 (%7.9) |

Tablo 3. Anti HAV IgG ve Anti HEV IgG bakılan olguların seroprevalansı (n=865)

| Yaş grubu (Yıl) | Anti-HAV IgG (+) ve anti-HEV IgG (+) | Anti-HAV IgG (-) ve anti-HEV IgG (-) | Anti-HAV IgG (+) ve anti-HEV IgG (-) |
|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Tüm yaşlar | 65 (%7.5) | 210 (%24.3) | 587 (%67.9) |
| 0-10 | 15 (%1.7) | 31 (%3.6) | 213 (%24.6) |
| 11-25 | 8 (%0.9) | 116 (%13.4) | 111 (%12.8) |
| 26-35 | 2 (%0.2) | 45 (%5.2) | 69 (%8) |
| 36-45 | 4 (%0.5) | 13 (%1.5) | 55 (%6.4) |
| 46-65 | 13 (%1.5) | 5 (%0.6) | 101 (%11.7) |
| >65 | 23 (%2.7) | 0 | 38 (%4.4) |

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



POSTER BİLDİRİLER

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



P-01

Bir Olgu Sunumu: Karaciğer Biyopsisi ve Fibroscan Arasındaki Uyumsuzluk

Candan Bayrı¹, Eyüp Arslan¹, Derya Öztürk Engin¹, Fatma Yılmaz Karadağ¹

¹Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

AMAÇ: Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozunun ilerlemesi, siroz ve karaciğer kanserine neden olmaktadır. Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibrozunu değerlendirmek için altın standart olmakla birlikte, biyopsinin alındığı yere ve değerlendiren kişiye bağlı olarak duyarlılığı azalabilmektedir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzu da karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi ve/veya invaziv olmayan testlerin yapılmasını önermektedir. Bu olgu sunumunda karaciğer biyopsi sonucunda fibroz skoru düşük gelmesine rağmen fibroscan sonucu ile tedavi başlanan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU: Kronik hepatit B infeksiyonu nedeniyle üç yıldır takip edilen 23 yaşındaki erkek hasta, bir ay önce karaciğer kanserinden babasını kaybetmesi nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hasta antiviral tedavi almak istiyordu. Ailesinde iki ablası da kronik hepatit B infeksiyonu nedeniyle antiviral tedavi almaktaydı. Hastanın 2021 yılında yapılan testlerinde ALT değeri 91 U/L, HBV DNA 5835585 IU/ml, Anti-Hbe pozitif, anti-delta negatif idi. Hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış olduğu, ancak biyopsi sonucunda fibroz 1/6, histolojik aktivite indeksi (HAI) 4/18 gelmesi nedeniyle tedavi verilemediği öğrenildi. Kontrol laboratuvar sonuçlarında ise ALT değeri 73 U/L, HBV DNA >20000000 IU/ml idi. Hastaya yeniden karaciğer biyopsisi yapıldı. Ancak karaciğer biyopsi sonucu yine fibroz 1/6, HAI 4/18 olarak geldi. Hastanın sonucu patoloji uzmanları ile görüşülüp yeniden değerlendirme istendi. Ancak sonuçta bir değişiklik olmadı. Hastadan fibroscan istendi. Fibroscan sonucunda fibroz 2 olarak geldi. Hastanın durumunu belirten rapor ile endikasyon dışı onam için başvuruda bulunuldu. Entekavir onamı alınarak, hastaya tedavi başlandı. Hastanın tedaviden bir ay sonraki poliklinik kontrolünde ALT 47 U/L, HBV DNA 11524 IU/ml olarak geldi. Hasta halen poliklinik kontrolüne devam etmektedir.

SONUÇ: Karaciğer biyopsi sonucunda fibroz skoru düşük gelse de, özellikle riskli hastalarda fibroscan istenmeli, antiviral tedavi konusunda çaba gösterilmelidir.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzinan



P-02

Anti-HCV Pozitif Hastaların Tedavi Gerekliliklerinin Değerlendirilmesi

Şeyma Topal, Özgür Günal, Ayşe Şenbaba, Sırrı Kılıç

Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Amaç: Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün (yaklaşık 200 milyon kişi) HCV ile enfekte olduğu ve her yıl yaklaşık 350 bin kişinin HCV enfeksiyonuna bağlı sebeplerle yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde HCV prevalansının ortalama %1 (%0,4-1,5) civarında olduğu bildirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde HCV ile enfekte olan kişilerin çoğunun bu virüs ile enfekte olduklarını bilmedikleri ve tanı alan kişilerin de çoğunun tedaviye ulaşamadıkları görülmüştür. Biz bu çalışmamızda Anti-HCV pozitif saptanan hastaların kaçına HCV RNA PCR testi bakıldığı ve PCR pozitif olan hastalarda tedavi alma durumlarını değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamızda retrospektif olarak Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2021 ila Nisan 2022 tarihleri arasında gönderilen serum örneklerinde bakılan Anti-HCV test sonuçları ve bu testlerden Anti-HCV pozitif olanlardan HCVRNAPCR yapılmış ve yapılmamış olanlar belirlenmiştir.

Sonuçlar: Belirtilen tarihlerde toplan 83129 hastadan Anti-HCV testi istendiği saptanmıştır. Bunlarda 616 (%0,7)'sının Anti-HCV pozitif olduğu ve bu pozitif hastalarında sadece 249 (%40)'una HCVRNAPCR bakıldığı saptanmıştır. PCR bakılan hastaların 56 (%22)'si pozitif saptanırken, 193(%78)'ü PCR negatif saptanmıştır. Anti-HCV pozitif saptanan hastaların 367 (%60)'sine HCVRNAPCR testi istenmediği saptanmıştır.

Tartışma: Yapılmış olan bir matematiksel modelleme çalışmasında, ülkemizde HCV enfeksiyonu için tahmini tanı oranının %16 civarında olduğu ve tahmini tedavi kullanma oranında %0,8 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da Anti-HCV pozitif hastaların sadece %40'ına ileri tetkik yapılarak tedavi ihtiyacı olup olmadığının değerlendirildiği görülmüştür. Yapılacak çalışmalarla hepatit C hastalarının tanı ve tedaviye ulaşma imkanlarının artırılması sağlanmalıdır.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



P-03

Kronik Hepatit B Tedavisinde Entekavir Direnci

Deniz Öççetin¹, Shalala Nazarova¹, Güle Çınar¹, İrem Akdemir Kalkan¹, Ezgi Gülten¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, İsmail Balık¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Kronik hepatit B tedavisinde günümüzde tenofovir ve entekavir oldukça sık kullanılmaktadır. Entekavir direnci nadir saptanmakla birlikte özellikli olgularda mutlaka akılda bulunması gerekmektedir.

OLGU: 29 yaşında bilinen kronik hepatit B harici kronik hastalığı olmayan kadın hasta infeksiyon hastalıkları polikliniğine hepatit B takibi için başvurdu. Hasta dış merkezde 2013'de tanı almış o dönem yapılan karaciğer biyopsisi histolojik aktivite indeksi 7/18, fibrozis 2 olarak sonuçlanmış. Bunun üzerine tenofovir disoproksil fumarat başlanmış. 2015-2019 arası olan dönemde 2 canlı doğum ve 2 abortus öyküsü olan hastanın aralıklı olarak ilaç uyum problemleri olmuş. 2019'da dış merkez gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastada tenofovir disoproksil fumarat tedavisi altında HBV DNA pozitif saptanması üzerine entekavir reçete edilmiş. 10/21'de polikliniğimize başvurduğunda HBV DNA:1.995.262 olarak saptanmış olup (Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan tablosu normaldi.) elimizde en son dış merkezde bakılan 02/21'e ait 19.500 IU/ml değeri mevcuttu. Hastanın 2019'da başlanan entekavir tedavisini aralıklı olarak aksattığı ancak son 2-3 aydır düzenli olarak kullandığı öğrenildi. Hastanın tedavisine devam edilip 1 ay sonra hepatobiliyer USG istenip kontrole çağırıldı. 12/21'deki kontrolünde USG karaciğer uzun aksında 175mm olup artmış, parankim ekosu homojen, parankim ekosu grade I steatoza uyumlu olarak hafif artmış olarak raporlandı ve HBV DNA:40 milyon IU/ml olarak sonuçlandı. Bunun üzerine tedavisine tenofovir alafenamid fumarat eklendi, 1 ay sonra poliklinik kontrolü önerildi ve entekavir direnç testi istendi. 01/22'de direnç testi entekavir, lamivudine ve telbivudine direnci pozitif; tenofovir ve adefovir direnci negatif olarak bulundu ve hasta tedavi düzenlenmesi için poliklinik kontrolüne çağırıldı. Hastanın 4 haftalık gebe olduğu, bu süre zarfı içerisinde ilaçlarını bıraktığı öğrenildi. Tedavisi tenofovir disoproksil fumarat olarak düzenlendi. İlaç uyumuna dikkat etmesi gerektiği ve aylık kontrole gelmesi konusunda uyarıldı. İlaç uyumu ve düzenli olarak hastane başvurusu sağlanan hastada tedavi altında virolojik yanıt sağlandı. Bu süre zarfı içerisinde karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan tablosu normaldi; alfa fetoprotein yüksekliği mevcuttu, gebelik ile ilişkili olarak değerlendirildi. Hastaya gebelik süresince aylık poliklinik kontrol önerisi ile takip planlandı.

SONUÇ: Entekavir, daha önce nükleozid analogu kullanmamış hastalarda düşük ilaç direnç oranı (5 yıllık tedaviden sonra yaklaşık yüzde 1) ile ilişkili olmakla birlikte ilaç uyumu olmasına rağmen virolojik yanıt alınamayan hastalarda akılda bulundurulmalıdır.

XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022 Hilton Garden Inn, Erzurum



İLETİŞİM BİLGİLERİ

BİLİMSEL SEKRETARYA

Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY

Erzurum Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

GSM: 0507 960 32 96

E-Posta: devrimbinay@hotmail.com

Uzm. Dr. Eyüp ASLAN

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

GSM: 0532 497 29 76

E-Posta: dreyuparслан@hotmail.com

ORGANİZASYON SEKRETARYASI



Fişekhane Cad. Türkçü Sokak Kayalı Apt. A-Blok No:6/7
Bakırköy, İstanbul

Telefon: 0212 543 10 00

Fks: 0212 543 36 36

GSM: 0532 232 56 15

E-posta: cihan@suerturizm.com

www.suerturizm.com