

Genel Oturum 5 sunuları

KRONİK VİRAL HEPATİTLERE YAKLAŞIM

Yöneten: **Gaye USLUER**

- Kronik hepatitlerde tanı
Gaye USLUER
- Kronik hepatit B’de güncel tedavi
Kemalettin AYDIN
- Kronik hepatit C’de güncel tedavi
Hakan LEBLEBİCİOĞLU

KRONİK HEPATİTLERDE TANI

Gaye USLUER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
gusluer@ogu.edu.tr

ÖZET

Kronik hepatitler tüm dünyada önemli sorunlar arasında bulunmaktadır. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C’de tedavi endikasyonlarının doğru belirlenebilmesi için doğru tanı testlerine gereksinim vardır. İki grupta da tanı testleri içinde serolojik testler, viral yükün belirlenmesi ve karaciğer biyopsisi yapılması önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: kronik hepatit, kronik hepatit B, kronik hepatit C, tanı

SUMMARY

Diagnosis in Chronic Hepatitis

Chronic hepatitis are important issues all over the world. For proper therapy indications in these infections are needed proper diagnosing tests. Serological tests, researching of viral load and liver biopsy are used for diagnosing of chronic hepatitis B and C.

Keywords: chronic hepatitis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, diagnosis

KRONİK HEPATİT B

Akut hepatit B enfeksiyonundan sonra HbsAg’nin 6 ay ve üzerinde pozitif kalması ya da HbeAg’nin 8-10 haftadan daha uzun süre pozitif kalması durumunda kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tanımlaması yapmak gerekmektedir. Bu hastalarda HbsAg ömür boyu pozitif kalabilmektedir. Olguların ancak % 1-2’sinde her yıl için HbsAg’nin negatifleşme olasılığı bulunmaktadır.

HBeAg pozitif olan KHB’li hastaların bulaştırıcılık riski daha fazla olup, genellikle daha ciddi karaciğer hastalığı gelişmektedir. Zaman içinde HBeAg’nin spontan kaybolması ve anti-Hbe’nin pozitifleşmesi ise % 50 oranında görülmekte, bu da viral replikasyonun ve vireminin azaldığına işaret etmektedir. Anti-HBc antikoru ise KHB’li hastalarda genellikle yüksek titrede pozitif olarak bulunmaktadır. Anti-HBc IgM bu hastalarda pozitif olmakla beraber genellikle düşük düzeydedir ve alışılmış testlerle gösterilemez^(3,10).

Viral yükün gösterilmesi

KHB’li hastalarda kalitatif ya da kantitatif yöntemlerle hasta serumunda ya da dokularında HBV-DNA’sı gösterilebilir.

Hibridizasyon yöntemleri ya da PCR ile HBV-DNA’sı kalitatif olarak tanımlanabilir. Sıvı hibridizasyon testlerinde saptanabilir en düşük değer 1.6 pg/mL (4.5×10^5 genom ekivalan/mL)’dir. PCR ise HBV-DNA’nın saptanmasında daha duyarlı bir yöntem olup, diğer HBV-DNA testleri negatif bulunduğu PCR ile pozitif sonuç alınabilmektedir. Akut ya da KHB enfeksiyonu olup, HbsAg negatif hastalarda kanda, karaciğer dokusunda ve mononükleer hücrelerde HBV-DNA gösterilebilir.

KHB’li hastalarda hibridizasyon ve amplifikasyon testleriyle de HBV-DNA kantitatif olarak gösterilebilir. HBV-DNA’nın kantitatif olarak gösterilmesi, aktif viral replikasyonu ve hastalığın gelişimini gösterir. Serum HBV-DNA değerleri, biyokimyasal ve histolojik olarak hastalık ölçümleriyle korelasyon gösterir. IFN tedavisine yanıtın ölçümünde de kantitatif HBV-DNA değerleri kullanılır. HBV-DNA’nın negatifleşmesi klinik düzelmeyi gösterirken, yeniden pozitifleşme klinik relaps anlamına gelmektedir. HBV-DNA’nın yüksek düzeyde pozitif olması IFN tedavisine kötü cevap ya da transplantasyonu takiben kötü prognoza işaret etmektedir. HBV-DNA’nın serum düzeyi kişinin enfeksiyonu bulaştırma potansiyelini gösterdiği gibi, yeni tedavi yaklaşımlarının monitorizasyonunda da HBV-DNA ölçümü önem taşımaktadır^(4,9).

Mutant suşların önemi

HBV’unda prekor/kor mutasyonlarının gelişimi sonucunda HBeAg oluşturmamayan prekor genetik varyantlar ortaya çıkar. Bu varyantların daha ciddi seyirli kronik aktif hepatite neden olduğu ya da akut fulminan hepatite neden olabileceği öngörülmektedir. PreS/S bölgesinde gelişen mutasyonlar sonucunda ise “escape” mutantlar oluşmakta, bu mutantlar ise anti-HBs tarafından nötralize edilememektedir. Escape mutantlarda serumda HBsAg negatif olmasına karşın HBV-DNA pozitifdir. Antiviral ajanlara direnç gelişiminde de mutant suşların ortaya çıkması önem taşımaktadır⁽⁷⁾.

Karaciğer biyopsisi

KHB hastalarının tedavi öncesi değerlendirilmelerinde karaciğer biyopsisinin tüm hastalara yapılması gerekmektedir. Böylece tedavi öncesinde karaciğer histolojisi ve hastalığın prognozu konusunda bilgi sahibi olunabilir. Sirotik ya da presirotik değişiklikler olan hastalarda tedavi verilir verilmemesi, tedavinin seçimi önem taşımaktadır⁽⁸⁾.

KRONİK HEPATİT C

HCV’u ile infekte olan kişilerin % 90’ında yaklaşık 3 ay sonra anti-HCV pozitifleşmektedir. Akut enfeksiyon sonrası iyileşen hastalarda, immün düşükün hastalarda ve IFN tedavisi alan hastalarda ise anti-HCV negatifleşebilmektedir. Kronik hepatit C (KHC)’li hastaların ise tümünde anti-HCV pozitifdir (5,10).

Serolojik testler

Anti-HCV antikoru birinci ve ikinci kuşak ELISA testleriyle araştırılabilir. Birinci kuşak ELISA testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu testlerin duyarlılığı ALT’si yüksek KHC hastalarında % 80-90 iken, kan donörlerinde % 60 civarında bulunmaktadır. Bekletilmiş serumlarda ise yalancı pozitif sonuçlar olabilmektedir. RF pozitifliğinde, hiperglobulinemili hastalarda ve paraproteinemide de yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir. Akut HC enfeksiyonunda bu testlerle anti-HCV tanımlaması ortalama 10-15. haftalarda yapılabilmekte, olguların bazılarında bu süre 6-12 aya uzayabilmektedir.

İkinci jenerasyon ELISA testleri 1992’de kullanıma girmiştir. Bu testte multipl rekombinan HCV antijenleri kullanılmaktadır. Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra 1-6 hafta içinde bu testlerle pozitiflik saptanabilmektedir. Kan donörlerinde duyarlılığı daha fazladır. Birinci jenerasyon testlerle kıyaslandığında %10-30 daha yüksek sıklıkta pozitif sonuca erişilmektedir.

3.jenerasyon testler ise duyarlılık ve özgüllük olarak 2. jenerasyon testlerden daha duyarlı ve özgüldürler^(6,11).

Viral yükün ölçümü

HCV’u ile infekte kişilerde kanda HCV-RNA 1-3 hafta içinde tanımlanabilir. Bu hastalarda iyileşme kanda HCV-RNA’nın negatifleşmesi, serum ALT değerlerinin normale dönmesi ile gerçekleşmektedir. HCV’u ile infekte kişilerin % 85’inde ise 6 ay içinde virus uzaklaştırılmamakta ve kronik hepatit gelişmektedir.

HCV-RNA, RT-PCR ile kalitatif olarak gösterilebilmektedir. Bu yöntem hızlı ve duyarlı olup, viremi enfeksiyonun 10-19. gününde tanımlanabilir. HC enfeksiyonu boyunca (akut ya da kronik) HCV-RNA aynı düzeyde kalmamakta, dalgalanmalar göstermektedir. Bu nedenle tek bir HCV-RNA negatifliği kişinin infekte olmadığını göstermediği gibi, antiviral tedaviye yanıt alındığı anlamına da gelmemektedir. HCV-RNA’nın kalıcı negatifliği ise, antiviral tedaviye yanıt alındığını gösterir.

Kantitatif testlerle HCV-RNA düzeyinin belirlenmesi akut/kronik enfeksiyon ayrımında, IFN tedavisine yanıtın araştırılmasında, yanıt ve relaps hastalarının belirlenmesinde önem taşır. Kantitatif testlerde HCV-RNA değeri vireminin derecesini de göstermektedir. HIV koinfeksiyonu olan hastalarda HCV-RNA daha yüksektir. HCV-RNA düzeyi aynı zamanda kişinin başkalarına bulaştırma potansiyelini, gebelerde anneden bebeğe geçiş riskini de belirler. Tedavi öncesinde HCV-RNA düzeyinin yüksekliği tedaviye yanıtın düşük olacağı, cevapsızlık ya da relaps konusunda da bilgi verebilmektedir (2,11).

HCV genotiplerinin önemi

HCV ile infekte hastaların tedavi edilmesinde bir başka önemli ölçüm HCV genotipinin belirlenmesidir. Klinik seyir, tedaviye yanıt ya da yanıtızlıkta HCV genotipi belirleyicidir. Örneğin HCV genotip 1b’de hem IFN tedavisine yanıt daha düşük oranda meydana gelmekte, hem de hepatoselüler karsinoma gelişim riski daha fazla olarak bulunmaktadır. Genotiplerin belirlenmesi tedavi süresinin belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır⁽²⁾.

Karaciğer biyopsisi

KHC’li hastaların tedavilerinin ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde karaciğer biyopsisi önemli bir parametredir. Karaciğer biyopsisi hem fibrozisin, hem de inflamasyonun derecesi konusunda bilgi verir. İnflamasyon ve fibrozis skorlamasını gösteren sistemler içinde en çok Metavir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Tedavi Metavir skorlama sistemi >2 ya da İshak skorlama sistemi >3 olduğunda planlanır.

Fibrozisi düşük düzeyde olan hastalar tedaviye daha iyi yanıt verir. Karaciğer biyopsisi genotip 1’le infekte hastalarda mutlaka uygulanmalıdır. Genotip 2 ve 3’de tedaviye yanıt her olasılıkla daha iyi olduğundan biyopsi yapılmaksızın tedaviye başlanabilir.

Genel olarak fibrozisi yüksek olan hastalarda aminotrans-

feraz enzimleri yüksek olmakla beraber, hastaların %14-24'ünde aminotransferaz değerleri normal olmasına karşın fibrozis skorları yüksek olabilir^(1,2).

KAYNAKLAR

1. Ahmed A, Keefe EB: Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels, *Gastroenterology* 2004;126(5):1409-15.
2. Bendinelli M, Vatteroni ML, Maggi F, Pistello M: Hepatitis C virus, "Specter S(ed): Viral Hepatitis. Diagnosis, Therapy and Prevention" kitabında s.65-123, Humana Pres, New Jersey (1999).
3. Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences, *N Engl J Med* 2004;350(11):118-29.
4. Gerlich WH, Thomsen R: Quantitative assays for hepatitis B virus DNA; standardization and quality control, *Viral Hepatitis Rev* 1995;1:53.
5. Goldberg D, Anderson E: Hepatitis C: who is at risk and how we identify them? *J Viral Hepat* 2004;11(Suppl 1):12-8.
6. Hoofnagle JH: Hepatitis C: the clinical spectrum of disease, *Hepatology* 1997;26(3 Supp 1):S15-20.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(2):87-106.
8. Knodell RG, Ihsak KG, Black WC et al: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis, *Hepatology* 1981;1(5):431-5.
9. Pawlotsky JM, Bastie A, Herode C et al: Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories; performance of three commercial assays, *J Virol Methods* 2000;85(1-2):11-21.
10. Specter S: *Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy, and Prevention*, Humana Press, New Jersey (1999).
11. Wang TY, Kuo HT, Chen LC, Chen YT, Lin CN, Lee MM: Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury, *Ann Clin Lab Sci* 2002;32(2):137-41.