

SARS-COV-2 VE KRONİK VİRAL HEPATİT

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

Yaklaşık 2 gündür devam eden ateş, eklem ağrısı ve boğaz ağrısı, öksürük, nefes darlığı şikayetleri olması üzerine 36 yaşındaki erkek hasta hastanemiz acil servise başvurmuş. Hastanın aynı zamanda aralıklı bulantı, kusma şikayetleri de oluyormuş. Ara ara bulantı ve kusma şikayetleri de olan hastanın şuur değişikliğide gelişmiş. Yakınlarını tanımamaya başlamış. Bilinen herhangi bir alt hastalığı, operasyon öyküsü, seyahat öyküsü, yakın zamanda hastane başvurusu ve yatış öyküsü yokmuş. Hastanın son 1 hafta içinde COVİD 19'lu bir birey ile temas öyküsü mevcutmuş. Fizik muayenesinde ateş 37.5°C, nabız 88/dk, TA: 136/78 mmHg, solunum sayısı 20/dk ve O_2 saturasyonu %88 olarak gelmiş.hastanın Glaskow koma skalası (GSK) 13olup ense sertliği bulgusu yokmuş. Skleralar hafif ikterik olan hastada batın da hepatosplenomegali olmayıp hassasiyet yokmuş. Dinlemekle AC de SS azalmış. Tanı açısından çekilen kranial görüntüleme yöntemleri normal olarak bulunurken toraks BT de bilateral yer yer infiltrasyonlar görülmüştür. Hastanın bakılan labaratuvar tetkiklerinden beyaz küre karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, bilirubin, D-dimer…vs) yüksek olup lenfosit değerleri ise düşük olarak belirlenmiştir. Hepatit açısından bakılan HbsAg (+), HbeAg (-), AntiHbc (+), AntiHbe (+), AntiHbs (-) ve HBVDNA :1490 IU/mL olarak bulunmuş. Ayrıca COVİD-19 ile teması olan hastanın COVİD PCR testi gönderilmiş ve pozitif olarak gelmiş. Hastanın yapılan tetkiklerden COVİD 19'a bağlı karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği mi, Kronik Hepatit B reaktivasyonu yoksa kullanılan ilaçlara bağlı reaktivasyon mu olabileceği yönünde değerlendirilmiş. Hasta bu ön tanılar ile servise yatırıldı. Hastada COVİD19 açısından maske O2 tedavisi 4-6 lt/dk dan verildi. Mayi replasmanı yapıldı. Hepatik ensefalopati açısından takip edildi. SUT da ödemesi olmaması nedeniyle yakın KCFT takibi yapıldı. KCFT değerlerinde gerileme olması nedeniyle hastada HBV açısından antiviral ajan başlanmadı. Oksijen saturasyonları düşük seyreden hastada 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. Hastanın 72 saat sonra dozu azaltılarak kesildi. Steroid sonrası O_2 saturasyonları gerileyen hastada IL-1 veya IL-6 antagonisti tedavisi açısından ihtiyaç oluşmadığı için tedavi başlanmadı. Yaklaşık 14 günün sonunda hasta poliklinik de KCFT takibi HBV-DNA kontrolü ve KC biyopsi planlanması açısından taburcu edildi. COVİD-19 pandemisinde1 Eylül 2023 itibariyle küresel olarak 770 milyondan fazla doğrulanmış vaka, 6.9 milyondan fazla ölüm, 55.728 olguda hastane yatışı ve 615 olguda YBü ne yatış tesbit edilmiştir. Yeni tanımlanan varyantlar arasında; EG.5 (en yaygın) XBB.1.5, XBB.1.16 bulunmaktadır. Rapor edilen vakalar, küresel olarak test ve raporlamadaki azalma nedeniyle oranları doğru bir şekilde temsil etmemektedir. WHO verilerine göre küresel olarak 296 milyon kişinin hepatit B, 58 milyon kişinin ise Hepatit C olduğu, Hepatit B'lerin tahminen %90'ına ve C'lerin ise %79'una teşhis konulamadığı belirtilmiştir. Hepatit B olan kişilerin sadece %2'si, Hepatit C olan kişilerin ise %13'ünün tedavi gördüğü belirlenmiştir. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) tarafından da Hepatit B ve C'nin dünyada her yıl toplamda 1,1 milyon ölüme, 3 milyon yeni olguya neden olurken, yaklaşık 6 milyon kişininde kronik hepatit B ve C ile yaşadığı doğrulanmıştır. COVID-19'un patogenezinde SIRS, solunum yetmezliğinin neden olduğu hipoksik değişiklikler, koagülopatiye bağlı vasküler değişiklikler, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve altta yatan karaciğer hastalığının alevlenmesi gibi faktörler yer almaktadır. Kulkarni ve ark.'nın yapmış olduğu bir meta analizde 20 874 hastadeğerlendirilmiş. COVİD-19 hastası olan 15 407 hasta arasında kronik KC hastalığı prevalansı %3,6 bulunurken %24.4'ünde hastalık seyrince KCFT yüksekliği görülebilirken ilaç ilişkili KC hasarı %25.4 bulunmuştur. Ağır seyreden 1587 hastanın %3.9 unda kronik KC hastalığı görülmekteymiş. Kronik KC hastalığı olanlarda olmayanlara oranla ağır COVİD-19 gelişme olasılığı, 0.81 (0.31-2.09; p=0.67) kat fazla bulunurken, KCFT yüksek olan COVİD-19 hastalarında mortalite (OR-3.46 [2.42-4.95, p<0.001]) daha yüksek bulunmuş. Chen ve ark. 326 COVID-19 hastasını değerlendirmiş ve 20 vaka (%6,1) HBV ile enfekte HBeAg (-) ve HBV DNA <100 IU/mL imiş. HBV (-) hastalara kıyasla yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark



yokmuş. KCFT parametreleri (ALT, AST, ALP, GGT, LDH, TB, DB, albümin dahil) düzeylerinde fark bulunamamış. HBV (+) hastaların %95 iyileşerek taburcu edilirken, hastanede kalış süresi 14 gün (10-19) olarak belirlenmiş. Taburculuk oranı ve kalış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. SARS-CoV-2/HBV ko-enfeksiyonunun KC hasarını ağırlaştırabileceğine ve hastanede kalış süresini uzatabileceğine dair hiçbir kanıt bulunamamış. Kumar-M ve ark.'nı yapmış olduğu bir metaanalizde kronik karaciğer hastalığı prevalansı %2,6 bulunurken, en sık hipoalbuminemi (%61,2) olmak üzere GGT (%27,9), ALT (%23,2) ve AST (%23,4) yükseklikleri görülmüş. KCFT artışları şiddetli COVİD-19 vakalarında, şiddetli olmayan COVİD-19 vakaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş. Tajes ve ark. 'nın 600 ağır COVİD-19 hastasını dahil ettiği bir çalışmada 69'u (%14) HBsAg (-)/ anti-HBc (+) olarak belirlenmiş. En çok kullanılan immünsüpresif ilaçlar; IL-6 reseptör antagonistleri (tosilizumab) 2 gün (%72), IL-1 reseptör antagonistleri (anakinra) 3 gün (%11), Janus kinaz inhibitörleri (barisitinib) 3 gün, Metilprednizolon 3 gün süreyle 250 mg/gün, ardından bir hafta süreyle 30 mg/gün kullanılmış (%41) ve ağır pnömoni olan hastalarda 0,5 mg/kg/gün prednizon tedavisi en az 1 ay kullanılmış. Entecavir ile HBV reaktivasyon profilaksisi önerilmiş. Yaklaşık 38 (%62) hasta NA (entekavir) profilaksi alırken, 23 (%38) hasta almamış. Takipte hiçbir HBsAg seroreversiyonu vakası olmamış. Yalnızca 2 (%3) hastada (profilaksi almayan) HBV-DNA <15 IU/mL anti-HBs (-) ve KCFT normal olarak bulunmuş. HBsAg (+) olanlarda entekavir profilaksisi 6 ay verilirken izole anti-HBc (+) hastalarda 1 ay süreyle verilmiş. Profilaksi alan/ almayan hastalarda laboratuvarlar benzer bulunurken proflaksi almayan gruptan iki hastada reaktivasyon gösterilmiş. Sonuç olarakta ciddi COVİD-19 hastalarında ve immunsupresif tedavi alan HBV hastalarında reaktivasyon riski düşük bulunurken, anti HBs (-) olanlarda yakın takip, mümkün değilseda kısa süreli antiviral profilaksi önerilmiş. Campbel ve ark. 'nın derlemesinde Tosilizumab alan 8 gözlemsel kohort çalışmasında1 aydan 9 yıla kadar değişen sürelerde takip gerçekleştirilmiş. HBV reaktivasyonu kohotta bildirilmedi, ancak bir Japon kohortunda bu oran %13 bulunmuş. HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarla HBV oranının %0-11,1 arasında değiştiği, Profilaksi almayanlarda %2,6, NA profilaksisi alanlarda %0 bulunmuştur. HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarda tosilizumab sonrası HBVr riski %1-10 arasındaymış. Uluslararası rehber önerilerine uygun olarak Kronik HCV de birlikte COVID-19 var ve de tedavi alıyorsa devam etmesi, yeni tanıysa COVID iyileşene kadar beklemesi ve COVID-19 yoksa da olgunun tedavi edilmesi önerilmiştir. Kronik HBV de ise birlikte COVID-19 var ise tedaviye devam edilmesi, endikasyon varsa HBVr önlemek için tedavi başlanması ve COVID-19 yok sa da rehberlere göre önerilmiş.

Kaynaklar

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, https://covid19.who.int.

2. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/hepatitis-factsheet_2023

3. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao PN, Reddy DN. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Aug;52(4):584-599.

4. Chen L, Huang S, Yang J, Cheng X, Shang Z, Lu H, Cheng J. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. J Viral Hepat. 2020 Dec;27(12):1504-1507.

5. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, Mandavdhare HS, Dutta U, Sharma V. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5):711-722.

6. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A, Lens S, Mariño Z, Forns X. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. J Viral Hepat. 2021 Jan;28(1):89-94.