



HIV, HEPATİT B/C KOİNFEKSİYONLARI: EPİDEMİYOLOJİ, KLINİK VE TANI



Prof. Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tip Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (HAART) çağının başlamasıyla insan immün yetmezlik virusu (HIV) ile infekte hastalarda Hepatit B virusu (HBV) veya Hepatit C virusu (HCV)'na bağlı karaciğer hasarı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olmuştur. HIV ile infekte olanların özellikleri hepatitis virusları ile koinfekte olanlara göre farklıdır ve bu üç virusun epidemiyolojisi zamanla değişmektedir. Batı Avrupa ve Amerika'da HIV pozitif kişilerde yapılan çalışmalarda kronik HBV infeksiyonu sıklığı %6-14 oranında bulunmuştur. Dünyadaki HIV infekte kişilerin 1/3'inde kronik HCV infeksiyonu vardır. Hepatit B veya Hepatit C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığının ilerlemesi HIV infeksiyonu olanlarda olmayanlara göre daha hızlıdır. Hepatit B ve C infeksiyonlarının HIV hastalığının seyrini etkilediğini gösteren çok az kanıt vardır. HBV veya HCV ile koinfekte HIV pozitif hastalarda karaciğer hastalığının değerlendirilmesindeki prensipler herhangi bir kronik karaciğer hastalığı olan hastaların farklı değildir. Karaciğer biyopsisi inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesinde altın standarttır. Buna karşın biyopsinin pahalı ve invaziv bir yöntem olması, fibrozisin evrelendirilmesinde invaziv olmayan serolojik testler ve yeni görüntüleme yöntemlerinin kullanımını gündeme getirmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virusu, Hepatit C virusu, insan immün yetmezlik virusu, koinfeksiyon, prevalans, doğal seyir, tanı

Summary

Since the advent of highly active anti-retroviral therapy (HAART), infection with Hepatitis B virus (HBV) or Hepatitis C virus (HCV) and the related liver damage has become one of the most important causes of mortality and morbidity among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. The characteristics of HIV infected persons differ according to the co-infecting hepatitis virus and the epidemiology of the three viruses changes over time. Among HIV-positive persons studied from Western Europe and the USA, chronic HBV infection has been found in 6-14% overall. One third of HIV-infected individuals worldwide suffer from chronic Hepatitis C. Chronic liver disease resulting from Hepatitis B or C virus infection progresses more rapidly in patients co-infected with HIV than in HIV negative patients. There is little evidence that Hepatitis B or C infection affect HIV disease progression. The evaluation of liver injury in HIV patients co-infected with HBV and HCV should follow the same principles as the evaluation of any patient with chronic liver disease. Liver biopsy has remained the "golden standard" for grading inflammation and staging fibrosis. Since liver biopsy is invasive and expensive, non-invasive techniques including serological tests and novel imaging techniques have evolved to stage liver fibrosis.

Key words: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, co-infection, prevalence, natural history, diagnosis

**HBV, HCV ve
HIV
infeksiyonları
dünyada
ölümeye yol
açan
infeksiyon
hastalıkları
arasında ilk on
sıradı yer
almaktadır.**

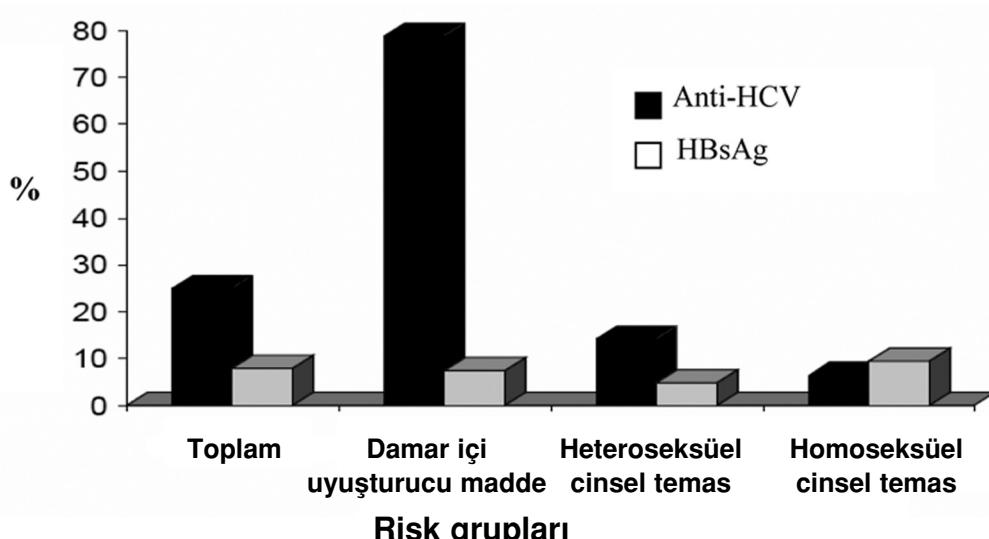


Epidemiyoji

Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C virusu (HCV) ve human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonları dünyada ölüme yol açan infeksiyon hastalıkları arasında ilk on sıradı yer almaktadır (1). Bu infeksiyon etkenlerinin bulaş yollarının benzer olması nedeniyle koinfeksiyonlar sık görülmektedir. Günümüzde HIV ile infekte olgularda HBV veya HCV ile ilişkili karaciğer hasarı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (2). Koinfeksiyonlar etkileyen birçok faktör vardır. Bunların başlıcaları; yaşlara göre kronik infeksiyon prevalansının coğrafik farkları, bulaştan sorumlu olan temas şekli ve infeksiyon için yüksek risk taşıyan kişilerein prevalansıdır (1, 2). HBV, HCV ve HIV etkenleri için ortak geçiş yollarının varlığı önemli olmakla beraber, infeksiyonların farklı coğrafî bölgelerdeki prevalansları ve bulaş yollarına göre de koinfeksiyonların görülmeye sıklığı değişir. Örneğin; Afrika'da sık görülen HIV infeksiyonundan heteroseksüel bulaş sorumludur. Aynı zamanda bu bölgede erken çocukluk çağrı ve perinatal bulaş nedeniyle kronik HBV infeksiyon prevalansı da yüksektir. Dolayısıyla kronik HBV infeksiyonlu erişkin yaş grubu cinsel ilişkiler ile HIV bulaşı açısından da risk altınadır. Buna karşın Batı Avrupa ve diğer

gelişmiş ülkelerdeki HIV olguları düşük orandadır. Bu bölgelerde HBV infeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı olasılığı düşüktür. HCV infeksiyonu prevalansının coğrafi dağılımı HIV ile ilişkili, ancak HBV'den farklıdır. Afrika'da kronik HCV infeksiyon prevalansı %2-2.9, gelişmiş Avrupa ülkelerinde ise %2'nin altındadır. Öte yandan HBV ve HIV için ana geçiş yolları sayılan perinatal ve seksüel bulaş HCV bulaşı açısından çok önemli değildir (1).

HIV ile HBV veya HCV koinfeksiyon sıklığını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Batı Avrupa ve Amerika'da HIV ile infekte olgularda kronik HBV infeksiyon oranı %6-14'tür. Oran heteroseksüellerde %4-6, erkek homoseksüellerde %9-17 ve damar içi ilaç kullanınlarda %7-10 arasındadır. HIV ile infekte olguların 1/3-1/4'ü HCV ile infektedir ve HCV ile infekte olanların %10'unda HIV pozitiftir. Damar içi uyuşturucu madde kullanan HIV pozitif olgularda ise HCV koinfeksiyonu oranı %72-95 arasındadır (1, 3-5). Avrupada HIV infeksiyonlu olguların yaklaşık %8'i HBV, %35'i ise HCV ile infektedir. Özellikle Güney ve Doğu Avrupa'da HIV/HCV koinfeksiyon sıklığı daha yüksektir. HIV/HBV koinfeksiyon sıklığı ise Avrupa'da Asya ve Afrika'ya göre düşüktür (2, 6). Şekil 1'de risk gruplarına göre he-



Şekil 1: HIV ile infekte olgulara göre risk gruplarına göre kronik Hepatit B ve kronik Hepatit C prevalansı (Kaynak 1'den alınmıştır).

patitlerin prevalansı gösterilmiştir. HIV ile infekte olanlarda “occult” HBV infeksiyonuna daha sık rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda prevalans %0-45 arasında bildirilse de gerçek sıklık henüz belirlenmemiştir. Tanışal yöntemlerde standardizasyon probleminin olması gerçek sıklığı saptamayı güçleştirmektedir (7-9).

Klinik Seyir

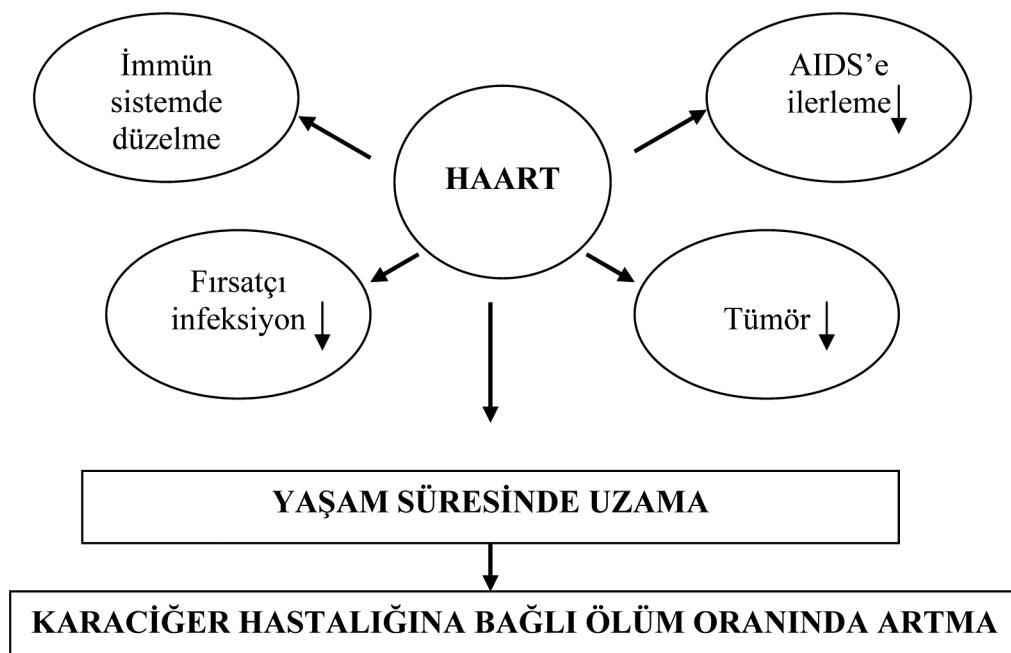
HIV ile infekte olgularda HBV infeksiyonunun seyri virus-konak etkileşim kinetikleri ve doğal veya kazanılmış immün yanıt ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar HIV infeksiyonunun çeşitli aşamalarında ve antiretroviral tedavi süresince HBV'ye karşı doğal ve kazanılmış immün yanıtı karşılaştırmada yeterli değildir (7). Yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (HAART) öncesi dönem çalışmalarında akut B hepatitinin kronikleşme oranı ve HBV replikasyon düzeyinin yüksek, HBeAg ve/veya HBsAg'nın spontan kaybolma ve serokonversiyon oranlarının düşük olduğu bulunmuştur. İnflamatuvar karaciğer hastalığının aktivitesi ile ilgili veriler ise tartışmalıdır. Bunun nedenleri; farklı HBV genotip prevalansı, mutant suşların varlığı, immün baskılanmanın derecesi ve eşlik eden faktörlerin farklı prevalansına bağlmaktadır (6, 7, 10). HAART döneminde HBV infeksiyonunun daha iyi kontrolünün yanı sıra nekroinflamatuvar aktivitede HBV replikasyonundan bağımsız alevlenmelerin olması, antiretroviral tedavinin HBV infeksiyonunun seyrini olumlu mu olumsuz mu etkilediği konusunda tartışmalara yol açmıştır. Sonuçta, HAART tedavisi alan hastalarda immün sistemdeki düzelleme yaşam süresinde uzamaya neden olmuştur. Bu durum kronik HBV infeksiyonuna bağlı komplikasyonların ve dolayısıyla karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranının artmasına yol açmıştır. HBV infeksiyonun ise HIV infeksiyonun ilerlemesini ve antiretroviral tedaviye yanıtı etkilemediği yolundaki veriler çoğunluktadır (7, 10).

HIV ile infekte olgularda kronik hepatitis B infeksiyonunun (KHB) ilerlemesine yol açan birçok faktör tanımlanmıştır. Kanıtlanmış olan faktörler ileri yaş, nekroinflamasyonun ve fibrozisin varlığı, replikasyonun sürmesi, HBeAg pozitifliğinin devam etmesi, CD4 tükenmesi, günde 40 gram üzerinde alkol kullanımı ve HDV veya HCV koinfeksiyonlarıdır. Tartışmalı olan faktörler ise histopatolojik incelemede steatozun varlığı, insülin direnci, demir metabolizması ve anti-retroviral ajanlar dışındaki ilaç toksisiteleridir (7).

HIV ve HCV ile koinfekte hastalarda HCV infeksiyonunun ilerlemesi hızlidır ve karaciğer hastalığının komplikasyonları genç yaşı ortaya çıkar (1-5). Koinfekte olguların hastaneye yatış ve ölüm nedenleri araştırıldığında HAART öncesi dönemde AIDS ilişkili komplikasyonlara daha sık rastlanırken, HAART sonrası dönemde karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonların ön plana çıktığı görülmektedir (11). Rosental ve ark (12)'nın araştırmalarında İtalya, Amerika, İspanya ve Fransa gibi çeşitli ülkelerde HAART döneminde HCV'ye bağlı son dönemde karaciğer hastalığına ilişkin mortalite oranının HAART öncesi dönemde göre arttığı gösterilmiştir.

Tek başına HCV ile infekte hastalarda sirozun on yıllık insidansı %2.6 iken, HIV ile infekte olanlarda bu oran %14.9'dur (3). Karaciğer fibrozisini hızlandıran en önemli faktörler günde 50 gramin üzerinde alkol kullanımı, hastanın yaşıının 35'ten büyük olması ve CD4 hücre sayısının düşük (<500 hücre/mm³) olmasıdır. CD4 sayısı 200'ün altında ve eşlik eden alkol kullanımı varsa beklenen siroz süresi 16 yıl, tersi durumda ise 36 yıldır. Koinfekte 914 hastada fibrozis evrelerini değerlendiren bir araştırmada, 30 yaş ve altında F3-F4 düzeyinde fibrozis saptanma oranı %15 iken, 41 yaş ve üzerinde olan hastalarda bu oran %46 bulunmuştur (13). Şekil 2'de HIV ile infekte olgularda HBV ve HCV infeksiyonlarının seyri şematize edilmiştir.

HIV ve HCV ile koinfekte hastalarda HCV infeksiyonunun ilerlemesi hızlidır ve karaciğer hastalığının komplikasyonları genç yaşta ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2: HIV ile infekte olgularda HBV ve HCV infeksiyonu seyri.

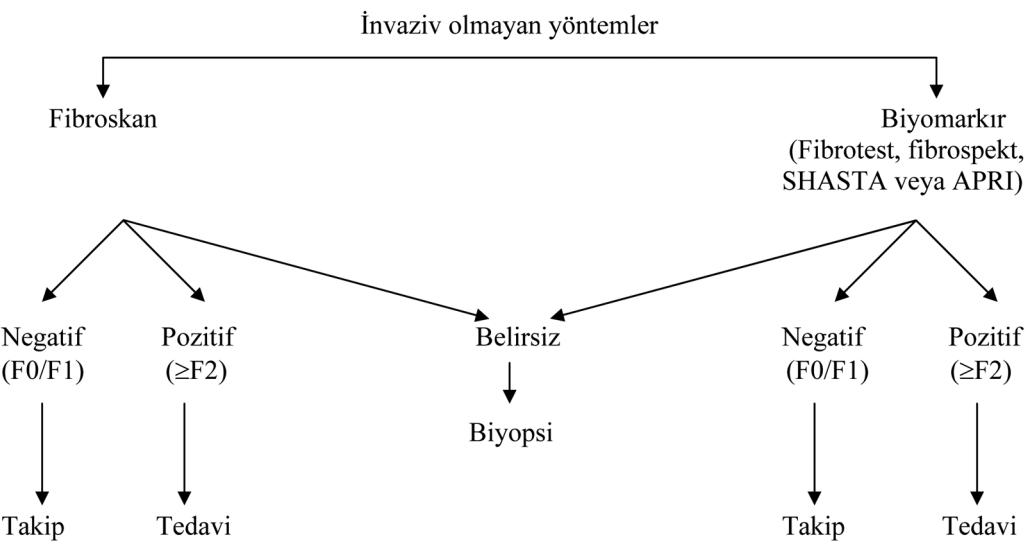
Tanı

Koinfekte olgularda HBV ve HCV infeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler monoinfekte hastalardan farklı değildir. Tüm HIV pozitif olgularda Hepatit B ve C açısından tarama testlerinin yapılması gereklidir. HBV infeksiyonu için hastalarda HBsAg, anti-HBc testleri çalışılmalı ve aşılanma öyküleri sorulanmalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olgularda anti-HBs testi yaptırılmalıdır. İzole anti-HBc pozitifliği olan hastalarda "occult" infeksiyon açısından HBV-DNA'nın araştırılması gereklidir. HBsAg pozitif saptanan olgularda HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA ve anti-HDV testleri çalışılmalıdır. Hastaların ayrıca evre evre karaciğer hastalığının semptom ve bulguları açısından değerlendirilmeleri ve ALT düzeylerinin seri ölçümle takip edilmesi gereklidir. Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla beraber, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. HBV-DNA ölçümleri uluslararası standartlara uygun, kantitatif, saptama aralıkları geniş ve yüksek duyarlılıkta olmalıdır. Tanı için optimal

testin "real-time" nükleik asit amplifikasyon testleri olduğu kabul edilmektedir. Tek ölçüm yönteminin kullanılması ve sonuçların seri ölçümlerde logaritmik bildirilmesi hastalığın takibi açısından son derece önemlidir. Koinfekte hastaların tedavi kararı için HBV-DNA'nın hangi sınır değerinin alınacağı konusunda net veriler olmadığı için monoinfekte hastalardaki deneyimlerden faydalılmaktadır (6, 14).

HIV ile infekte olnarda anti-HCV testi çalışılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi için serumda HCV-RNA'nın nükleik asit testleri ile çalışılması gereklidir. Kalitatif HCV-RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla beraber, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Akut HCV infeksiyonunda ve ileri evre AIDS olgularında anti-HCV testinin negatif çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle şüpheli durumlarda tarama testi negatif bile olsa HCV-RNA testi yapılmalıdır. Tedavi süresi ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır (5, 15, 16).

HIV ile HBV veya HCV koinfeksiyonlu olgularda monoinfekte olgularda ol-



Şekil 3: Koinfekte hastalarda biyopsi ve biyomarkırlarının kullanımı (Kaynak 17'den alınmıştır)

duğu gibi karaciğer biyopsisinin yapılması tanıda altın standarttır. Biyopsi klinik tanının doğrulanması, eşlik eden diğer karaciğer patolojilerinin tanımlanması, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Yapılan çalışmaların çoğu HIV ile infekte olanlarda biyopsi güvenli bulunsa da bu yöntemin prognostik değeri konusunda bazı sınırlamalar söz konusudur. Bunlar; koinfekte hastalarda karaciğer hastalığının ilerleme hızı hakkında tartışmaların varlığı, örnekleme ve değerlendirmeye ilişkin farklar ve nadir de olsa komplikasyonların görülebilmesidir (17). Karaciğer biyopsisinin özellikle kalıcı virolojik yanıt elde etme olasılığı düşük olan hastalarda önem taşıdığı, tersi durumda ise biyopsisiz de tedavinin başlanabileceği yolunda fikir birliği bulunmaktadır (6). Tüm bu tartışmalar tanıda biyopsi yerine invaziv olmayan karaciğer fibrozisi ölçme yöntemlerinin kullanılıp kullanılamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu yöntemler; spektroskopik radyolojik yöntemler, hepatik elastografi (fibroskan), fibrozisin direkt ve indirekt serum göstergeleridir (17-19). Henüz kesin bir görüş birliği sağlanmamış olsa da, koinfekte hastalarda invaziv olmayan yöntemlerle pozitif sonuç alınıyorsa tedavi kararı verilebileceği, negatif sonuç bulunduğu za-

man hastaların izlenmeleri gereği ve ancak belirsiz sonuç alınan durumlarda biyopsinin yapılabileceği belirtilmektedir (Şekil 3) (17).

Kaynaklar

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6-S9.
2. Benhamou Y, Salmon D. Introduction. *J Hepatol* 2006; 44: S1.
3. Benhamou Y. Treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfected patients. *Hepatology Rev* 2005; 2: 105-110.
4. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006; 44: S44-S48.
5. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-230.
6. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 615-62427.
7. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carrosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65-S70.
8. Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A, Cicconi P, D'Armino Monforte A. Multipl viral infections. *J Hepatol* 2006; 44: S108-S113.

9. Shire NJ, Rouster SD, Rajacic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36 (3): 869-875.
10. Haydon GH, Mutimer DJ. Hepatitis B and C virus infections in the immune compromised. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 473-479.
11. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003; 33: 365-372.
12. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-1809.
13. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-133.
14. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S71-S76.
15. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.
16. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S35-S39.
17. Kelleher TB, Afdhal N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S126-S131.
18. Chung RT. Assessment of efficacy of treatment in HCV: Infection and disease. *J Hepatol* 2006; 44: S56-S59.
19. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, et al. Independent assessment of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV-HCV coinfected patients: The Fibrovic study. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006; Boston, Abstract 215.

***HATAM web sayfamızı
ziyaret ettiniz mi?***

• YENİLENDİ •

<http://www.hatam.hacettepe.edu.tr>