

Ameliyat Öncesi Enfeksiyöz Hastalıklarla İlgili Serolojik Testlerin Değerlendirilmesi

PREOPERATIVE EVALUATION OF THE SEROLOGIC TESTS FOR INFECTIOUS DISEASES

Dr. Yüksel ARIKAN*, Dr. Selma YEGANE TOSUN**, Dr.Ferda M. ŞENEL***

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi ABD, BOLU

(**) Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, MANİSA

(***) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, BOLU

ÖZET

Amaç: Kan vücut sıvılarıyla bulaşan Hepatit B Virüs (HBV), Hepatit C Virüs (HCV) ve Human Immundeficiency Virus (HIV) gibi enfeksiyon hastalıklarına ait güncel bilgileri irdelemek.

Durum Değerlendirmesi: Başta cerrahlar olmak üzere tüm sağlık personelinin HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarına yakalanma riski toplumun diğer fertlerine göre daha yüksektir. Bu enfeksiyonları tespit etmek amacıyla istenen serolojik testlerden değişik nedenlerle yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar alınabilmesi nedeniyle her zaman hastanın gerçek durumunu yansıtmayabilir.

Yöntem: HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarına ait güncel bilgiler incelenirse bunlara ait ameliyat öncesi serolojik testlerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çıkarımlar: Cerrahi işlemler sırasında virüslerin vücuda en önemli giriş yeri elleridir. Acil cerrahi girişimler, yüksek kan kaybı, uzun süreli cerrahi işlemler, dikiş sırasında dokuyu elle tutmak önemli risk faktörleridir.

Sonuçlar: Ameliyat öncesi serolojik testlerinin sonucu ne olursa olsun, günümüzde en önemli korunma yolu, HBV için aşılama, HCV ve HIV enfeksiyonu için universal korunma önlemlerinin alınmasıdır.

Anahtar kelimeler: Serolojik testler, HBV, HCV, HIV, ameliyat öncesi önlemler

SUMMARY

The risk of acquiring blood-born infections such as Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV), and Human Immundeficiency Virus (HIV) are higher for health-workers, particularly surgeons than the normal population. Emergency procedures, high patient blood, long procedures and holding tissue by hand while suturing increase the risk of transmission. Information concerning HBV, HCV and HIV infections are reviewed and utilization of the pre-operative serologic tests are discussed. Regardless of the results of the pre-operative serologic test results of the patients, currently the optimal way of prevention from HBV is vaccination, and following the universal precautions for HCV and HIV.

Keywords: Serologic tests, HBV, HCV, HIV, pre-operative prevention

Başta cerrahlar olmak üzere tüm ameliyathane ekibinin kan ve vücut sıvılarıyla bulaşan enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riski mevcuttur. Bu yolla bulaşan başlıca virüsler Hepatit B virüs (HBV), Hepatit C virüs (HCV) ve Human

Immundeficiency Virus (HIV)'tür. Bir kez olan perkütan temas sonrası bu hastalıkların bulaşma riski, HIV için %0.3-0.4, HBV için %6-30 ve HCV için de %2.7-10 civarındadır (1). Cerrahi işlemler sırasında virüslerin vücuda en önemli

giriş yeri ellerdir. Bulaşma riskini en çok etkileyen faktörler cerrahi işlemin süresi, ameliyattaki kan kaybı ve uğraşılan vücut alanıdır. Ortopedik cerrahlardaki en önemli risk faktörü ise kanın gözlere sıçramasıdır (2). Ameliyat sırasında tüm yüzü kapatan plastik koruyucu maskeler virüslerin göz yolu ile bulaşmasını tam olarak önlemektedir. Ameliyat sırasındaki yaralanmaların %75'inden fazlası ameliyat iğnesi ile meydana gelmektedir. Dokuların dikiş sırasında cerrahi alet yerine elle tutulması da bu tür yaralanmaların en önemli sebebidir (3). Yapılan çalışmalarda ameliyat sırasında çift eldiven giymenin kanın elle temasını %20-72 oranında azalttığı gösterilmiştir (2,4).

Bu virüslerle gelişen enfeksiyon hastalıkları, özellikle HCV, HIV ve bazen HBV çoğunlukla tedavisi mümkün olmayan bir gidiş seyrettiği için son zamanlarda bu enfeksiyonlara karşı tedirginlik doğal olarak artmıştır. Bunun bir sonucu olarak birçok cerrahi kliniğinde hastalardan ameliyat öncesi bu hastalıklarla ilgili serolojik göstergelerin istendiği ve sonuçlara göre ameliyat kararının verildiği dikkati çekmektedir. Ancak bu hastalıklardan korunmak için tek yöntemin bu olmaması ve üstelik bazı tarama testleri sırasında gerek hastalığın pencere dönemine denk gelmesi ve gerekse değişik nedenlerle yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçların alınabilmesi nedeniyle ameliyat öncesi serolojik testler her zaman hastanın gerçek durumunu yansıtmayabilir. Bu çalışmada kan ve vücut sıvılarıyla bulaşma riski yüksek olan HBV, HCV ve HIV ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi ve test sonuçları değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken konuların vurgulanması amaçlanmıştır.

HBV

Dış ortam koşullarına dayanıklı bir virüs olan HBV, kan yoluyla bulaşıcılığının oldukça yüksek olması ve bazı kişilerde hastalık sonrası kronikleşmeye yol açabilmesi açısından tüm dünyada ve ülkemizde halen ciddi bir sorundur. HBV'nin başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu ile, perkütan yolla, cinsel ilişki yoluyla ve gebe anneden bebeğe geçiş şeklindedir (5). Sodyum floresan boya kullanılarak endoskopik ameliyatlardan sonra bile cerrahin yüzünde gözle görülmeyen su damlaları içerisindeki HBV tespit edilmiştir (6). Bu tür vakalarda ağız ve burnu kaplayan koruyucu maskeler ve koruyucu gözlükler önerilmektedir.

Akut HBV geçiren olguların % 65'i anikterik olarak ve çoğunlukla soğuk algınlığını düşündüren atipik semptomlarla geçirmekte, genellikle hastanın kendisi tarafından bile farkedilmemektedir. Bu durum hastalık sonrasında taşıyıcı kalan ve etrafı için bulaştırıcı olan kişilerin saptanmasında güçlük yaratmaktadır. Erişkin yaşta geçirilen akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme % 10 iken, taşıyıcı bir gebeden bebeğine doğum sırasında veya perinatal dönemde HBV geçtiği takdirde bu bebeklerin %90'ında kronikleşmeye gidiş söz konusu olmaktadır (7,8). Kronikleşen olgularda kronik hepatit, siroz ve primer hepatosellüler karsinom gelişme riski, taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat daha fazladır (8,9). Eskiden kan transfüzyonuna bağlı geçişler fazla iken son yıllarda transfüzyon öncesi tetkiklerin yaygınlaştırılması ve daha duyarlı test tekniklerinin geliştirilmesi nedeniyle günümüzde bu yolla geçiş oldukça azalmıştır. Ancak, kan transfüzyonu yine de oldukça önemli bir bulaşma yoludur. Perkütan yolla geçiş ise özellikle cerrahi girişimler sırasında sıklıkla iğne batması, eldiven yırtılması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İğne batması sonucu HBV bulaşma riski %6-30 arasında değişmektedir. Ayrıca cerrahi girişimler sırasında hastanın kan ya da vücut sıvılarının mukozaya (özellikle göze) teması da oldukça önemli bir bulaşma yoludur (8). HBV ile temas edildikten sonra 1-2 hafta içinde kanda HBsAg gösterilebilir, ancak bazen bu süre 10-12 haftaya kadar uzayabilmektedir. Yine akut HBV'nin düzelmeye dönemi sırasında kanda HBsAg'nin saptanamayacak düzeye indiği, antiHBs'nin de henüz saptanamayacak düzeyde olduğu ve pencere dönemi adı verilen dönemde bu testler negatif çıkmakta, bu dönemde serolojik göstergelerden yalnızca antiHBc pozitif olup rutin taramalar sırasında bu tetkik yapılmadığı için olgu gözden kaçmaktadır. Görüldüğü gibi bu dönemde HBV ile ilgili yapılan testlerde yalancı negatiflik söz konusu olabilmektedir. Bunun aksine olarak özellikle tam teşekküllü olmayan hastanelerde lateks agglütinasyon yöntemi ile yapılan HBsAg tetkiklerinde ise yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Bu durum, ameliyathane ekibinde gereksiz yere tedirginlik oluşturmaktadır. Ayrıca HBV ile ilgili unutulmaması gereken en önemli nokta her yaş ve cinsteki kişinin bu enfeksiyona yakalanma riskinin var olduğudur (5,7,10). Yani ameliyata alınan her yaş ve cinsteki olguda hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşmış veya taşıyıcı kalmış olma olasılığı vardır.

HCV

Genellikle kan transfüzyonu yoluyla bulaşan bu virüs özellikle sık kan transfüzyonu yapılan hastalar (hemofili vb), hemodializ hastaları, IV ilaç bağımlılarında görülmektedir. HCV ile karşılaşan ve taşıyıcı kalan kişilerde siroz ve primer hepatosellüler karsinom gelişme riski oldukça yüksek olup henüz koruyucu aşısı da bulunmadığından bu hastalıktan korunmak için tek yol universal korunma önlemlerine titizlikle uymaktır. HCV vücuda girdikten sonra kanda anti HCV'nin oluşması için geçen süre 4-24 hafta arasındadır (ortalama 6 hafta) ve bu dönemde yapılan test sırasında yalancı negatif sonuç alınma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon olduğu halde antikor oluşmamaktadır. Yine anti HCV'nin yalancı pozitif olarak saptandığı durumların mevcudiyeti gözönüne alınırsa anti-HCV pozitifliği saptanan her olgunun tanısını kesinleştirmek için mutlaka doğrulama testinin yapılması ve gerekirse PCR yöntemiyle HCV-RNA bakılmasından sonra olgunun gerçek HCV pozitif olarak kabul edilmesi yerinde olacaktır (11,12,13).

HIV

Tüm dünyada giderek çok ciddi bir sorun haline gelen AIDS olguları tahmin edilenden fazla artış göstererek tüm dünyayı tehdit etmektedir. 1996 dünya AIDS gününde dünyada toplam 15 milyon AIDS'li olgu olması beklenirken sayı 21 milyon olarak saptanmıştır ve bu sayının 2000 yılında 40 ile 100 milyon olması beklenmektedir (14). Ayrıca AIDS, önceleri yalnızca homoseksüelleri ilgilendiren bir hastalık olarak görülmekteyken günümüzde artık bu kavram değişmiştir. HCV'de olduğu gibi HIV'de de pozitif olma olasılığı yüksek olan kişiler sık kan transfüzyonu yapılanlar, hemodializ hastaları, eşcinseller, IV ilaç bağımlılığı olanlar ve seks işçileridir. HIV vücuda girdikten 6 hafta ile 3 ay sonra anti-HIV antikorları saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. Ayrıca, 2'nci haftadan sonra virüse ait p24 antijeninin saptanması mümkündür. P24 antijeni aranması erken dönemde tanı koydurtan daha ucuz bir yöntemdir. Ancak bu tetkik yalnızca referans laboratuvarlarında yapılmakta olup rutin tarama amacıyla kullanılmamaktadır. Sonuçta HIV için yapılan tarama testleri sırasında da yalancı negatiflik olasılığı bulunduğu unutulmamalıdır. Ayrıca ülkemizde HIV pozitif olguların

sayısı şu an için çok fazla değildir ve bir hastalığın prevalansı ne kadar düşükse yapılan testlerde yalancı negatiflik olasılığı da o kadar artmaktadır. Yine bu hastalığa ilişkin testlerde de yalancı pozitiflik olasılığının bulunduğu ve doğrulama testi yapılmadan hemen karar verilmemesi gerektiği bilinmelidir.

HIV pozitif bir hastadan iğne batması sonucu bulaşma riski % 0.3, mukozaya sıçrama sonucu geçiş ise % 0.05'tir. HIV bulaş riski söz konusu olduğunda vakit kaybetmeden saatler içerisinde 3'lü antiretroviral tedaviye başlanması ve en az 6 hafta süre ile tedavinin sürdürülmesi korunma yönünden önemli bir husustur. Ancak sağlık personeli için kümülatif risk biraz daha fazladır. Örneğin sero-pozitiflik oranı 0.01 ve 0.1 olan hasta popülasyonunda ameliyat yapan bir cerrahın 30 yıl sonunda HIV pozitif olma riski sırasıyla %1 ve %10 olarak belirlenmiştir (15). Görüldüğü gibi HIV'in bulaşma oranı HBV kadar olmasa da, virüs bulaştıktan sonra şu an için uygulanabilecek kesin bir tedavi yöntemi olmadığından, korunmak çok daha uygun ve kolay bir yaklaşım olacaktır (16,17,18).

Görüldüğü gibi her üç enfeksiyon hastalığına ilişkin tarama testlerinde değişik nedenlerle yalancı pozitiflik veya yalancı negatiflik saptanma olasılığı vardır ve ameliyat öncesi yapılan testler bu nedenle her zaman hastanın gerçek durumunu yansıtmayabilir. Bu hastalıklardan korunmak için en uygun davranış biçimi "Universal Önlemlere" (Tablo 1) dikkat etmek ve ameliyata alınan her hastanın potansiyel olarak bu üç enfeksiyon hastalığını (ayrıca şu anda tanımlayamadığımız birçok bulaşıcı hastalığı) taşıdığını kabul ederek cerrahi girişimleri uygulamaktır (19). Bu enfeksiyon hastalıklarıyla savaşmada bir başka önemli konu HBV enfeksiyonundan korunmak için oldukça etkin ve güvenilir aşılarda olduğu halde çoğu hekimin ve özellikle cerrahların bu aşılarda yaptırmamış olmasıdır. Ülkemizde pratik olarak nüfusun yarısına yakınının HBV ile karşılaşmış olduğu ve taşıyıcılık oranı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte %5-10 arasında olduğu düşünüldüğünde pratik olarak ameliyat edilen her 10 hastanın birinin taşıyıcı olduğu sonucu çıkmaktadır ve HBV'nin iğne batması ile geçiş oranı % 7-30 olduğuna göre her cerrahın ve ameliyathane ekibinin en çok korunması gereken enfeksiyon etkeni HBV olmaktadır. Yukarıda açıklanan nedenlerle her zaman ameliyat öncesi testlerle kesin ayırım yapılamadığı için de en güvenilir

korunma yolu aşılacaktır. Oysa pratikte sık rastlanan bir durum, önceden serolojik durumunu bilmeyen ya da aşılammış bir cerrahın ameliyat sırasında eline iğne batması, eldivenin yırtılması, gözüne hastanın kanının sıçraması ile Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvurması ve bir yandan kazaya uğrayan cerrahın (ya da kişinin) bir yandan hastanın serolojik tetkikleri yapılırken diğer yandan kazaya uğrayan cerraha hepatit B hiperimmunglobulini ve aşı uygulanmasıdır. Şu an için 4 ml. hiperimmunglobulin ve üç doz aşının maliyeti ile 15 kişinin tam doz aşılana bileceği düşünülürse ekonomik kaybin ne kadar önemli olduğu da ortaya çıkmaktadır. Üstelik testlerin sonunda hastanın HBV negatif veya cerrahın bağışık olduğu anlaşılırsa yapılan harcama boşuna olacaktır. Ayrıca cerrah hastalara HBV ve HCV geçişinin gösterildiği birçok yayın bulunmaktadır İngiltere'de yapılan bir araştırmada hepatit B taşıyıcı olan ve aynı zamanda HBe antijeni de pozitif olan bir cerrah tarafından opere edilen 239 hastadan 144'ünün HBV enfeksiyonuna duyarlı olduğu ve opere edilen bu hastalardan 19'unda hepatit B enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (20). Yine İngiltere'de yapılan bir başka araştırmada HBe antijeni saptanmayan HBsAg taşıyıcı cerrahların da hastalarına virüsü geçirdikleri DNA sekans analizleri ile net olarak saptanmıştır (21). Bir başka makalede jinekolojik ameliyatları takiben üç hastada akut HBV geliştiği ve her üç hastanın da aynı HBV taşıyıcı cerrah tarafından opere edildiği gösterilmiştir (22). İngiltere'den bildirilen bir başka makalede ise HCV taşıyıcı bir cerrah tarafından kalp ameliyatı sonrası hastaya HCV bulaştığı saptanmıştır (23).

Bu yönüyle de değerlendirildiğinde her cerrahın hem kendisini, hem ailesini ve hem de ameliyat edeceği hastaları korumak amacıyla en

TABLO 1: ÜNİVERSAL ÖNLEMLER

*	Genel önlemler
*	Girişimsel işlemler sırasında alınacak önlemler
*	Laboratuvarlarda alınacak önlemler
*	Çevresel önlemler
*	Hastanın kanı ve/veya diğer vücut sıvılarıyla temas eden personelin alması gereken önlemler
*	HBV veya HIV ile enfekte sağlık personelinin alması gereken önlemler

kısa zamanda HBV ile ilgili serolojik durumunu öğrenip enfeksiyona duyarlı çıkarsa mutlaka aşılması gerekmektedir. Hepatit D virüsü (HDV) defektif bir virüs olup ancak HBV varlığında enfeksiyon yapabildiğinden HBV için aşılama ile HDV'den de korunma sağlanmaktadır. HCV enfeksiyonundan korunmada ise universal önlemleri uygulamanın yanısıra test sonuçlarından çok hastanın risk grubunda olup olmadığının değerlendirilmesi ve hastadan ya da yakınlarından bu yönde anamnez alınmaya çalışılması daha akılcı olacaktır. Doğal olarak acil olgular için bu söylenenlerin uygulanması sözkonusu değildir. Universal korunma önlemlerine uyulsa bile cerrahlar için uzun yıllar içerisindeki kümülatif HIV enfeksiyonu riski diğer sağlık personeline göre daha yüksektir. Bu nedenle HIV enfeksiyonundan korunmanın en önemli yolu HIV aşısının geliştirilmesi olacaktır. Sonuç olarak, ameliyat öncesi enfeksiyöz hastalıklarla ilgili serolojik testler yapılabilir, ancak bunların sonuçları değerlendirilirken viral enfeksiyonların pencere dönemleri akılda tutulmalı ve her hasta enfektif kabul edilerek tüm cerrahi girişimlerin koruyucu önlemlere son derece dikkat edilerek yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Patz JA; Jodrey D: Occupational health in surgery: risks extend beyond the operating room. *Aust N Z J Surg* 1995; 65:(9) 627-629.
2. Tokars JI; Culver DH; Mendelson MH; Sloan EP; Farber BF; Fligner DJ; Chamberland ME; Marcus R; McKibben PS; Bell DM: Skin and mucous membrane contacts with blood during surgical procedures: risk and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:(12) 703-711.
3. Tokars JI; Bell DM; Culver DH; Marcus R; Mendelson MH; Sloan EP; Farber BF; Fligner D; Chamberland ME; McKibben PS; et al: Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992; 267:(21) 2899-2904.
4. Dodds RD; Barker SC; Morgan NH; Donaldson DR; Thomas MH: Self protection in surgery: the use of double gloves. *Br J Surg* 1990;77:(2) 219-220.
5. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4. Ed.(Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) Churchill Livingstone, Newyork, 1995, 1406-1439.
6. Taylor JD: AIDS and hepatitis B and C: contamination risk at transurethral resection. A study using sodium fluorescein as a marker. *Med J Aust* 1990; 153:(5) 257-260.

7. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MN, Rosenthal KS. *Medical Microbiology*. 2nd ed. New York: Mosby Year Book, 1994:706-715.
8. Balık İ. *Hepatit B Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 94 2. Baskı* (Ed. Kılıçturgay K), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994;91-101.
9. Serter D. *Hepatit Virüsleri ve Viral Hepatitler. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1997, 175-206.*
10. Değertekin H: *Viral Hepatitlerin Dünyada ve ülkemizdeki Epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2(3):119.*
11. Yenen OŞ : *Hepatit C Virusu. İnfeksiyon Hastalıkları* (Eds. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 1997:700.
12. Çakaloğlu Y: *Hepatit C virusu enfeksiyonu (C Hepatiti): Epidemiyoloji, patogenezi, klinik, tedavi.* Kılıçturgay K: *Viral Hepatit 94, VHSD yayını, 1994: 191-235.*
13. Serter D: *Hepatit Virüsleri ve Viral Hepatitler. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1997, 195-206.*
14. Stephens PC : *AIDS Update 1994. AIDS Dergisi 1996; 3(6):22-35.*
15. McKinney WP; Young MJ : *The cumulative probability of occupationally-acquired HIV infection: the risks of repeated exposures during a surgical career. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11:(5) 243-247.*
16. Serter D: *HIV ve AIDS. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri. 1997, 358-403.*
17. Brynmor AW, Klotman ME and Gallo RC : *Human Immunodeficiency Viruses. In Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4. Ed. (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R) Churchill Livingstone, New York, 1995: 1590*
18. Ünal S, Çetinkaya Y: *Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS). İnfeksiyon Hastalıkları* (Eds. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 1997:303.
19. Akova M: *Sağlık Personeline Kan Yoluyla Bulaşan İnfeksiyon Hastalıkları ve Korunmak İçin Alınacak Önlemler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1997;1:83-90.*
20. Harpaz R, Seidlein LV, Averhoff FM, Tormey MP et al: *Transmission of Hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. The New England Journal of Medicine 1996;334(9):549-554.1*
21. Heptonstall et al (Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre). *Transmission of Hepatitis B to patients from four infected surgeons without Hepatitis B e antigen. The New England Journal of Medicine 1997; 336(3): 178-184.*
22. Welch J, Webster M, Tilzey AJ, Noah ND, Banatvala JE: *Hepatitis B infections after gynaecological surgery. Lancet 1989;28:205-207.*
23. Esteban J, Gomez J, Martel M et al: *Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. The New Eng Jour of Med 1996;334(9):555-560.*

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Yüksel ARIKAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD
BOLU