

II. VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ

(Viral Hepatitle Savaşım Derneği

II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu)

10 KASIM 2007 - ANTALYA

ÖNSÖZ

Kronik viral hepatitlerin tanısı ve tedavisi, her geçen gün yeni gelişmeler doğrultusunda daha karmaşık ve pahalı hale gelmektedir. Derneğimiz Yönetim Kurulu, uzun süreden beri bize üyelerimizden gelen talepler sonucunda “Bütçe Uygulama Talimatları”ndaki yakınılan sorunları aşacak ve kronik hepatitler konusunda somut bir bilimsel kaynak oluşturmak amacıyla konsensus toplantısının ikincisini organize etme kararı aldı. II. Konsensus toplantısının nasıl düzenleneceği konusunda her türlü duyarlılık göz önüne alınarak konuyla ilgili hemen her ilgili dernek ve kesimi temsil edecek, hepatit konusunda deneyimli yaklaşık 120 kişi davet edildi.

II.konsensus toplantısı Gastroenteroloji, İnfeksiyon Hastalıkları, Çocuk Hastalıkları, Patoloji ve Mikrobiyoloji uzmanlarının katılımı ile 10 Kasım 2007 tarihinde gerçekleştirildi. Yaklaşık üç ay süren ön hazırlık aşamasından sonra, kronik viral hepatitlerin tedavisinde ürünleri olan ticari firmaların eşit oranda üstlendikleri sponsorlukları ile yapılan ve çok başarılı geçen toplantıda bir önceki rehber yeni ilaveler ile güncelleştirildi.

Her bir soru, bir enfeksiyon ve bir gastroenteroloji uzmanına gönderilerek, 2 ay sürede kanıta dayalı yanıtlanması istendi. Daha sonra iki aşamalı toplantımızın ilk ayağında, grup başkanlarının yönlendirmesiyle her grup soruları kendi arasında metin üzerinden tartıştı. 2.gün de ise toplantıya katılan tüm grup, sırayla tüm soruları teker teker tartışarak yanıtları tam bir konsensusla nihai metne dönüştürdü.

Elinizdeki rehberin, bir ön taslağı, çalışmaya katılanların dışında, konuyla ilgili herkesin görüşüne, katkısına ve eleştirisine açık bir yapılanma içinde olma düşüncemiz doğrultusunda, derneğimizin web sitesinde de (www.vhds.org) bir süre yer aldı. Çok az sayıda da olsa yapılan katkı ve eleştiriler çerçevesinde grup başkanlarıyla birlikte gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra kitapçık basıldı. Böylece bu formatıyla ülkemizde gerçek anlamda ilk diyebileceğimiz bir konsensus rehberi hazırlanmış oldu.

Bu konsensus çalışmamız, başta sağlık bakanlığı ve sosyal güvenlik kurumu olmak üzere, toplantıya katılan ve katılmayan bir çok meslektaşımız olmak üzere hemen her kesim tarafından çok başarılı ve örnek bir çalışma olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak, geniş ve etkin katılımlı konsensus toplantısı sonrası oluşturulan bu rehberin Türk tıbbına yararlı olmasını diler ve bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen herkese en içten şükranlarımızı sunarız.

Prof.Dr. İsmail BALIK
VHSD Başkanı

Viral Hepatit Savaşım Derneği

II.Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi alışma Grubu

Koordinatör : Prof.Dr.İsmail Balık

Koordinatör Yardımcısı: Prof.Dr.Fehmi Tabak

Çalışma Grupları Başkanları*

Hepatit B : Prof.Dr.Hakan Leblebiciođlu, Prof.Dr.Necati Örmeci

Hepatit C : Prof.Dr.Bilgehan Aygen, Prof.Dr.Hakan şentürk

Hepatit D : Prof.Dr.Halil Değertekin, Prof.Dr.Reřit Mıstık

Problemlı Olgularda Tedavi: Prof.Dr.Fatih Beşişık, Prof.Dr.İftihar Köksal

Sağlık Uygulama Tebliği: Prof.Dr.Ali Mert, Prof.Dr.Abdullah Sonsuz

Çocuklarda Kronik Hepatit: Prof.Dr.Rařit V.Yađcı

Katılımcılar*

Mesut Akarsu
Nihat Akbayır
Ayhan Akbulut
Meral Akdoğan
Sıla Akhan
Hikmet Akkız
Hasan S.Z.Aksu
Filiz Akyüz
Murat Aladağ
Mehmet Arhan
Celal Ayaz
Kemalettin Aydın
Necip Aytuğ
Sait Bağcı
İ.Halil Bahçecioğlu
Ömer Başer
Nurcan Baykam
Yaşar Bayındır
Serhat Birengel
Cemal Bulut
Rahmet Caylan
Kubilay Çınar
Neşe Demirtürk
Semra Deniz
Bünyamin Dikici
Dinç Dinçer
İlyas Dökmetaş
Hakan Erdem
Levent Erdem
Serpil Erol
Günay Tuncer Ertem
Şaban Esen
Canpolat Eyigün
Muzaffer Fincancı
Vedat Göral
Sefa Güliter
Macit Gülten
Kenan Hızal
Salih Hoşoğlu
Sadettin Hülâgü
Dilara İnan
Cem Kalaycı
Özlem Kandemir
Aydan Kansu
Bülent Kantarçeken
Oğuz Karabay

Çetin Karaca
Zeki Karasu
Selim Karayalçın
Selçuk Kaya
Üner Kayabaş
Burçak Kayhan
Sebahattin Kaymakoğlu
Seyfettin Köklü
Ömer Faruk Kökoğlu
Şükran Köse
Sırrı Kılıç
Tufan Kutlu
Oral Öncül
Reşat Özaras
Funda Özgenç
Onur Özgenç
Nail Özgüneş
Hasan Özkan
Tanju Özkan
Mehmet Parlak
Binnur Pınarbaşı
Neşe Saltoğlu
Ayşe Selimoğlu
Fatma Sırmatel
Mehmet Sökmen
Semra Sökücü
Mustafa Sünbül
İrfan Şencan
Halis Şimşek
Mehmet Taşyaran
Selma Tosun
Ömer Topalak
Murat Törüner
İlyas Tuncer
Salih Türkoğlu
Ediz Tütüncü
Sercan Ulusoy
Gaye Usluer
Tansu Yamazhan
M. Hadi Yaşa
Saadet Yazıcı
Necati Yenice
Orhan Yıldız
Mehmet Yücesoy
Vahid Yükselen

*Soyadına göre alfabetik sıra ile yazılmıştır.

İÇİNDEKİLER

1. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ.....	5
2. HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ.....	14
3. HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ.....	21
4. PROBLEM OLGULARDA KRONİK HEPATİT TEDAVİSİ.....	33
5. ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ	40
6. 2008 SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ İÇİN ÖNERİLER.....	48

HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?

Yüksek ve orta endemisiteye sahip bölgelerde doğan ve bu bölgelerden evlat edinilen kişiler,
HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar, HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
Birden çok cinsel partneri bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar, Homoseksüeller,
Hapishanelerde yaşayan kişiler,
Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
Diyaliz hastaları,
Tüm gebe kadınlar,
Sık sık kan ve kan ürünleri alanlar,
Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
İmmün yetmezliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler (1-3).

Serumunda HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada öncelikli olarak neler yapılmalıdır?

Ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.
Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır.
Karaciğer hastalığı varlığını gösterecek ALT, AST, AP, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Total protein, albümin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı çalışılmalıdır.
HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik testler (Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) yapılmalıdır.
Koenfeksiyon olasılığı nedeniyle anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV çalışılmalıdır.
Üst batın ultrasonografisi yapılmalıdır.
(3.4)

Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı anikterik ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (5).

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır (5).

Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır. İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır.

Ciddi bulantı-kusması, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin, protrombin zamanı 17 sn'nin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (5).

Akut hepatit B enfeksiyonu sırasında ALT izlemi hangi sıklıkta yapılmalıdır?

ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanı hastanede yatış süresince haftada bir kez bakılmalı; daha sonra değerler normale dönünceye kadar 2-4 haftada bir takip edilmelidir (6).

Akut fulminan hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut Fulminant B hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur. Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksektir (7-9).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır?

İnaktif HBsAg taşıyıcıları (3)

Tanım:

1. HBsAg+ > 6 ay
2. HBeAg-, anti-HBe+
3. Serum HBV DNA <10⁴ kopya/mL
4. Normal ALT/AST
5. HDV'nin negatif olması

İzlem:Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal ise izlem 6-12 ayda bir yapılmalıdır (1,3,10,11).

Hepatosellüler kanser (HSK) için izlem yapılmalıdır (1,3,10,11).

Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır (1,3,10,11).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

1-HBeAg pozitif Hastalar

ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksek, HBV-DNA $\geq 10^5$ kopya/mL, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ise tedavi düşünülür (3).

ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve fibroz ≥ 1 olanlar tedavi edilmelidir (3).

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (3,12).

2-HBeAg negatif Hastalar

HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi $\geq 10^4$ kopya/ml (2000 IU/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (3,12).

3-Siroz hastaları

Kompanse sirozu olan hastalar HBV DNA $\geq 10^3$ ise tedavi edilmelidir (3,12).

Kompanse siroz hastalarında ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir(3,12).

Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir. (3,12).

4-Ekstrahepatik bulguları olan hastalar

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik hastalığı olanlarda, aktif HBV replikasyonu varsa antiviral tedavi düşünülmelidir (3).

Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler (Biyokimyasal yanıt, Virolojik yanıt, Histolojik yanıt ve Tam yanıt) vardır.

Primer yanıtsızlık: En az 24 hafta tedavi uygulanan bir hastada, HBV DNA seviyesinin 2 log IU/ml seviyesinden daha az düşmesidir

Biyokimyasal Yanıt (BY): Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

Virolojik Yanıt (VY) :Başlangıçta HBeAg pozitif olgularda HBeAg'nin kaybı ve serumda HBV DNA seviyesinin PCR yöntemiyle ölçülemeyecek seviyeye kadar düşmesidir.

Histolojik Yanıt (HY): Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz skorunda belirgin iyileşme olmasıdır.

Tam Yanıt (TY): Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavinin kesilmesi sırasındaki elde edilen yanıttır.

Kalıcı Yanıt: Tedavi kesildikten altı ile 12 ay sonrası elde edilen yanıttır.

(3)

HBV-DNA yüksek (HBe Ag pozitif için, HBV DNA>20.000 IU, HBeAg negatif için HBV DNA>2.000 IU), ALT'si normal olgularda strateji ne olmalıdır?

HBV-DNA'sı yüksek ama ALT değerleri sürekli normal olan (**ve siroz olmayan**) hastalar 3–6 aylık dönemlerle izlenmeli ama tedavi verilmemelidir. Hastaların ALT seviyesinde 1–2 katlık hafif yükselmeler gözleendiğinde, izlemler daha sık (1-3 ay) aralıklarla yapılmalıdır. Bu gruptaki genç hastalar için (< 30 yaş) biyopsiye gerek yoktur. Ancak 40 yaşın üzerinde olanlara karaciğer biyopsisi önerilir. Biyopside orta/ileri derecede inflamasyon (≥ 4) ya da anlamlı derecede fibroz (≥ 2) saptananlar için tedavi planlanır (3).

HBeAg pozitif, KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları ve tedavi süresi ne olmalıdır?

HBe Ag pozitif hastalarda Standart İnterferon alfa, Pegile İnterferon alfa-2a ve 2b, Lamivudin, Adefovir ve Entekavir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (13,14).

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	24-48 hafta (13,14)
	1.5 µg/kg – haftada bir kez	24-48 hafta (13,14)
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl* (1,3)
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl* (1,3)
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*

* Tedavi AntiHBe oluşuktan sonra en az 6 ay sürdürülür.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

HBeAg negatif, KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları ve tedavi süresi ne olmalıdır?

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	48 hafta (15)
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta (16)
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl* (17)
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl* (18)
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl* (19)

* Tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir?

Pegile IFN alan hastalar: (1,3,5)

İlk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar: (1,3,5)

Tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır.

HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır.

Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT bakılır. ALT düzeyinde yükselme saptanan olgularda HBV DNA ölçülmelidir.

HBV DNA ilk 3 ay boyunca erken relapsı saptayabilmek açısından her ay bakılmalı, daha sonra yanıtızlarda her 3 ayda bir, yanıtli olgularda 6 ayda bir bakılmalıdır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin takibi nasıl olmalı?

Antiviral ilaç başlanan hastalara 3-6 ay ara ile HBV-DNA ölçümü yapılır.

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir (3,20):

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi altındayken HBV-DNA düzeyinde >1 log IU/L artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi altındayken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

Antiviral tedavi başarısızlığı 2 tip olabilir.

Kronik Hepatit B enfeksiyonunda “Antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi” halinde izlenecek yol ne olmalıdır?

Kurtarma tedavisine erken başlanmalıdır (Virolojik breakthrough saptandığı anda) (21). İlaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır (3,22,23).

Yeni bir ajan başlanmadan önce her hastaya uyumsuzluk ile dirençli virüslerin ayırt edilmesi için antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır (3,22,23).

Lamivudin direnci gelişenler

Lamivudin dirençli enfeksiyonda en uygun tedavi seçeneği adefovir eklenmesidir (24).

Entekavir kullanılabilir, ancak çapraz direnç artışı riski nedeniyle en uygun seçenek değildir. Lamivudin dirençli mutantlar entekavir direncini artırabileceği için lamivudin kesilmelidir (3,22).

Pegile interferon kullanılabilir ancak zayıf etkinlik ve yüksek rebound vardır (25).

Adefovir direnci gelişenler

Adefovir monoterapisinde gelişen dirençte lamivudin veya entekavir tedaviye eklenerek kullanılabilir (26,27).

Daha önce lamivudin direnci öyküsü nedeniyle, lamivudin tedavisi kesilip adefovire geçilen hastalarda, adefovir direnci gelişirse tedaviye lamivudin tekrar eklenebilir. Ancak yanıtın süresi net değildir ve lamivudin dirençli mutasyonlara tekrar rastlanabilir. Bu olgularda lamivudin yerine entekavir (1 mg/gün) olarak tedaviye eklenebilir (22).

Lamivudin/adefovire kombinasyonuna dirençli enfeksiyonda tenofovir kullanılabilir (23).

Entekavir direnci gelişenler

İn vitro çalışmalar entekavir direnci olanlarda lamivudin direnci de göstermiştir (28).

Adefovir ve tenofovire hassastır (22).

Öncelikle adefovir kullanılabilir (22).

Tedaviye yanıtız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda strateji ne olmalıdır?

İnterferon, pegile interferon tedavisine yanıtız hastalar nükleoz(t)id analogu antivirallerle tedavi edilmelidir (3,29).

Lamivudin tedavisine yanıtız hastalarda, lamivudin kesilerek, bir başka tedavi seçeneğine (Pegile-interferon, adefovir, entekavir, vb.) geçilmesi önerilmektedir (3,29).

Adefovir yanıtız hastalarda, adefovir kesilerek, bir başka tedavi seçeneğine (Pegile interferon, lamivudin, entekavir, vb.) geçilmesi önerilmektedir (3,29).

Entekavir yanıtız hastalarda, entekavir kesilerek bir başka tedavi seçeneğine (Pegile interferon, adefovir veya lamivudin vb.) geçilmesi önerilmektedir (3,29).

Direnç gelişmeksizin konvansiyonel interferonun, Pegile interferonların, Lamivudin, Adefovirin, Entekavirin erken kesilmesi sonucunda yanıtızlık olan olgularda tedavi ne olmalıdır?

Aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir ilaçla tekrar tedavi başlanabilir (25)

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir?

Pegile interferon + lamivudin tedavisinin kronik hepatit B de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Naiv hastalarda pegile interferon ve antivirallerin kombinasyonunun antivirallere göre klinik yararı gösterilmemiştir. Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (30).

Kompense sirozda tedavi ne olmalıdır?

Tedavide lamivudin, adefovir veya entekavir başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır (3).

Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan ileri fibrozlu ya da iyi kompanse sirozlu hastalarda yakın izleme verilebilir. Hepatik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Lamivudin, adefovir, entekavir tedavisi uygulanabilir. Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır. Pegile interferonlar kontrendikedir. (31-33).

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet-etkin midir?

KHB, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gibi yüksek morbidite ve mortaliteli komplikasyonlar ile sonlanabileceğinden, KHB tedavisi maliyet-etkindir (34-36).

Hepatit B Virüs enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır?

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (37-40).
- Adolesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır (41).
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır (42).
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır (41,42).
- HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır (41).
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir (41).
- Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (41).

Kaynaklar

1. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489. **(A)**
2. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *MMWR* 2006;55(RR-16):1-33. **(A)**
3. Lok ASF, McMahon BJ. (AASLD practice guidelines) Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539. **(A)**
4. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10. **(C)**
5. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva. *J Hepatol* 2003;38:533-540. **(A)**
6. Kawai H, Feinstone SM: Acute Viral Hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Ed (Eds:Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), USA, Churchill- Livingstone;2000: 1279-1297. **(E)**
7. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;96:1583-1588. **(B)**
8. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis: the Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995;222:109-119. **(B)**
9. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol*. 1997;26:62-8. **(B)**
10. McMahon, BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12. **(E)**
11. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005, 2:82. **(E)**
12. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver International* 2006; 26: 47-58. **(A)**
13. Janssen HI, van Zonneveld M, Şentürk H, Zeuzem S, Akarca US, Çakaloğlu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129 **(A)**
14. Cooksley WG, Piratvinah T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T et al. Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003;10:298-305. **(A)**
15. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217. **(B)**
16. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersoz G, Ozenirler S, Kalayci C, Poturoglu S, Cakaloglu Y, Okten A. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for

- patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):3020-2. **(A)**
17. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology.* 1999;29(3):889-96. **(A)**
 18. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003; 27;348(9):848-50. **(A)**
 19. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs.* 2006;66(12):1605-22; discussion 1623-4. **(A)**
 20. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679-683. **(E)**
 21. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42(6):1414-9. **(C)**
 22. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology.* 2007;46:254-265. **(E)**
 23. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschenes M. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl C:25C-34C. **(E)**
 24. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis S. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313. **(B)**
 25. Dore GJ, Guan R, Wasim Jafri SM, Sarin SV, Keeffe EB. Management of chronic hepatitis B in challenging patient populations. *Liver International* 2006; 26: 38–46. **(E)**
 26. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006;44:283-290. **(E)**
 27. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology.* 2005;41:1391-1398. **(E)**
 28. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 11-15, 2007; Barcelona, Spain. Abstract 781. **(A)**
 29. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-962. **(C)**
 30. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2682-95. **(A)**
 31. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38(6):1419-1427. **(B)**
 32. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, Peltekian K, Wong F, Margulies M, Heathcote EJ. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31(1):207-210. **(B)**
 33. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1521-1531. **(A)**
 34. Yang BM, Paik SW, Hahn OS, Yi DH, Choi MS, Payne S. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:301–308. **(B)**
 35. Metcalf M, Brown N, Peterson S, Feld A, Gale F, Kirk J, Mabry G. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:232–236. **(C)**

36. Sun X, Qin WX, Li YP, Jiang XH. Comparative cost-effectiveness of antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B: a systematic review of economic evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Sep;22(9):1369-77. **(C)**
37. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-1102. **(A)**
38. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001;10: 751-774. **(C)**
39. Beutels P, Edmunds WJ, Antofianzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. **(C)**
40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859. **(A)**
41. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus Immunization of Adults. *MMWR* 2006;55(RR-16):1-33. **(C)**
42. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, Coleman P, Alter MJ. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med* 1997;157: 2601-2605. **(B)**

HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

Hepatit D koenfeksiyonunun (akut hepatit D–AHD) laboratuvar tanısı nasıl koyulur?

Koenfeksiyonların çoğu klinik olarak akut ikterik hepatit B enfeksiyonuna benzer. Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar. İlki HBV'ye bağlı ikincisi HDV'ye bağlıdır. Koenfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. HDV'e karşı IgG ve IgM antikörlerinin artışı ile karakterizedir. Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaştır. Başlangıçta HDV'ye karşı IgM cevabı yavaştır. Günler hatta haftalarca gecikebilir. IgG cevabı ilk önce konvelesan fazda görülür. HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir (1-9).

Koenfeksiyonda HBsAg pozitif, antiHBc-Ig M pozitif, anti HDV-IgM pozitif, HDV-RNA RT-PCR ile pozitifdir.

Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl koyulur?

ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez. Daha önce HBsAg pozitifliği bilinen (kronik hepatit B'li) bir olguda akut hepatik hasar var ise (ALT üst sınırın 10 kat ve üzeri) nedenlerinden biri olarak anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda süper enfeksiyon düşünülmelidir (1,3-7, 9).

HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda aşağıdaki testlerden herhangi birinin pozitifliği;

Anti-D IgM, Total anti-D, HDV-RNA veya HDAg ile tanı konur.

Kronik viral hepatit D (KHD) enfeksiyonunun tanısı nasıl konur?

HBsAg, anti-HBc IgG, yüksek titrede [1/1000) ve üzeri] total anti-D pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda kronik hepatit D düşünülmelidir (4, 10-14):

Serum HDV-RNA PCR,

Serum HDAg,

Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?

Anti-D IgM saptanmasının yaygın kullanılamaması,

HDAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapıyor olmaması,

HDV-RNA PCR'nin standardizasyonunun henüz sağlanamamış olması,

Standart test olarak total anti-HDV pozitifliğinin titrasyon yapılamayan olgularda koenfeksiyon, süperenfeksiyon, kronik enfeksiyonu ayırmada yetersiz kalması,

Anti HDV'nin geç pozitifleşmesi nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı değerinin yetersizliği,

Serum ve karaciğer dokusunda HDV Ag'nin her zaman gösterilememesi (1, 3-7, 9).

AHD ko ve süper enfeksiyonlarında HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır ?

Akut Hepatit Delta Koenfeksiyonunda hastada aynı anda veya kısa sürede hem akut B hem de akut D hepatit enfeksiyonu söz konusudur. Bu durum oldukça nadirdir ve çoğunlukla damar yolu ile ilaç kullanan kişilerde infekte enjektörlerle meydana gelir. Hastalarda serolojik olarak Akut B ve Akut D ye ait bulgular görülür (15). Sıklıkla önce akut HBV'ye bağlı HBV DNA pozitifleşir, hepatosit nekrozuna bağlı transaminaz yükselmesi olur. Daha sonra akut HDV'ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve ikinci bir atak sonucu yeniden transaminaz yükselmesi görülür (4).

Nadiren önce akut HDV'ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve bunu takiben HBV'nin HDV'yi baskılaması ile HBV DNA pozitifliği de olabilir.

Akut Hepatit Delta Superenfeksiyonda ise hasta inaktif Hepatit B vakası ise HBV DNA negatiftir. Hasta Kronik Hepatit B vakası ise HDV'nin etkisi ile zaman içinde HBV DNA yine negatifleşir. Her iki durumda da Delta virusunun alınmasından sonra HDV RNA pozitifleşir ve tipik Akut Delta Hepatiti tablosu görülür, transaminazlar artar. Akut Delta atağının seyrine göre serolojik bulgular değişir (3, 4, 6).

KHD enfeksiyonunda HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır?

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif buna karşılık HBV DNA negatiftir. Bu nedenle biokimyasal ve klinik olarak aktivite gösteren buna karşılık HBV DNA'sı negatif kronik B Hepatiti vakalarında Delta Superenfeksiyonu düşünülmelidir (1, 3, 4, 16).

Öte yandan nadiren de olsa KHD de HBeAg pozitif bazı hasta gruplarından (HIV enfeksiyonu, transplant hastaları, IV ilaç bağımlıları gibi) bulaşım olmuş ise HDV RNA ve HBV DNA'nın beraber pozitifliği, hatta sadece HBV DNA'nın pozitifliği de görülebilir. Bu durum yani HBV'nin aktif veya baskın olması, tedavide interferon tedavisine ek olarak nükleozid analoglarının kullanılmasını gerektirir (15, 17).

AHD enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavisi yoktur. Fulminant seyire doğru eğilim gösteren olguların Karaciğer tranplant merkezlerinde izlenmesi uygundur (16-18).

Akut HDV enfeksiyonunda seyir, ko veya süper enfeksiyon olması durumuna göre farklılık gösterir. Koenfeksiyonda aktif bir hepatit B virüs enfeksiyonu da eş zamanlı olarak devam etmektedir. Koenfeksiyon olgularında kronikleşme süperenfeksiyondan daha düşüktür. Akut ko-enfeksiyon tablosu, HDV, HBV'yi baskıladığından dolayı %90 iyileşme ile sonlanırken, %2-20 oranında fulminant seyir ve bunlarda da %70 mortalite söz konusu olabilmektedir. Süperenfeksiyon durumunda kronikleşme %70-90 olmaktadır. Kronikleşen olgularda da %70 siroz gelişmektedir (3, 16-19).

Akut fulminant hepatit D ko ve süper enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Mortalite oranı çok yüksektir.

Özgün antiviral tedavi söz konusu değildir (20).

Akut fulminant hepatitlerde uygulanan klasik destek tedavileri uygulanmalıdır, İnfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati ile mücadele edilmelidir.

Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli ve gerekirse karaciğer transplantasyonu uygulanmalıdır (18, 21).

KHD enfeksiyonu tedavisinde tedavi protokolü ve izlem nasıl olmalıdır?

Günümüzde bu hastaların tedavisinde etkinliği saptanmış tek ilaç interferon-alfa olmasına karşın yapılan son çalışmalarda bu hastaların tedavisinde Pegile-interferon kullanımının etkinliği desteklenmiştir (22-27). İnterferon haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya Pegile-interferon-alfa haftada bir kez olmak üzere en az bir yıl süreyle kullanılmalıdır (22, 24). Birinci yılın sonunda tedaviye yanıt veren olgularda tedavi ikinci yılın sonuna kadar uzatılmalıdır. İnterferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir yıldan daha uzun süre interferon alfa kullanımını destekleyen yayınlar vardır (26-30).

Lamivudin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir (31-36).

Tedaviye yanıt nasıl anlaşılır ve tedaviye yanıtız olgularda izlem nasıl olmalıdır?

Biyokimyasal

yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

Kısmi yanıt: Serum ALT düzeyinin bazal değerlerinin yarısına düşmesi

Virolojik

yanıt:

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayabilir düzeye inmesi

Kısmi yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir logaritma azalması

Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla HDV RNA, anti HDV, HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesidir. Ancak bu hedefe varılması oldukça güçtür.

Transaminazlar bir ay arayla izlenmelidir. Virolojik yanıt ise altıncı ayda bakılmalıdır. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır (3, 10, 17,18).

Kombine tedavi gerekli midir? Kombinasyonlar ne olmalıdır?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilememiştir (31, 33, 35, 36, 37).

ALT normal ve HDV-RNA pozitif olgularda izlem ve tedavi nasıl olmalıdır?

ALT normal ve HDV-RNA pozitif hastalarda klinik ve laboratuvar olarak kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcut olgularda veya 6 ayın sonunda HDV RNA pozitifliği devam eden olgularda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (17, 38).

Biyopside nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ise tedavi başlanmalıdır.

Nekroinflamatuvar aktivite <4 hastalar kronikleşme, siroz ve HCC gibi komplikasyonlar açısından yüksek riskli olduklarından 6 veya 12 aylık aralıklarla serum ALT düzeyi, HBsAg, anti-HBs, anti-HDV, alfa-fetoprotein düzeyi ve yıllık ultrasonografi ile takibi uygundur (17).

Tedavi klasik kronik delta hepatiti tedavisi gibidir.

Kompense sirozlarda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlem nasıl olmalıdır?

Yakın izlem ile interferon (klasik veya pegile interferon) tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompanse riski fazladır (17, 39). Gerekğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılına çalışılır. Literatürde kompense sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır (39).

Karaciğer transplantasyonu sonrası relaps olan hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır ?

Bu olgularda hepatit B enfeksiyonunun izlenmesine ek olarak hepatit D enfeksiyonunun göstergeleri de izlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesine yönelik uygulanan tedaviler, hepatit D enfeksiyonunun seyrini de olumlu yönde etkileyecektir (40).

SLE, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit D enfeksiyonunun tedavisi ve izlemi nasıl olmalıdır?

SLE'li olgularda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir (41, 42).

DM'lu hastalarda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir (44, 45).

KBY'liğinde kronik HDV enfeksiyon tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir (45-50).

Tanıda kullanılan moleküler testler nelerdir ve bunlar için referans laboratuvarların seçimi (yapılan yerler ve kullanılan tekniklerin standardizasyonu) nasıl olmalıdır?

Serum ve karaciğer dokusundan HDV-RNA tespitinde daha kolay uygulanabilir, daha duyarlı ve kantitatif olan HDV-RNA hibridizasyon ve "Reverse transcriphase polimerase chain reaction" (RT-PCR) yöntemleri kullanılmaktadır (28, 51-53). WHO'nun önerdiği ve en duyarlı yöntem olan RT-PCR'in henüz standardizasyonu yoktur. Moleküler yöntemler virüs genotiplerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (54). Ülkemizde bu testler için referans laboratuvar yoktur.

KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

KHD alevlenmelerinde hastanın karaciğer yetmezliği açısından yakın izlemi, endikasyon durumunda karaciğer transplantasyonu gereklidir (16, 17, 22, 24, 55).

Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır ?

Ülkemizde HBV enfeksiyonu ve buna bağlı Kronik Karaciğer Hastalıkları sık görüldüğü için Delta superenfeksiyonu daima akla gelmelidir. Aşağıdaki gruplar Delta için taranmalıdır (18, 56, 57):

- HBV'ye bağlı her türlü akut veya kronik karaciğer hastalığı
- Klinik veya laboratuvar bulguları kısa sürede kötüleşen KHB vakaları
- İnterferon tedavisine iyi cevap vermeyen KHB vakaları
- Takip sırasında flare (akut atak) geçiren KHB vakaları
- Genç yaşta HBV'ye bağlı siroz gelişen vakalar
- Genç yaşta HBV'ye bağlı HCC gelişen vakalar
- HDV enfeksiyonunun sık görüldüğü bölgelerde yaşayanlar veya buradan göç edenler
- HBV taşıyıcıları (Yıllık izlem sırasında bakılması önerilir).

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) takip ve tedavi nasıl olmalıdır?

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) genellikle dominant ve replikatif fazda olan, KHD enfeksiyonudur. KHD'nin, KHB ve KHC'yi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Özel bir durum olmadıkça (HBV replikasyonu, HCV replikasyonu gibi) bu hastalar da KHD gibi tedavi edilmelidir (15, 30, 58).

HDV enfeksiyonuna ek olarak HBV ve/veya HCV enfeksiyonu aktivasyonu varsa gerekli nukleozid analogları eklenmelidir (17).

Kaynaklar

1. Casey JL. Hepatitis delta virus: Molecular biology, pathogenesis and immunology. Antivir Ther 1998; 3(Suppl 3): 37-42. (E)
2. Jardi R, Buti M, Cotrina M, Rodriguez F, Allende H, Esteban R, Guardia J. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. Hepatology. 1995;21:25-9. (A)
3. Hoşoğlu S. Hepatit D Virus enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Viral Hepatit 2007, eds. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Oben Matbaası, İstanbul, 2007:273-274. (E)
4. Mıstık R. Viral hepatitler. "Klinisyenler için laboratuvar tanı rehberi", Çeviri Editörü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665. (E)
5. Mıstık R. Akut viral hepatitler. Klinik Gastroenteroloji, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:558-577. (E)
6. Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. Crit Rev Clin Lab Sci 2000; 37:42-45. (E)
7. Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. Acta Gastroenterol Beld 2000; 63:221-224. (E)
8. Rizzetto M, Rosina F. Epidemiology and natural history. In viral hepatitis, Zukerman AJ, Lemon Stanley, Tomas HC (editors). Third Edition, Blackwell Publishing Ltd. 2005: 583-592. (E)
9. Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. BMJ 2001; 322:151-153. (E)
10. Gürel S. Kronik viral hepatitler. Klinik Gastroenteroloji, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:578-589. (E)

11. Huang YH, Wu JC, Sheng WY, Huo TI, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: a study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-RNA by polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13: 57-61. **(A)**
12. Rizetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-118. **(E)**
13. Rosina F, Rizzetto M. Hepatitis D virus, epidemiology and, natural history. In: *Viral Hepatitis*, Thomas H, et. Al. (eds.). Blackwell publishing, 2005:583-589. **(C)**
14. Perillo R, Nair S. Hepatitis B and, D. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*, Sleisenger M, Fordtran JS (eds.). Philadelphia: WB Saunders Company, Vol. , 2007:1647-1679. **(C)**
15. Jardi R, et al. Role of hepatitis B,C,and D Viruses in Dual and Triple Infection. *Hepatology* 2001;34 (2):404-10. **(E)**
16. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006;105(11):869. **(A)**
17. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASDL Practice Guidelines. *Hepatology* 2007;45(2):507-39. **(E)**
18. Yalçın K. Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı .Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu Kitabı – Karaciğer Araştırmaları Derneği.2005 ; sayfa 52-66. **(E)**
19. Ting-Hui H, et al. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:869. **(E)**
20. Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM, Compennolle C, Rodés J. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987;5(2):205-10. **(E)**
21. Alavian M, et al. Hepatitis Virus D Infection : Iran, MiddleEast,andCentral Asia.*Hepatitis Monthly* 2005;5:137-143. **(E)**
22. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735. **(A)**
23. Celen MK, Ayaz C, Bayan K, Geyik MF. Therapy of Chronic Hepatitis Delta with Pegylated Interferon-Alpha 2a. 17th Conference of the Asian Pacific Assoc. for the Study of the Liver. Kyoto Japan 27-30 March 2007; Abstract: P-0288. **(A)**
24. Erhardt A, et al, Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26(7):805-10. **(A)**
25. Farci P, et al. Treatment of Chronic Hepatitis D with Interferon Alpha 2a. *N Eng J Med* 1994;330:88-94. **(C)**
26. Niro GA, et al. Treatment of Hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9. **(E)**
27. Farci P, Chessa L, BalestrieriC, et al. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepatit* , 2007; 14(Suppl 1):58-63. **(C)**
28. Frédéric Le Gal et al, Quantification of Hepatitis Delta Virus RNA in Serum by Consensus Real-Time PCR Indicates Different Patterns of Virological Response to Interferon Therapy in Chronically Infected Patients, *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2363–2369. **(C)**
29. Örmeci N. *Gut* 2004;(Supp VI): A-170. **(C)**
30. Farci P, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1740-1749. **(E)**
31. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, Ilter T, Batur Y. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10(6):721-6. **(C)**
32. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine ,for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30(2):546-9. **(C)**
33. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzione M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44(3):713-20. **(A)**
34. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002 Aug;37(2):266-71. **(C)**
35. Wolters LM, von Nunen AB, Honkoop P, et. Al. Lamivudine- high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with hepatitis D virus. *J Viral Hepatitis* 2000; 7:428-434. **(C)**
36. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 22:227-232. **(A)**
37. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A, Sut N, Ozaras R, Midilli K, Ozbay G. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(4):657-63. **(C)**

38. McMahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12. **(E)**
39. Farci P, et al. Long-term Benefit of Interferon Alpha Therapy of Chronic Hepatitis D. Regression of Advanced Hepatic Fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126(7):1740-9. **(C)**
40. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the Hepatitis B Virus in the Liver Transplantation Setting: A European and an American Perspective. *Liver Transplant* 2005;11(7):716-32. **(E)**
41. Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5(2): 68-75. **(E)**
42. Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 246-248. **(E)**
43. Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. *Acta Clin Belg* 2007;62(2):111-119. **(E)**
44. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1292-1294. **(C)**
45. Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b {12 kDa} for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28(1):16-8. **(C)**
46. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13(5):316-21. **(C)**
47. Espinosa M, Arenas MD, Aumente MD, Barril G, Buades JM, Aviles B, Carretero D, Alvarez-Lara MA, Carnicer F, Martin-Malo A, Aljama P. Anemia associated with pegylated interferon-alpha2a and alpha2b therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67(6):366-73. **(C)**
48. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;14(10):697-703. **(C)**
49. Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA and Ismet Isik O. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 213: 575-580. **(E)**
50. Rendina M, Schena A, Castellana NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46(5):768-74. **(C)**
51. Gupta S, Valinluck B, Govindarajan S. Detection of hepatitis delta virus in serum and liver tissue by molecular hybridization. Validation of a rapid spot hybridization technique. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 218–21. **(A)**
52. Smedile A, Bergmann KF, Baroudy BM et al. Riboprobe hybridization assay for HDV RNA: a sensitive method for the detection of the HDV genome in clinical serum samples. *J Med Virol* 1990; 30: 20–4. **(A)**
53. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363–9. **(A)**
54. Altuğlu I, Ozacar T, Sertozy RY, Erensoy S. Hepatitis delta virus (HDV) genotypes in patients with chronic hepatitis: molecular epidemiology of HDV in Turkey. *Int J Infect Dis* 2007 Jan;11(1):58-62. **(E)**
55. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44(3):536-539. **(A)**
56. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi. Yayınların irdelenmesi. *Viral Hepatit 2007*, eds. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oben Matbaası, İstanbul, 2007:10-50. (E)*
57. Değertekin H, Hoşoğlu S. HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit 2007*, eds. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oben Matbaası, İstanbul, 2007:256-262. (E)*
58. Yurdaydin C, et al. A Pilot Study of 2 Years of interferon Treatment in Patients with Chronic Delta Hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14 (11):812-816. **(C)**

HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI ve TEDAVİ

Hepatit C infeksiyonunun tanısında kullanılan testler nelerdir?

Anti-HCV: Tarama testi olarak kullanılır. Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak “Enzyme Immunoassay” (EIA) testleri kullanılmalıdır. Bu test, virus alındıktan sonra ilk 4-10 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. Bu nedenle belli hasta populasyonlarında HCV infeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin çalışılması gerekebilir. Rutin olarak anti-HCV taranmasına gerek yoktur, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır. EIA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler:

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- “Human immunodeficiency virus” (HIV) ve hepatit B virus (HBV) infeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- Hepatit C virusu (HCV) ile infekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları

* HCV-RNA negatifliği terminolojisi ile kalitatif testlerle HCV-RNA'nın 50IU/ML'nin altında olması ifade edilmektedir

Nükleik asit testleri: Tarama testleri ile anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi gerekir. Bu amaçla HCV-RNA'nın serumda gösterilmesi esastır. HCV-RNA genellikle virus alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kalitatif HCV-RNA testleri için alt sınır 50 IU/mL olmalıdır. Kantitatif testler için IU/mL birimi kullanılmalıdır. Bir hastanın takibi, olanaklar elverdiği ölçüde aynı test (marka ve yöntem) ile sürdürülmelidir. Anti-HCV pozitifliği saptanan kişilerde önce kantitatif testlerin bakılması, negatif bulunması durumunda kalitatif yöntemle de bakılması önerilir. HCV-RNA sonucunun polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile negatif bulunması halinde, klinisyen gereksinim duyuyorsa test tekrarlanabilir.

Viral genotip tayini: Hepatit C infeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. Genotip tayini maliyet-etkindir.

HCV infeksiyonu tanısı için testleri uygulayan tüm laboratuvarların iç ve dış kalite kontrol programları yürütüyor olması gereklidir.

Biyokimyasal testler: Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

Karaciğer biyopsisi: Biyopsi karaciğer patolojilerinin diğer nedenlerinin dışlanması, nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesi için gereklidir. Transaminaz düzeyleri dikkate alınmaksızın başlangıçta karaciğer biyopsisi yapılması tedaviye karar vermek için yol göstericidir (1-12).

Kronik hepatit C (KHC) infeksiyonunda tedavinin hedefleri nelerdir?

Primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde infeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. İkincil amaçlar ise aşağıda sıralanan infeksiyon komplikasyonlarını önlemektir.

- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- Hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

(12-19).

KHC infeksiyonunda tedaviye alınma kriterleri nelerdir?

Tedavinin uygun olduğu grup

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- Karaciğer biyopsisinde fibrozis saptananlar veya nekroinflamasyon skoru Ishak sınıflamasına göre 4 veya üzerinde bulunanlar
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun sahip hastalar
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar

Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar

- 18 yaş altı
- Persiste eden normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtız/ relaps gelişen olgular
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut hepatit C (AHC) infeksiyonu
- HIV ile koinfeksiyon
- Kronik renal hastalık
- Dekompanse siroz
- Karaciğer transplant alıcıları

(9, 12, 20, 21).

KHC infeksiyonunda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın 50 IU/mL altına inmesidir.

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesidir.

Yavaş virolojik yanıt: HCV-RNA'nın onikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.

Tedavi sonu yanıt: ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt)

Kalıcı virolojik yanıt: Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir.

Yanıtsızlık: Tedavi süresince HCV-RNA'nın pozitif kalmasıdır.

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat saptanamayan düzeylere inmemesidir.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir (12, 22).

KHC infeksiyonunda kalıcı virolojik yanıtı olumlu etkileyen faktörler nelerdir?

Tedavi öncesi dönem:

- 40 yaşın altında olmak
- Kadın cinsiyet
- Vücut ağırlığının 75 kg'dan az olması
- GGT düşüklüğü
- Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması
- Genotip 2 veya 3 ile infeksiyon
- HCV-RNA düzeyi ≤ 600.000 IU/mL olması

Tedavi dönemi:

- Hızlı virolojik yanıt alınması
- Erken virolojik yanıt alınması
- Hastanın tedaviye uyumlu olması (5, 23-31).

KHC infeksiyonu olan naiv hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

KHC infeksiyonunun günümüzdeki optimal tedavisi pegile interferon ile ribavirin kombinasyonudur. İki tip pegile interferon vardır: Pegile interferon alfa-2a ve pegile interferon alfa-2b. Pegile interferon alfa-2a 180 ug'lık sabit dozda, pegile interferon alfa-2b ise 1.5 ug/kg dozunda haftada bir subkutan kullanılır. Ribavirin genotip 1 ile infekte HCV infeksiyonlu olgularda kiloya bağlı dozda, günde iki kez, yemekte, bol suyla ve ağızdan kullanılır. Vücut ağırlığı 75 kg'ın altındaki kişilerde 1000 mg/gün, 75 kg'ın üstündekilerde 1200-1400 mg/gün dozunda verilmelidir. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda ise ribavirin dozu günlük 800 mg'dır. Genotip 1 ile infekte hastalarda aşağıdaki gibi kiloya ayarlı doz da kullanılabilir: <65 kg için 800 mg, 65-85 kg için 1000 mg, 85-105 kg için 1200 mg ve >105 kg için 1400 mg/gün.

Öneri 1. Genotip 1 ve 4 ile infekte KHC'li hastalar aşağıdaki şekilde tedavi edilmelidir.

1a. Yukarıdaki dozlarda pegile interferon alfa-2a veya pegile interferon alfa-2b ile beraber günde 1000-1200 mg oral ribavirin kombinasyonu verilmelidir. Ribavirin dozu 13.5 mg/kg'ın altında olmamalıdır.

1b. Hızlı virolojik yanıtı hastalarda tedavi süresi 24 haftadır. Başlangıç viral yükü düşük (HCV-RNA <600.000 IU/mL) hastaların hızlı virolojik yanıt verme

olasılığı daha fazladır. Yirmidört haftalık tedavi ile 48 haftalık tedavi arasında kalıcı virolojik yanıt oranları yönünden bir fark yoktur ve ortalama %90 civarındadır.

1c. Onikinci haftada erken virolojik yanıtı olan ve HCV-RNA'sı negatifleşen (50 IU/mL'ye duyarlı kitlelerle) hastalarda tedavi süresi 48 haftadır. Onikinci haftada erken virolojik yanıtı ancak HCV-RNA'sı pozitif kalan hastalarda tedavinin 24.haftasında HCV-RNA tekrarlanır ve eğer sonuç negatif bulunursa tedavi 72 haftaya uzatılır. Yavaş virolojik yanıtı olarak isimlendirilen bu hastalarda 72 haftalık tedaviyle elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranı (%29), 48 haftalık tedavi ile elde edilene (%17) kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir. Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınamayan veya 24. haftasında HCV-RNA pozitif kalan hastalarda kalıcı virolojik yanıt elde etme şansı çok düşük olup %3 civarındadır ve böyle hastalarda tedavi kesilir.

1d. Tedaviye yanıt açısından birden fazla olumsuz faktöre bir arada sahip olan hastalarda (obez: >85 kg, genotip 1b infeksiyonu ve yüksek viral yükü: HCV-RNA titresi >800.000 IU/mL) daha yüksek pegile interferon ve ribavirin dozlarını birlikte kullanmak kalıcı virolojik yanıt oranlarını artırmaktadır.

Öneri 2. Genotip 2 ve 3 ile infekte KHC'li hastalar aşağıdaki şekilde tedavi edilmelidir.

2a. Yukarıdaki dozlarda pegile interferon alfa-2a veya pegile interferon alfa-2b ile beraber günde 800 mg dozunda ribavirin verilmelidir.

2b. Tedavi süresi 24 haftadır. Genotip 2, 3 ile infekte hastalarla yapılan küçük çaplı çalışmalarda 12, 14 veya 16 haftalık tedavilerle hızlı virolojik yanıtlanılarda 24 haftalık tedaviye eşdeğer bir kalıcı virolojik yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Erken virolojik yanıtı göre de tedavide değişiklik yapılması gerekmediğinden tedavi sürerken erken virolojik yanıt takibi yapılmamalıdır.

Kalıcı virolojik yanıt oranları genotip 1 ile infekte hastalarda %42-46, genotip 2, 3 ile infekte hastalarda ise %72-80 arasındadır (2, 5, 25-27, 32-41).

Tedaviye yanıtı olmayan veya relaps olan KHC infeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

İnterferon monoterapisine relaps gelişen olgular: Pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu 48 hafta süreyle kullanılmalıdır

İnterferon monoterapisine yanıtı olmayan olgular: Histolojik aktivitesi orta düzey ya da ileri düzeyde olan olgularda pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu kullanılabilir.

Klasik interferon alfa ile ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtı olmayan olgular: Kırksekiz hafta süreyle pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu uygulanabilir.

Pegile interferon alfa ile ribavirin tedavisinde relaps gelişen olgular:

İleri fibrozu olanlar uzun süreli (72 hafta) ve/veya idame pegile interferon tedavisi için değerlendirilirler.

Pegile interferon alfa ile ribavirin tedavisine primer yanıtı olmayan olgular: Araştırma protokolleri çerçevesinde değerlendirilmelidirler (9, 12, 42-46).

ALT düzeyi normal olan hastaların tedavisi nasıl olmalıdır?

KHC infeksiyonunda ALT düzeyi normal olan hastalarda pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt ALT düzeyi yüksek olan hastalardan farklı değildir, bu nedenle ALT düzeyi normal olan hastalar tedavi adayı olarak düşünülmelidir. Buna karşın tedavi kararı yalnız ALT seviyesine göre değil yaş,

genotip, fibrozis düzeyi, hastanın motivasyonu, semptomlar, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir (12, 47-56).

Sirozlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Klinik olarak kompanse sirozu olan hastalar, sirozu olmayan hastalar gibi tedavi edilmelidir. Bu hastalarda erken virolojik yanıt elde edilemezse bile tedavinin 48 haftaya tamamlanması önerilir. Dekompense sirozu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır. Bu hastalarda antiviral tedavi tercihan organ transplantasyonu listesine girmiş olanlarda, yan etkiler çok yakından izlenmek koşuluyla ve deneyimli merkezlerde planlanabilir. Tedavi ilişkili anemi ve lökopeni için epoetin, G-CSF, GM-CSF gibi büyüme faktörleri kullanılabilir ve doz modifikasyonlarına olan gereksinim azaltılabilir (9, 12, 57-60).

HIV ile koinfekte hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

HCV/HIV koinfeksiyonunda pegile interferon alfa standart dozda, ribavirin ise kiloya ayarlı (<75kg ise 1000mg/gün, >75kg ise 1200mg/gün) olarak 48 hafta süreyle uygulanmalıdır. Tedavi öncesinde CD4 sayısının 200/mm³ üzerinde olması önerilir. HCV genotip 2-3 ile infekte olanlar ile hızlı virolojik yanıtı gelişenler 24 hafta süreli tedaviden faydalanabilirler. Bunun aksine HCV genotip 1 ve 4 ile infekte olanlarda hızlı virolojik yanıt alınmayıp erken virolojik yanıt elde ediliyorsa, 60-72 hafta gibi uzun süreli tedaviden fayda görebilirler. Ribavirin ile birlikte didanosine kesinlikle kullanılmamalıdır. Zidovudine ise mümkünse birlikte kullanılmamalıdır (12, 61-65).

HCV ile ilişkili ekstrahepatik durumlarda tedavi

HCV'li hastaların yaklaşık yarısında takipler sırasında en az bir ekstrahepatik tablo ile karşılaşılabilir. Ekstrahepatik tabloların tedavisinde genellikle antiviral tedavi ile iyi yanıt alınmakla beraber, tedavi mevcut tablonun ve karaciğer hastalığının şiddetine göre bireyselleştirilmelidir (12, 47, 66-70).

AHC infeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Semptomatik olgularda infeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 8-16 hafta beklenmelidir. Bu süre sonunda HCV-RNA'sı negatifleşmeyen semptomatik olgular ile asemptomatik olgular pegile interferonla tedavi edilmelidir. İnterferona ribavirin eklenmesinin üstünlüğü gösterilmemiştir. Genotip 1 ile infekte olgularda ve viral yükü fazla olanlarda tedaviye daha erken başlanabilir. Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır (71-73).

Tedavi verilen hastalarda izlem nasıl olmalıdır?

Tedavi verilen hastalar hem tedavi yanıtı hem de olası yan etkiler açısından tedavi süresince izlenmelidir.

Tedavi öncesinde yapılması gerekenler:

- HCV ile birlikte hepatit A virusu (HAV), HBV ve HIV infeksiyonları HCV infeksiyonunun seyrini ağırlaştırabileceği için tedaviye başlamadan önce HAV, HBV ve HIV serolojileri bakılmalı, HAV ve HBV için seronegatif olanlar aşılmalıdır.
- Başlangıçta temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, otoantikörler, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi) yapılmalıdır.
- Kadın hastalara gebelik testi yapılmalıdır.
- Psikiyatri, kardioloji ve göğüs hastalıkları açısından değerlendirmeye hasta temelinde karar verilmelidir.

Tedavi süresince izlem

- Her vizitte detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı iki, dört, altıncı haftalarda ve sonrasında dört hafta aralıklarla yapılmalıdır.
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dört haftada bir çalışılmalıdır.
- Tedavinin başında ve tüm hastalarda dördüncü haftada HCV-RNA bakılmalıdır. Dördüncü haftada negatif olmayanlarda onikinci haftada, yavaş virolojik yanıtı olanlarda yirmidördüncü haftada HCV-RNA testi tekrarlanmalıdır. Tedavi seyrinde ALT yükselmeleri olursa HCV-RNA testine tekrar bakılmalıdır.
- Ribavirin teratojenik etkisi tedavi kesildikten sonra altı ay daha sürdüğü için kadın ve erkek hastaların tedavi süresince ve tedaviden sonraki ilk altı ayda gebelikten korunmaları sağlanmalıdır.
- Tiroid fonksiyon testlerine üç ve altıncı aylarda bakılmalıdır. Tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu varsa tetkik periyodları değiştirilebilir.

Tedavi sonrası izlem:

- Tedavi sonu yanıt alınmış ise kalıcı viral yanıtı değerlendirmek açısından yirmidördüncü haftada HCV-RNA testi yapılmalıdır.
- Sirozu ve ileri fibrozisi olan hastalarda altı ayda bir ultrasonografi yapılmalı ve alfafetoprotein düzeyi saptanmalıdır (12, 74-77).

Tedavi verilmeyen hastalarda izlem nasıl olmalıdır?

Tedavi verilen hastalardaki tedavi öncesi değerlendirmelerin tümü bu hastalar için geçerlidir. Her altı ayda bir tam kan sayımı ve transaminaz düzeylerine bakılmalıdır. İzlemin sıklığı ve şekli tanıda saptanan hepatitin şiddetine bağlıdır. ALT düzeyinde herhangi bir yükselme durumunda diğer potansiyel nedenler araştırılmalıdır. Daha önceki biyopside fibrozis bulguları olmayan hastalarda karaciğer biyopsisi hastalığın takibinde kullanılabilir. Böyle hastalarda ALT düzeyinde yükselme veya fibroze eğilimi artıran başka bir faktör yoksa beş yıldan önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilmez. Transaminaz düzeyi normal ve karaciğer biyopsisi yapılmayan olgularda transaminaz düzeyleri artarsa, özellikle de tedavi düşünülüyorsa biyopsi yapılmalıdır. Sirozu olan olgular dekompanseasyon ve HSK açısından mutlaka izlenmelidir. Bu açıdan belirlenmiş bir protokol olmamakla birlikte, üç-altı ayda bir abdominal ultrasonografi yapılmalı ve alfafetoprotein düzeyi saptanmalıdır. Ayrıca her dört yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması önerilmektedir (9, 12, 47).

Hepatit C infeksiyonundan korunmak için neler yapılmalıdır?

- HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral temastır. Bu nedenle kan ve kan ürünleri (immunglobulin ve pıhtılaşma faktör konsantreleri de dahil), doku ve organ vericilerinde EIA yöntemi ile anti-HCV araştırılması gerekir.
- İnfekte olanlar HCV infeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir.
- HCV ile infekte kişi ile aynı evde yaşayan bireylerin traş malzemesi, diş fırçası ve tırnak makası gibi kanla bulaş olasılığı olan kişisel malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda uyarılmaları gerekir.
- Sağlık çalışanlarında HCV bulaş riski normal popülasyondan yüksek değildir. Tüm tıbbi girişimlerde yalnızca standart izolasyon önlemlerine uyulması HCV'den korunmak için yeterlidir.

- HCV ile temas sonrasında uygulanabilecek temas sonrası profilaksi aracı yoktur ve İV ya da İM immunglobulin veya interferon uygulanması önerilmez. Temaslı ve kaynak olan kişide anti-HCV araştırılmalı, eğer kaynakta pozitiflik saptanırsa temaslı kişide ikinci-sekizinci haftalar arasında HCV-RNA testi, üç ve altıncı aylarda anti-HCV ve ALT bakılmalıdır.
- HCV ile infekte hemodiyaliz hastalarının makinalarının ayrılmasına gerek yoktur. Evrensel önlemlere dikkatli bir şekilde uyulmalı, hijyene dikkat edilmeli ve diyaliz makinalarının sterilizasyonu uygun şekilde yapılmalıdır.
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ortak enjektör ve iğne kullanımı ile HCV bulaşı olabileceği konusunda uyarılmalıdır. HCV'nin diğer bulaş yolları konusunda da bilgi verilmelidir.
- HCV'nin seksüel temasla bulaş olasılığı düşük olduğu için tek eşli heteroseksüellerde kondomla korunma önerilmemektedir, ancak çok eşlilerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla birlikte HCV'den de korunmak için kondom kullanılması önerilir.
- HCV ile infekte hastaların eğer bağışık değil iseler HAV ve HBV viruslarına karşı aşılınmaları önerilir.
- HCV'nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık %2'dir. İnfekte kadınlarda gebelik kontrendike değildir. Doğum şeklinin (normal doğum ya da sezeryan) bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur, ancak fötal skalp monitörizasyonu ve membran rüptüründen sonra doğumun gecikmesi bulaş olasılığını arttırdığı için bunlardan kaçınmak gerekir. Gebelik sırasında interferon ve ribavirin kontrendikedir. Emzirme ile HCV bebeğe bulaşmaz. HCV ile infekte anneden doğan bebeklere doğumdan sonra ikinci-altıncı aylarda HCV-RNA, 18 aydan sonra da anti-HCV bakılmalıdır. Daha erken anti-HCV bakılması transplasental transfer nedeni ile yanlış test pozitifliğe yol açabileceği için önerilmez.
- Operasyon öncesi rutin olarak anti-HCV testinin yapılması önerilmemektedir (9, 78-81).

Hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri ve yan etkilere göre doz ayarlanması veya kesilmesi

	Interferon alfa	Ribavirin
Yan etkiler*	Ateş, üşüme, titreme, miyalji, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, nötropeni, trombositopeni, irritabilite, konsantrasyon kaybı, hafıza bozukluğu, uykusuzluk, somnolans, depresyon, görme bozukluğu, işitme kaybı, kulaklarda çınlama, hipotansiyon, saç dökülmesi, otoantikör indüksiyonuna bağlı tiroid disfonksiyonu, interstisyel fibrozis, laboratuvar testlerinde bozukluk (alkalen fosfataz, serum üre azotu, laktik dehidrogenaz, kreatinin düzeylerinde yükselme). Nadir, ancak ciddi seyreden yan etkiler; konvülsiyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyon, tiroidit, akut böbrek yetmezliği, akut miyokardit ve ağır enfeksiyonlar	Doza bağımlı hemolitik anemi, kaşıntı, raş, depresyon, uyku bozukluğu, öksürük ve diğer respiratuvar semptomlar.
Kan tablosuna göre		
Dozun yarıya indirilmesi veya atlanması**	Trombosit < 50.000 / mm ³ Nötrofil < 750 / mm ³	Hemoglobin < 10 g / dL
Tedavinin kesilmesi	Trombosit < 25.000 / mm ³ Nötrofil < 500 / mm ³	Hemoglobin < 8.5 g / dL

*İnterferon alfaya bağlı yan etkileri azaltmak için parasetamol, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar ve antidepresif ilaçlar kullanılabilir.

**İnterferon alfa tedavisi için iki hafta içinde yan etkiler düzelse optimal doza tekrar dönülür.

Kaynaklar

1. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari S, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. Hepatology 2002; 36: 211-8. (C)
2. Caliendo AM, Valsamakis A, Zhou Y, et al. Multilaboratory comparison of hepatitis C virus viral load assays. J Clin Microbiol. 2006; 44: 1726-32. (D)
3. Desombere I, Van Vlierberghe H, Couvent S, Clinckspoor F, Leroux-Roels G. Comparison of qualitative (COBAS AMPLICOR HCV 2.0 versus VERSANT HCV RNA) and quantitative (COBAS AMPLICOR HCV monitor 2.0 versus VERSANT HCV RNA 3.0) assays for hepatitis C virus (HCV) RNA detection and quantification: impact on diagnosis and treatment of HCV infections. J Clin Microbiol 2005; 43: 2590-7. (B)
4. Elbeik T, Surtihadi J, Destree M, et al. Multicenter evaluation of the performance characteristics of the bayer VERSANT HCV RNA 3.0 assay (bDNA). J Clin Microbiol 2004; 42: 563-9. (B)
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82. (A)
6. Halfon P, Trimoulet P, Bourliere M, Khiri H, de Ledinghen V, Couzigou P, Fery JM, Alcaraz P, Renou C, Fleury HJ, Ouzan D. Hepatitis C virus genotyping based on 5' noncoding sequence analysis (Trugene). J Clin Microbiol 2001; 39: 1771-3. (B)

7. Konnick EQ, Williams SM, Ashwood ER, Hillyard DR. Evaluation of the COBAS Hepatitis C Virus (HCV) TaqMan analyte-specific reagent assay and comparison to the COBAS AmpliCor HCV Monitor V2.0 and Versant HCV bDNA 3.0 assays. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2133-40. **(B)**
8. Morishima C, Chung M, Ng KW, Brambilla DJ, Gretch DR. Strengths and limitations of commercial tests for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 421-5. **(B)**
9. National Institutes of Health Consensus Statement on Management of Hepatitis C. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV related chronic disease. 2002; 19: 2-52.
10. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4407-12. **(C)**
11. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76: 149-58. **(C)**
12. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71. **(E)**
13. Bruno S, Stroffolin T, Colombo M, et al. On behalf of the Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon- is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87. **(C)**
14. Di Marco V, Craxi A. Antiviral treatment of HCV cirrhosis. *Hepatology Rev* 2005;2:35-40.
15. Heathcote E.J. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 294–302.
16. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005; 118: 808-15.
17. Poynard T, Mchutghison J, Manns M, et al. For the Peg-Fibrosis Project Group. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13. **(C)**
18. Poynard T, Mchutghison JG, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131-7.
19. Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53: 425-43. **(C)**
20. Chevaliez S, Jean-Michel Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV related liver disease. *Int J Med Sci* 2006 3: 35-40. **(E)**
21. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
22. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-78. **(E)**
23. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600–9. **(C)**
24. Diago M, Oliveira A, Sola R, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 899-906. **(A)**
25. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33. **(B)**
26. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346–55. **(A)**
27. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65. **(A)**
28. Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 72-80. **(C)**
29. Martinot-Peignoux M, Comanor L, Minor JM, et al. Accurate model predicting sustained response at week 4 of therapy with pegylated interferon with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 701-7. **(D)**
30. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1043-54. **(E)**

31. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 832-6. **(C)**
32. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130: 1086-97. **(C)**
33. Dalgard O, Bjørro K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260-65. **(D)**
34. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52. **(C)**
35. Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (RBV) (Copegus) in patients with "difficult-to-cure" characteristics. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Boston, Massachusetts. 2006; 27-31.
36. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81. **(A)**
37. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α 2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60. **(A)**
38. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2609-17. **(A)**
39. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34. **(A)**
40. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7. **(A)**
41. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9. **(C)**
42. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001; 33: 231-40. **(C)**
43. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD. New York New England Study Team. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 243-9. **(C)**
44. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23. **(B)**
45. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-24. **(C)**
46. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, et al. Nonresponder Retreatment Group. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1357-62. **(A)**
47. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-33.
48. Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605. **(C)**
49. Persico M, Perrotta S, Persico E, et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6. **(C)**
50. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-4. **(C)**
51. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23. **(B)**

52. Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645-52. **(A)**
53. Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 536-40. **(C)**
54. Uto H, Kurogi J, Takahama Y, et al. Alanine aminotransferase flare-up in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 673-80. **(D)**
55. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1133-49.
56. Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32. **(A)**
57. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130: 225-30. **(E)**
58. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 825-41. **(E)**
59. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7. **(A)**
60. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445-51. **(E)**
61. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. 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: 615-24.
62. Ballesteros A, Franco S, Fuster D, et al. Early HCV dynamics on peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection: indications for the investigation of new treatment approaches. *AIDS* 2004;18: 59-66. **(B)**
63. Parkes J, Guha I, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 462-74.
64. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
65. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. Updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
66. De Blasi T, Aguilar Marucco D, Cariti G, Maiello A, De Rosa FG, Di Perri G. Cryoglobulinemia-related vasculitis during effective anti-HCV treatment with PEG-interferon alfa-2b. *Infection*. 2007; Oct 25 (Epub ahead of print). **(C)**
67. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV Infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 65-73. **(F)**
68. Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci*. 2007;52: 2410-7. **(B)**
69. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB; for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 2-17.
70. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.
71. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8. **(A)**
72. Kamal SM, Madwar MA, He Q, et al. Peginterferon alfa compared with conventional interferon alfa and ribavirin combination therapy in asymptomatic acute hepatitis c: a randomized trial of treatment onset, duration and cost-effectiveness. *Hepatology* 2004; 40: 178.
73. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatol* 2006; 43: 923-31. **(A)**
74. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Verbaan H. Peg-IFN alfa-2b and RBV for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. The North-C trial. *Hepatology* 2007; 46: 57. **(B)**
75. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease* 6th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2005: 1141-464.

76. Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319-26. **(C)**
77. Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 733-9. **(C)**
78. CDC. Guidelines of management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: 1-42.
79. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47: 19-21.
80. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic C. *Postgrad Med J* 2005;81:376-382.
81. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, et al. Hepatitis C - contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat* 2006; 13: 571-3. **(D)**

PROBLEM OLGULARDA KRONİK HEPATİT TEDAVİSİ

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 aşıdan 1-2 ay sonra bakılan tetkikte, aşılama protokolüne yanıtız kalan hastalarda (antikor titresi ≤ 10 IU/L), 3 dozluk aynı protokol yeniden tekrarlanmalıdır.
- İntradermal uygulamalar, immünstimulan veya adjuvan kombinasyonları ancak araştırma kapsamında uygulanmalıdır.
- Aşıya yanıt veya geçirilmiş enfeksiyon sonucu oluşan antikör titresi ≤ 10 IU/L olur ise bir kez daha çift doz aşı yapılmalıdır. Kontrol antikör titresi ≤ 10 IU/L kalır ise tekrarın yararı yoktur.
- Aşılamadan hemen sonra HBsAg seropozitif bulunabileceğinden aşıdan sonraki ilk 3 hafta içerisinde HBsAg bakılmamalıdır.
- KBY hastaları hemodiyalize girmeden standart şemada aşı protokolüne alınmalıdır (1-7).

Diyaliz tedavisi gören kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Ribavirinin yaşamı tehdit edebilen hemolize yol açma riski olduğundan, kullanılması kontredikedir.
- Renal transplantasyon sonrası da yanıt kalıcı olabildiğinden, transplantasyon adayı tüm HCV infekte son dönem böbrek hastaları tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir. Bunun dışında, akut hepatit ve HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik komplikasyonlarında tedavi yapılmalıdır.
- Bu grupların dışında kalan hastalarda biyopsi yapılması önerilir, biyopsi yapılabilen hastalarda histolojik olarak evre 2 (Metavir) ve üzeri hastalığı olan diyaliz hastaları da tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir.
- Hemodiyaliz hastalarında şimdilik tedavi seçeneği standart interferondur. İnterferon alfa 3 MU, haftada 3 kez, 48 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- PegIFN' larla ilgili çalışmalar netleşene kadar beklenmelidir (8-15).

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir.
- İlk seçenek lamivudin olabilir.
- Lamivudin dirençli olgularda optimal tedavi ile ilgili yeterli veri yoktur. Adefovir nefrotoksik olduğundan reziduel renal fonksiyonu olan hastalarda kaçınılmalıdır.
- Lamivudin ile direnç sorunu göz önüne alındığında direnç gelişme olasılığı daha düşük olduğu için renal transplantasyon adaylarında ilk seçenek entekavir olabilir.
- Tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (16-19).

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Renal transplantasyon yeni yapılmakta ve hasta inaktif taşıyıcı (HBV DNA -) ise ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir HBV DNA takibi yapılır.
- HBV DNA + olduğunda ilk tercih, entekavir olabilir.
- Adefovirin potansiyel nefrotoksitesisi göz önünde tutulmalıdır.
- Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Tedavi başlanmış hastalar her 3-6 ayda bir HBV DNA düzeyi ile takip edilir.
- Renal transplantasyon sırasında HBV DNA (+) hastalara ise profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır.
- Sadece antiHBc + olan hastalar ALT ile takip edilir. ALT yüksekliği saptandığında HBV DNA istenir. HBV DNA + gelir ve ilerleyici artışı gösterir ise entekavir başlanır.
- Renal transplantasyon yapılmamış hastalarda tedavi kararı, immunsupresyon sebebi ile ALT düzeyi yanıltıcı olabileceğinden HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir.
- Lamivudin başlanmış ve tedavi altında iken direnç gelişmiş hastalarda tedaviye adefovir eklenmelidir.
- Alfa interferon böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır (17, 19-21).

Böbrek transplantasyonu sonrası KHC enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Renal transplantasyondan sonra, alfa interferon tedavisi allograft kaybı riski taşıdığından kontrendikedir.
- Dolayısı ile emniyetli yaklaşım HCV enfeksiyonunun transplantasyon öncesi dönemde tedavisidir (15, 22-25).

Karaciğer transplantasyonu aday kronik HCV enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kronik HCV enfeksiyonu tedavisi ciddi komplikasyon riski taşıdığından çok deneyimli ve transplantasyon yapılabilen merkezlerde tedavi edilebilir (26-29).

Karaciğer transplantasyonu sonrası KHC enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

- Profilaktik veya preemtif tedavi hepatit nüksü olasılığını azaltabilir. Ancak erken post-transplant dönemde çok az sayıda hasta tedaviyi tolere edebilir ve böyle bir yaklaşımın hasta veya graft sağkalımını olumlu etkilediğine dair de bir kanıt yoktur.
- HCV hepatiti nüksü varlığında optimal tedavi konusu da tartışmalıdır. Post-transplant hastaların tedavisinde deneyimli merkezler tarafından PegIFN + RBV kombinasyonu önerilir (30-35).

Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Transplantasyon listesinde olan ve PCR ile HBV-DNA pozitifliği saptanan tüm kronik HBV hastalarına mutlaka tedavi başlanmalıdır .
- Tedavide nükleoz(t)id analogları kullanılmalıdır.
- Adefovirin nefrotoksitesi göz önünde bulundurulmalıdır.
- Entekavir yüksek antiviral etkinliği ve direnç gelişme olasılığının azlığı sebebi ile seçkin ilaç gibi gözükmekle birlikte, tüm özel hasta gruplarında olduğu gibi, bu populasyonda da yeterince çalışılmamıştır.
- Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, ciddi yan etkileri, sınırlı etkinliği ve emniyetli alternatifleri sebepleri ile interferon kontrendikedir (36-38).

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

- Nükleozid analogu ile kombine olarak uygulanan HBIG'nin transplantasyon sonrası HBV reenfeksiyonunu önlemede etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu saptanmıştır.
- Tedavi şekli merkezler arası farklılık gösterebilir (39-42).

Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

- Tedavi seçiminde hastanın daha önce almış olduğu profilaktik tedavi ve HBV mutantlarının varlığı belirleyicidir.
- Daha önceden profilaktik tedavi almamış olan hastalarda lamivudin dahil herhangi bir nukleosid/nukleotid analogu ilk seçenek olabilir.
- Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır (40, 43-46).

Karaciğer transplantasyonu sonrası HDV reenfeksiyonu nasıl önlenir?

- HDV reenfeksiyonu için özgül profilaksi yoktur.
- HBV reenfeksiyonu olmadan HDV reenfeksiyonu abortif olduğundan, HBV reenfeksiyonunu engellemeye yönelik tedbirler geçerlidir .

Karaciğer transplantasyonu sonrası HDV hepatiti nüksü nasıl tedavi edilmelidir?

- Etkinliği gösterilmiş bir tedavi modalitesi yoktur (47).

Transplantasyon dışı immünsupressif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

- İmmüsupressif tedavi veya sitotoksik kemoterapi başlanacak tüm hastalarda tedavi öncesinde HBsAg ve antiHBc aranmalı; HBsAg + hastalarda HBeAg, AntiHBe, serum HBV DNA düzeyleri bakılmalıdır.
- HBV pozitif hastalarda immüsupressif tedavi süresince; ayda bir transaminazlara, 3 ayda bir HBV DNA dahil serolojik testlere bakılmalıdır.
- HBsAg pozitif hastalarda, profilaktik anti-HBV tedaviye kemoterapiden en az 1 hafta önce başlanmalı ve immün yetersizlik durumu düzeldikten sonra da en az 6 ay devam edilmelidir.
- Nukleosid/nukleotid analogları tercih edilmelidir.
- İzole antiHBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), AntiHBc (+)] ALT, HBsAg ve HBV DNA ile takip edilmelidir. ALT yükseldiğinde HBV DNA takibi yapılmalı, HBsAg ve/veya HBV DNA + olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır.
- Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır (48-51).

Transplantasyon dışı immüsupressif tedavi alan veya alacak olan KHC'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

- Tedavi yaklaşımı olgu temelinde değerlendirilmelidir.

Kronik viral hepatit ile birlikte karaciğer yağlanması ve/veya obezite olan hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

DM, HT ve hiperlipidemi gibi komorbid durumlar obez olgularda sıktır ve antiviral tedavi öncesi bunların iyi kontrol edilmesi gerekir (52-58).

Yaşlı (65 yaş üstü) hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

- Kronolojik yaş tedavi açısından bağlayıcı değildir (59, 60).

Kaynaklar

Hepatit B ve C (+ D) birlikteliğinde tedavi nasıl olmalıdır?

- Bu hastalarda replikatif fazda olan virusa yönelik tedavi uygulanmalıdır (61, 62) .

HIV enfeksiyonu ile koinfekte hastalarda ne yapılmalıdır?

| Tedavi deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır (63).

Kaynaklar

1. Mast E, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR*; 2006 / 55 (RR16) ;1-25.
2. Miller, ER, Alter, MJ, Tokars, JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:356. **(C)**
3. Kausz, A, Pahari, D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:9. **(E)**
4. Janzen, L, Minuk, GY, Fast, M, Bernstein, KN. Vaccine-induced hepatitis B surface antigen positivity in adult hemodialysis patients: incidental and surveillance data. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1228. **(C)**
5. Dinitz-Pensy, M, Forrest, GN, Cross, AS, Hise, MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:997. **(E)**
6. Charest, AF, Grand'Maison, A, McDougall, J, Goldstein, MB. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1193. **(C)**
7. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:497-506. **(C)**
8. Meyers, CM, Seeff, LB, Stehman-Breen, CO, Hoofnagle, JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:631. **(E)**
9. Fabrizi, F, Dulai, G, Dixit, V, et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1071. **(E)**
10. Russo, MW, Goldsweig, CD, Jacobson, IM, Brown, RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1610. **(E)**
11. Kamar, N, Toupance, O, Buchler, M, Sandres-Saune, K. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2092. **(C)**
12. Gupta, SK, Pittenger, AL, Swan, SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1109. **(C)**
13. Barril, G, Quiroga, JA, Sanz, P, et al. Pegylated interferon-alpha2a kinetics during experimental haemodialysis: impact of permeability and pore size of dialysers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:37.**(D)**
14. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2007 (In press) **(C)**
15. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S207-20. **(E)**
16. Gane, E, Pilmore, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74:427. **(E)**
17. Fabrizi, F, Martin, P. Management of hepatitis B and C virus infection before and after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11:583. **(E)**
18. Lapinski, TW, Flisiak, R, Jaroszewicz, J, et al. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11:400. **(C)**
19. Fontaine, H, Vallet-Pichard, A, Chaix, ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005; 80:1086. **(C)**
20. Fabrizi, F, Dulai, G, Dixit, V, et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77:859. **(E)**
21. Fehr, T, Ambuhl, PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1049. **(E)**
22. Kamar, N, Ribes, D, Izopet, J, Rostaing, L. Treatment of Hepatitis C Virus Infection (HCV) After Renal Transplantation: Implications for HCV-Positive Dialysis Patients Awaiting a Kidney Transplant. *Transplantation* 2006; 82:853. **(C)**
23. Espinosa, M, Rodriguez, M, Martin-Malo, A, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001; 55:220. **(C)**

24. Casanovas-Taltavull, T, Baliellas, C, Benasco, C, et al. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1170. **(C)**
25. Cruzado, JM, Casanovas-Taltavull, T, Torras, J, Baliellas, C. Pretransplant Interferon Prevents Hepatitis C Virus-Associated Glomerulonephritis in Renal Allografts by HCV-RNA Clearance. *Am J Transplant* 2003; 3:357. **(C)**
26. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 Suppl 1:S31. **(C)**
27. Crippin JS, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:350. **(A)**
28. Everson GT. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list?. *J Hepatol* 2005; 42:456. **(C)**
29. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):S1-9. **(C)**
30. Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:118. **(A)**
31. Singh, N, Gayowski, T, Wannstedt, CF, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: A prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation* 1998; 65:8. **(A)**
32. Chalasani, N, Manzarbeitia, C, Ferenci, P, Vogel, W. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: Two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005; 41:289. **(A)**
33. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant* 2004; 18:166. **(D)**
34. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007; 132:1746. **(A)**
35. Neumann U , Puhl G , Bahra M , et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 2006 82(1): 43-7. **(C)**
36. Villeneuve JP, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207. **(D)**
37. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: Final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13:349. **(D)**
38. Marcellin P, Samuel S, Areias J, et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of HBV infection after liver transplantation for hepatitis B related end stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19:6. **(D)**
39. Wong SN, Chu, CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13:374. **(C)**
40. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11:402. **(E)**
41. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132:931. **(C)**
42. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arıkan C, Kobat A, Akarca U, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Kilic M, Tokat Y. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004;9:921-927. **(C)**
43. Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:264. **(E)**
44. Shakil AO, Angus P, Gerken G, et al. Entecavir reduces viral load in liver transplant patients who have failed prophylaxis or treatment for hepatitis B (abstract). *Hepatology* 2001; 34:619A. **(E)**
45. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, et al. Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 1995; 22:257. **(C)**
46. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007;13(3): 323-6 **(E)**
47. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995; 21:334. **(C)**
48. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125:1742. **(C)**

49. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1003. **(A)**
50. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54:1597. **(D)**
51. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43:233. **(A)**
52. Cindoruk M , Karakan T , Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol*, 41(5): 513-7, 2007. **(B)**
53. Hu KQ , Currie SL , Shen H , Cheung RC , Ho SB , Bini EJ , McCracken JD , Morgan T , BrÄu N , Schmidt WN , Jeffers L , Wright TL. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U.S. veterans. *Dig Dis Sci*, 52(2): 570-8, 2007. **(B)**
54. Soresi M , Tripi S , Franco V , Giannitrapani L , Alessandri A , Rappa F , Vuturo O, Montalto G. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int*, 26(9): 1119-25, 2006. **(B)**
55. Antunez I, Aponte N , Fernandez-Carbia A , Rodriguez-Perez F , Toro DH. Steatosis as a predictive factor for treatment response in patients with chronic hepatitis C. *P R Health Sci J*, 23(2 Suppl): 57-60, 2004. **(B)**
56. Walsh MJ, Jonsson JR , Richardson MM , Lipka GM , Purdie DM , Clouston AD , Powell EE. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut*, 55(4): 529-35, 2006. **(B)**
57. Guidi M, Muratori P, Granito A , Muratori L, Pappas G , Lenzi M , Bianchi FB. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: impact on response to anti-viral treatment with peg-interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 22(10): 943-9, 2005. **(B)**
58. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat*, 14(1): 29-35, 2007. **(B)**
59. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, Vairo F, Oliva A, Comandini UV, Tocci G, Boumis E, Noto P, Solmone MC, Capobianchi MR, Girardi E. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1383-91. **(C)**
60. Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:989-95. **(C)**
61. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, Squadrito G, Tono N; Associazione Italiana Studio Fegato Cooperative Group. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):100-7. **(C)**
62. Lok A, et al. AASLD Guideline Hepatology 2007 **(E)**
63. Hung CH, Lee CM, Lu SAN et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 ;20:727-32. **(C)**

ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

Kimler hepatit B enfeksiyonu için taranmalıdır?

- (1-5)Aşılanmamış tüm çocuklar
- Hepatit B virusu (HBV) ile infekte anneden doğan çocuklar
- Ailesinde hepatit B enfeksiyonu bulunan çocuklar
- Kan ve kan ürünleri alan hastalar
- Hemodiyaliz hastaları
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı bulunanlar
- İntravenöz ilaç bağımlısı çocuklar
- Kemoterapi alan hastalar veya kronik hastalığı nedeniyle hastaneye bağımlı olan çocuklar
- Organ transplantasyon adayları
- HCV ya da HIV Enfekte bireylerKronik olarak ALT/AST yüksekliği olan çocuklar

Kronik Hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanılan tarama testleri nelerdir? (1)

- HBsAg
- Anti-HBc IgG
- Anti-HBs

Tarama testi pozitif olan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tanısında ve hastanın değerlendirilmesinde kullanılan testler nelerdir? (6)

- Serolojik testler: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs, HBV-DNA (kantitatif)
- ALT, AST, AFP ve karaciğer fonksiyon testleri
- Karaciğer ultrasonografisi
- Karaciğer biyopsisi (skorlandırma yapılarak)
- Hepatit D enfeksiyonu açısından hastanın değerlendirilmesi

Karaciğer hastası olan her çocuk hastaya serolojisine bakılarak gereğinde hepatit A aşısı uygulanmalıdır.

KHB enfeksiyonunda tedavinin amaçları nelerdir? (4)

- Viral replikasyonu ve nekroinflamatuvar aktiviteyi durdurarak hastalığı baskılamak
- Uzun süreli klinik prognozu iyileştirmek
 - Siroza ilerlemeyi durdurmak
 - Hepatosellüler karsinom gelişmesini azaltmak
 - Yaşam süresini uzatmak
 - Yaşam kalitesini arttırmak

Kimler tedavi edilmelidir? (1-5)

İki yaşın üzerindeki çocuklarda altı aydan uzun süredir devam eden

- Alanin aminotransferaz (ALT) > Normalin birbuçuk katı ve/veya Histolojik aktivite indeksi (HAI) > 4

- HBeAg pozitif olanlarda HBV-DNA düzeyleri 20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml) üzerinde olanlar

Kimler tedavi edilmemelidir? (1-5)

- Bugünkü tedavi modaliteleri ile:
- İmmüntolerant çocuklar (ALT normal ve HAI < 5)
- İnaktif HBsAg taşıyıcıları (HBsAg +, HBeAg -, anti-HBe +, Serum HBV DNA <2,000 IU/ml, normal ALT/AST düzeyleri)

Bu hastalar mutlaka izlemde tutulmalıdır. Aktif hastalık işaretleri (ALT yükselmesi ve HAI > 4) görüldüğünde tedaviye alınmaları önerilmektedir.

KHB enfeksiyonunda tedavi seçenekleri nelerdir?

- İnterferon alfa: İnterferon alfa-2a, interferon alfa-2b
- Lamivudin

KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların dozları ve süreleri nasıldır? (1)

- İnterferon alfa 2a/2b: 5-6 MU/m², subkutan, haftada üç kez, 6 ay süreyle (maksimum 10 MU)
- Lamivudin: 3 mg /kg (maksimum 100 mg /gün), peroral, en az 1 yıl (serokonversiyondan sonra 6 ay)
- İnterferon alfa ve lamivudin kombinasyon tedavisinin interferon alfa monoterapisine göre kalıcı yanıt açısından üstünlüğü gösterilememiştir, ancak KHB'li çocuklarda literatürde üzerinde uzlaşılan bir tedavi modeli olmamakla birlikte kombine tedaviyi savunanlar da vardır.
- Biyopsisinde fibrozisi olan hastalarda lamivudin kullanılmalıdır.
- Özel durumlarda lamivudin monoterapisi kullanılabilir (immünsupresif hastalar ve dekompanse sirozlu hastalar)

İnterferon alfa kontrendikasyonları nelerdir? (6)

- Dekompanse siroz
- Otoimmün hepatit ve diğer otoimmün hastalıklar
- Tedavi edilmemiş hipertiroidi hastaları
- Nöropsikiyatrik sendromlar (epilepsi, ağır depresyon vb)
- İlaç veya alkol alışkanlığı
- Kemik iliği yetersizliği
- 2 yaşından küçük çocuklar

KHB enfeksiyonunda tedaviye iyi yanıt kriterleri nelerdir? (6)

- Tedavi öncesi transaminaz değerlerinin normalin iki katından yüksek olması
- HBV-DNA düzeyinin düşük olması
- Hastalığın süresinin kısa olması ve siroz gelişmemiş olması
- Karaciğerde histolojik aktivitenin yüksek olması
- Tedavinin ikinci-üçüncü ayında ALT yükselmesi
- Eşlik eden diğer hastalıkların (HIV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği v.b.) olmaması

- Perinatal dönemde infekte olmayanlar
- Genotip A ve B ile infekte hastalar

KHB enfeksiyonunda tedaviye yanıtın izlenmesi ve değerlendirilmesi nasıl olmalıdır? (1-5)

- Hematolojik parametreler ilk ay haftada bir, 2-4 ay arasında iki haftada bir, 4-6 ay arasında ayda bir izlenmelidir.
- Biyokimyasal göstergeler ilk 6 ayda aylık, 6-12 ay arasında üçer aylık, tedavi sonrasında altışar aylık aralıklarla izlenmelidir.
- Serolojik ve virolojik yanıt tedavi süresince üçer aylık, tedavi sonrasında 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.
- Kalıcı yanıt (tedavi bitiminden 6-12 ay sonra) olarak değerlendirilir.

Tedavi izleminde ilaç yan etkisi açısından nelere dikkat edilmelidir? (1)

- İnterferon alfa yan etkileri açısından ilk ay haftada bir, 2-4 ay arasında iki haftada bir
- 4-6 ay arasında ayda bir lökosit ve trombosit sayıları izlenmelidir:
- Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ise doz azaltılmalı veya atlanmalı, daha düşük değerlerde ($<30.000/\text{mm}^3$) bulunursa ilaç kesilmelidir. Mutlak nötrofil sayısı $1000-1500/\text{mm}^3$ ise doz azaltılmalı veya atlanmalı, daha düşük değerlerde ($<1000/\text{mm}^3$) tedavi kesilmelidir.
- Yüksek ateşe bağlı konvülsiyon durumunda tedavi kesilir. Yüksek ateşle seyreden enfeksiyonlarda tedaviye ara verilir.
- Ciddi depresyonda tedaviye ara verilir veya kesilir.

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında strateji ne olmalıdır? (1)

- ALT 3 aylık periyodlar ile 1 yıl süre ile izlenmelidir. Sürekli normal bulunması halinde izlem aralığı 6-12 aya çıkartılmalıdır.

HBV-DNA negatif ve ALT yüksek ise ALT yüksekliğini yapabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.

ALT sınırda yüksek seyrediyorsa ya da HBV DNA > 20.000 IU/ml ise biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu orta/şiddetli inflamasyon ya da anlamlı fibroz var ise tedavi düşünülmelidir.

Tedaviye yanıtız ve relaps gösteren hastalarda strateji ne olmalıdır? (7)

Monoterapi uygulanmış hastalara 12 aylık tedavisiz izlem sonrasında kombine tedavi denenebilir.

HBV-DNA pozitif sirozlu hastalarda tedavi ne olmalıdır? (1)

Kompanse sirozlu hastalarda interferon alfa ya da kombine tedaviler yakın izlem ile uygulanabilir. Dekompanse sirozlularda karaciğer transplantasyonuna kadar lamivudin monoterapisi uygulanması önerilmektedir. Bu hastalar organ transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir.

HBeAg negatif KHB enfeksiyonlu hastalarda tedavi ne olmalıdır? (1)

Çocuklarda bu grup olgular çok az olduğu için yeterli veri yoktur. Bu hastalarda HBV DNA düzeyi 2.000-20.000 IU/ml durumlarında beklenmeden tedavi başlanabilir. HBeAg pozitif olgular gibi tedavi edilmelidir, ancak relapslar daha fazla görüldüğü için daha uzun süreli ve yüksek doz interferon alfa önerilmektedir.

Lamivudin direnci gelişen hastalarda strateji ne olmalıdır? (8)

Lamivudin monoterapisi alanlarda HBV-DNA pozitifliği ("breakthrough") görüldüğünde tedavi kesilebilir ya da LAM tedavisine devam edilebilir.

Hemodiyaliz hastalarında tedavi ne olmalıdır? (1)

Böbrek fonksiyonlarına göre ilaçların dozları modifiye edilerek interferon alfa monoterapisi veya kombine tedavi uygulanabilir.

İmmünsupresif hastalarda tedavi ne olmalıdır? (1)

amivudin tedavisi uygulanmalıdır. İmmünsupresif tedavi başlamadan mümkünse bir ay önce lamivudin tedavisi başlanmalı, bitiminden 6 ay sonrasına kadar devam edilmelidir. Bu hastalarda interferon alfa önerilmez.

ÇOCUKLARDA HEPATİT C İNFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

Kimler hepatit C enfeksiyonu için taranmalıdır? (9)

Aşağıda tanımlanmış olan risk faktörlerini taşıyan çocuklar anti-HCV testi için taranmalıdır:

- Hepatit C virusu (HCV) ile infekte annelerin çocukları

Vertikal geçişli olgularda spontan klirens ilk 18 ayda gelişebileceğinden dolayı HCV ile infekte anne çocukları 18 aydan sonra anti-HCV ve HCV RNA ile değerlendirilmelidir. Eğer erken tanımlanmak istenirse ilk sağlam çocuk muayenesi sırasında 1-2 aylık iken HCV-RNA bakılabilir.

- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (talasemi, hemofili v.b. hastalar)
- Hemodiyaliz hastaları
- Kemoterapi alan hastalar
- 1996 yılından önce kan transfüzyonu yapılanlar
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklar
- İntravenöz ilaç bağımlısı olan adölesanlar

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan testler nelerdir? (9)

Anti-HCV: Hepatit C enfeksiyonu düşünülen hastalarda tarama testi olarak kullanılır.

HCV-RNA: Anti-HCV testi pozitif olan hastalarda bakılır. Açıklanamayan karaciğer hastalığı olan ve immün yetmezlikli hastalarda, akut hepatit C (AHC) enfeksiyonu düşünülen hastalarda anti-HCV negatif olsa da bakılır.

Viral genotip: Hepatit C enfeksiyonu saptanan hastaların tümünde tedaviye cevabın öngörüsü ve tedavi süresi ve dozunu ayarlamak için gereklidir.

Karaciğer biyopsisi: her ne kadar karaciğer histolojisindeki hasar derecesi ve ALT düzeyi dikkate alınmaksızın tüm çocuk hastalara tedavi önerilse de bu konudaki geniş çaplı çalışmalar sonuçlanıncaya kadar tedavi öncesi her hastaya başlangıçta biyopsi yapılmalıdır.

KHC enfeksiyonunda tedavinin amaçları nelerdir? (9)

- HCV-RNA'yı negatifleştirmek
- Serum ALT düzeyini normalleştirmek
- Karaciğerdeki inflamasyonu azaltmak
- Fibroz ve dolayısıyla siroz gelişmesine engel olmak
- Hepatosellüler kanser gelişmesini engellemek

KHC enfeksiyonunda tedaviye iyi yanıt kriterleri nelerdir? (10)

- Genotip 1 dışındaki olgular
- Viral yükün düşük olması
- Portal fibrozun olmaması veya minimal olması
- Kız çocuk olması
- Şişman olmaması

Kimler tedavi edilmelidir ? (9)

- HCV-RNA pozitif üç yaş üstündeki tüm çocuklar tedavi için adaydır.
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit saptanan hastalara eğer kontrendikasyon yoksa tedavi önerilmelidir.

Kimler tedavi edilmemelidir? (9)

- Dekompanse siroz
- Karaciğer dışı solid organ transplantasyonu (böbrek, kalp ve akciğer) yapılmış çocuklar
- Otoimmün hepatit (hasta temelinde değerlendirilmelidir) ve diğer otoimmün hastalıklar
- Tedavi ile kontrol altına alınamayan depresyonlu hastalar
- Tedavi edilmemiş hipertiroidi hastaları
- Tedavide kullanılan ilaçların kontrendike olduğu çocuklar

İnterferon alfa: Ağır depresyon, nöropsikiyatrik sendromlar, ilaç veya alkol alışkanlığı, iyi tedavi edilmemiş otoimmün hastalıklar, kemik iliği yetersizliği.

Ribavirin: Ağır anemi, böbrek yetersizliği, serebrovasküler hastalıklar.

KHC enfeksiyonlu çocuklara hangi tedaviler uygulanmalıdır? (9)

Kontrendikasyon yoksa interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu uygulanmalıdır. İnterferon alfa 2a/2b: 3-5 MU/m², subkutan, haftada üç kez ve ribavirin: 15 mg/kg, peroral, her gün verilir. Genotip 1 ile infekte hastalarda onikinci haftada viral yanıt

yoksa (HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmik düşüş olmamışsa) tedavi kesilir. Yanıt varsa tedaviye 48 hafta devam edilir. Genotip 2 veya 3 ile olan enfeksiyonlarda 24 haftalık kombine tedavi yeterlidir.

Kriyoglobulinemi, glomerülonefrit gibi HCV'nin karaciğer dışı belirtileri interferon alfa tedavisine yanıt verebilir. Bu durumda HCV-RNA pozitifliği devam etse bile tedavi sürdürülebilir.

Karaciğer hastası olan her çocuk hastaya serolojisine bakılarak gerekiyorsa hepatit A ve B aşısı uygulanmalıdır.

Sirozlu hastalar tedavi edilmeli mi? (11)

Sarılık, asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati gibi dekompanseasyon belirtileri yoksa tedavi önerilir, ancak bu hastalarda interferon alfa veya kombinasyon tedavisinin sağkalım oranını arttırdığı gösterilememiştir.

“Human immunodeficiency virus” (HIV) ile koinfekte hastalar tedavi edilmeli mi ? (9)

Anti-HIV pozitif kişilerde hepatit C enfeksiyonu daha ciddi seyirli olup hızla ilerleyip son dönem karaciğer hastalığına ve ölüme yol açabilir. Bu nedenle HIV ile koinfekte hastalara erken dönemde ve hafif seyirli KCH'de bile kontrendikasyon yoksa tedavi uygulanmalıdır.

ALT değerleri normal hastalar tedavi edilmeli mi ? (9)

ALT normal hastaların yarısında yıllar içinde fibrozis gelişir. ALT normal hastalarda kombine tedavi ile elde edilen kalıcı virolojik yanıt ALT yüksek olgulardan farklı bulunmamıştır. Özellikle karaciğer biyopsisinde fibrozis varsa tedavi başlanmalıdır.

Kronik böbrek hastaları ve hemodiyaliz uygulanan çocuklarda tedavi nasıl olmalıdır?

Ribavirin hemolitik anemiye neden olduğu için bu hastalarda kontrendikedir. İnterferon alfa monoterapisi uygulanır.

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda KCH enfeksiyonu tedavi edilmeli mi?

Tedavi kalp, akciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyona neden olabileceği için kontrendikedir. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda dikkatli izlem ile interferon alfa ve ribavirin kombine tedavisi uygulanabilir.

AHC enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir? (9)

AHC tanısı almış hastalarda üç aylık izlem sonunda düzelme olmaz ise interferon alfa monoterapisi uygulanabilir. Ribavirin tedavisine gerek yoktur. Tedavi 24 hafta sürmelidir.

Tedaviye yanıtız veya tedavi sonu relaps gelişen hastalara ne yapılmalıdır? (9)

- Monoterapi almış ve relaps olmuş hastalara kombine tedavi 48 hafta süre ile uygulanır.
- Klasik interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu almış, yanıt vermemiş veya relaps olmuş hastalarda onay çıktığı takdirde pegile interferon alfa içeren kombinasyonlar kullanılmalıdır.

Kronik viral hepatit ile birlikte karaciğer yağlanması ve/veya obezite olan hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

KHC'de karaciğer yağlanması sıktır ve bizzat KHC'nin sonucu olabilir. Burada antiviral tedavi ile yağlanma da gerileyebilir. Karaciğer yağlanması obezite sonucu ise tedavide başarı şansı azalmaktadır.

ÇOCUKLARDA ÖZEL HASTA GRUPLARINDA VE KOMBİNE HEPATİTLERDE TEDAVİ

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır? (1)

Hepatit B'ye duyarlı olan hastalara 0, 1, 6 veya 0, 1, 2, 12. şemaları 40 microgram (çift doz) intramusküler hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Antikor yanıtı gelişmeyenlere ikinci bir kür aşısı uygulanır. Antikor yanıtı gelişenler 12 aylık periyotlarla antikor düzeyi açısından izlenmesi gereklidir. Antikorları negatifleşenlere bir doz pekiştirme dozu yapılmalıdır.

Diyaliz tedavisi gören kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Doz ayarlaması yapılarak lamivudin veya interferon alfa tedavileri seçenekler arasındadır. Tedavi süresi henüz belirlenmemiştir. Lamivudin kullanıldığında sürekli tedavi söz konusu olabilir. Eğer interferon alfa tercih edilmişse dozu 4.5-6 MU, haftada üç kez ve tedavi süresi 48 hafta olmalıdır.

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Tek seçenek lamivudindir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

Lamivudin ve hepatit B hiperimmün globulini kombine kullanılmalıdır. Donör anti-HBc pozitif olduğunda alıcı KHB nedeniyle transplante olmamış olsa dahi lamivudin profilaksisi gerekir.

Transplantasyon dışı immünsupresif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

Uzun süreli immünsupresif tedavi alacak olan hastada, HBV-DNA PCR ile negatif olsa da profilaktik lamivudin tedavisi endikedir. Süre konusu netleşmemiştir, ancak kemoterapi ya da başka bir immünsupresif tedaviye başlanırken lamivudin tedavisine başlanmalı, tedavi kesildikten sonra 6 ay sürdürülmelidir.

Hepatit B ve C (+ D) birlikteliğinde tedavi nasıl olmalıdır? (1)

Bu hastalarda replikatif fazda olan virusa yönelik tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sonuçları tekil enfeksiyondakinden farklı değildir.

Kronik hepatit D enfeksiyonlu olgularda tedavi ne olmalıdır?

Çocuklarda yeterli veri yoktur.

Kaynaklar

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507-39. **(E)**
2. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschenes M. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl C:5C-24C. **(E)**
3. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14(3):147-52. **(E)**
4. Heller S, Valencia-Mayoral P. Treatment of viral hepatitis in children. *Arch Med Res* 2007;38(6):702-10. **(E)**
5. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(3):160-7. **(E)**
6. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S56-60. **(E)**
7. Pardo M, Bartolome J, Carreno V. Current therapy of chronic hepatitis B. *Arch Med Res* 2007;38(6):661-77. **(A)**
8. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):943-9. **(F)**
9. 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(4):1147-71. **(E)**
10. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42(5):1010-8. **(A)**
11. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(2):209-16. **(A)**

2008 SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ İÇİN ÖNERİLER

Kronik Hepatit tedavisi

Kronik hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlar çocuk veya erişkin gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir.

Kronik Hepatit B

a.Kronik hepatit B tedavi endikasyonları:

1. HBeAg (+) KHB

- HBV DNA \geq 20 000 IU/ml (100 000 kopya/ml) ve ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek olan hastalardan karaciğer biyopsisinde HAI \geq 4 veya fibroz \geq 1 bulunanlar.
- HBV DNA \geq 20 000 IU/ml (100 000 kopya/ml) olup, ALT normalin üzerinde ancak üst sınırının 2 katından daha az artmış olanlardan karaciğer biyopsisinde HAI \geq 9 veya fibroz \geq 2 bulunanlar.

2. HBeAg (-) KHB

- HBV DNA \geq 2000 IU/ml (10 000 kopya/ml) ve ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek olan hastalardan karaciğer biyopsisinde HAI \geq 4 veya fibroz \geq 1 bulunanlar.
- HBV DNA \geq 2000 IU/ml (10 000 kopya/ml) olup, ALT normalin üzerinde ancak üst sınırının 2 katından daha az artmış olanlardan karaciğer biyopsisinde HAI \geq 9 veya fibroz \geq 2 veya daha fazla bulunanlar.

b.Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süreleri

Hepatit B tedavisi için ruhsatlandırılmış olan ilaçlar aşağıda belirlenen süre ve dozlarda kullanılır.

HBeAg(+) KHB

İnterferon alfa: 16 hafta süreyle (haftada en çok 30 MU kullanılabilir)

Pegile interferon alfa: 48 hafta

Lamivudin, Adefovir, Entekavir: HBeAg serokonversiyonundan sonra en az 6 ay daha kullanılır.

HBeAg(-) KHB

İnterferon alfa veya Pegile interferon alfa: 48 hafta

Lamivudin, Adefovir, Entekavir: HBsAg kaybolana kadar kullanılabilir.

c.Karaciğer sirozunda tedavi

HBV DNA 2000 IU/ml (10 000 kopya/ml) veya üzerinde olanlarda ALT seviyesine bakılmaksızın; 2000 IU altında ancak saptanabilir HBV DNA düzeyine sahip olan hastalarda ise ALT normalden yüksek olduğunda tedavi verilebilir. Tedavi süreleri kronik hepatitlerde olduğu gibidir.

d. İmmünesupresif ve kemoterapi kullanmak zorunda olan kronik hepatit B hastaları

İmmunosupresif tedavi veya kemoterapi alan inaktif HBsAg taşıyıcılarında tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca lamivudin profilaksisi yapılır. Aynı durumdaki kronik hepatit B hastalarında tedavi süreleri kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir. Bu hastaların tedavilerine başlanmasında karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz.

e. Genel prensipler

1. Kompanse evredeki karaciğer hastalarından biyopsi için kontrendikasyon bulunanlarda ve dekompanse sirozda tedavi için biyopsi koşulu aranmaz. Biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir.
2. Hastalar kullanmakta oldukları oral antivirallere cevaplı oldukları sürece başka bir ilaca geçilemez. Yanıtsızlık, direnç gelişmesi veya ilaca ait bilinen veya tanımlanmamış bir komplikasyon gelişmesi durumunda gerekçeleri ilaç kullanım raporu ile belirlenmek koşuluyla başka bir ilacın kullanılması mümkündür.
3. Antivirallere direnç gelişmesi durumunda uygun iki antiviral birlikte kullanılabilir. Lamivudin direncinde Adefovir eklenir, bu durumda iki ilacın birlikte kullanımında süre kısıtlaması yoktur.
4. Antiviral tedavi almakta olan hastaların raporlarının yenilenmesinde HBV DNA ve ALT yüksekliği bulunması koşulu aranmaz. Bu koşulların ilk rapor tarihinde karşılanmış olması yeterli görülür ve bu durum yenileme raporunda belirtilir. Yenileme raporlarında ilk raporun tarih ve sayısı ile kaçınıcı defa yenilendiği açık olarak yazılır.
5. Halen tedavi görmekte olan hastaların ilaç kullanım raporları bu talimatın hükümlerine aykırı olsa bile rapor bitim tarihine kadar geçerliliğini korumaya devam eder.
6. Oral antiviral kullanımı için verilen raporlarının geçerlilik süresi 2 yıldır.

Kronik Hepatit D (=Delta)

Hepatit-D'de 6 aydan fazla süredir ALT düzeyi normalin üst sınırından en az 2 kat fazla veya biyopsi ile HAI ≥ 4 veya fibroz skoru ≥ 1 olan hastalar konvansiyonel interferonlar (haftada en fazla 30 mU olacak şekilde) veya pegile interferonlar ile tedavi edilir. Birinci yılın sonunda yanıt görülen hastalarda tedavi 2. yıl sonuna kadar uzatılabilir. HBV DNA $>10\ 000$ kopya/ml bulunan vakalarda tedaviye antiviral ilaçlardan biri eklenebilir. Bu durumda eklenen antiviral ilacın kullanım süresinde hepatit B hastaları için belirlenen koşullar geçerlidir.

Hepatit C

a.Akut Hepatit C'de tedavi

Akut hepatit C olduğu kanıtlanan olgulardan 12. haftada HCV RNA (kalitatif) pozitifliği devam edenlerde 24 hafta süreyle, Kronik C hepatitinde kullanıldığı dozlarda interferon alfa/pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez. Akut C hepatiti tedavisi için karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz.

b.Kronik Hepatit C'de tedavi endikasyonları

1. Anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif, 40 yaşın altındaki hastalar ALT yüksekliği ve biyopsi koşulu aranmaksızın tedavi edilebilir. Bu gurubun dışında kalan hastalardan ALT ne olursa olsun HAI ≥ 4 veya fibroz skoru ≥ 1 olanlarda tedavi başlanılabilir.
2. Kronik hepatit C tedavisinde interferon/pegile interferon + Ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına interferon/pegile interferon kullanılabilir. Tek başına ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.
3. Hepatit C ye bağlı ekstrahepatik klinik sorunların tedavisinde ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsi koşulu aranmayacaktır.

c.Kronik Hepatit C'de tedavi süresi

1. Tedavi süresi Genotip 1 ve 4 için 48 haftadır. Tedavi başladıktan sonra 12. hafta sonunda HCV RNA düzeylerin 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir. Yukarıdaki koşulları taşıdığı için tedavisine devam edilen hastalarda 16 ve 28. haftadan sonra yazılacak reçetelere HCV RNA analiz raporunun fotokopisi eklenir. Ribavirin 18 yaş ve üzerindeki hastalarda 75 kg'ın üzerinde en fazla 1200 mg/gün, 75 kg'ın altında iseler en fazla 1000 mg/gün, 18 yaşından küçük olan hastalarda ise 15 mg/kg/gün dozda reçete edildiğinde bedeli ödenir.
2. Genotip 2 ve 3 hastalarda ribavirin dozu en fazla 800 mg olacak şekilde verilir. Gerek interferonun gerekse ribavirinin tedavi süresi 24 haftadır. Genotip 2 ve 3 hastalarında 12 hafta sonundaki HCV RNA koşulu aranmaz.
3. Yukarıda belirtilen tüm şartlardaki kullanımlarında; pegile interferon alfa 2a en fazla 180 mikrogram/hafta; pegile interferon alfa 2b en fazla 1,5 mikrogram/kilogram/hafta dozunda reçete edildiğinde bedeli ödenir.
4. Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12. Haftadan önce son verilmiş olan hastalar tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabii olarak yeniden tedaviye alınabilirler.

d.Genel prensipler ve özel koşullar

1. Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda tedavi için karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz. Biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir.
2. Klasik interferon tedavisine cevap vermeyen ve/veya nüks eden hastalarda pegile interferonlar kullanılabilir. Pegile interferona yanıt vermemiş / nüks etmiş hastalarda 2. bir interferon tedavisi yapılamaz.
3. Hepatit C ye bağlı karaciğer sirozu nedeni ile karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda interferon ve ribavirin tedavisinin süresi 2 yıldır. Bu hastalarda 12. ve 24. hafta HCV RNA tayini ve karaciğer biyopsisi koşulları aranmaksızın tedavi sürdürülebilir.
4. Tedavi için kabul edilen doz ve süreyi aşmamak şartıyla interferon ve ribavirin birlikte veya ayrı ayrı reçetelenebilir.

5. Böbrek nakli adayı olan hastalar ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu olmaksızın tedavi edilebilir. Böbrek transplantasyon adayı olmayan kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastaları hepatit C tedavisinin koşullarına uygun olmaları durumunda tedavi edilebilir. Hemodiyaliz hastalarında standart interferonlar haftada 3 defa 3 MU dozunda kullanılır. Pegile interferon tercih edilmesi durumunda bunun gerekçesi raporda açık olarak belirtilir. Hemodiyaliz hastalarında ribavirin kullanılamaz.

EK MADDELER

1. İlaç kullanım raporlarında hastalığın temel laboratuvar bulguları açık olarak yazılacaktır.
2. Raporlarda hastanın durumunun sağlık uygulama talimatının hangi maddesinin veya maddelerinin koşullarını taşıdığı yazılacaktır. Hastanın durumu bu talimattaki özel hükümler içerisinde ise raporda açık olarak belirtilecektir.
3. Rapor için temel oluşturan laboratuvar bulgular yetkili makamların talebi durumunda sunulmak üzere muhafaza edilecektir.
4. Histopatolojik değerlendirme ekteki (Ek-1) prensiplere uygun olarak yapılacaktır.
5. Raporlarda tanı bölümü aşağıdaki örneklere uygun olarak tanzim edilecektir (Ek-2,3,4).

Ek-1: Histopatolojik incelemede prensipler

Patoloğlardan alınacak bilgi doğrultusunda ek açıklama olarak gönderilecektir.

Ek-2: Hepatit B için ilaç kullanım raporu

Tanı		ICD-10 kodu	B18.1
HBsAg	ALT		
HBeAg	HAI		
HBV DNA	Fibroz		
Bu rapor bütçe uygulama talimatının ???? maddesinin/maddelerinin gerektirdiği koşulları taşımaktadır			

Ek-3: Hepatit C için ilaç kullanım raporu (Yaş < 40)

Tanı	Kronik hepatit C /Hastanın yaşı:	ICD-10 kodu	B18.2
Anti HCV	HCV RNA		
Genotip			
Bu rapor bütçe uygulama talimatının XXX maddesinin/maddelerinin gerektirdiği koşulları taşımaktadır			

12.hafta HCV RNA		
24.hafta HCV RNA		

12. ve 24.hafta HCV RNA düzeyleri yazılıp imza, kaşe ve mühür ile onaylanacaktır

Hepatit C için ilaç kullanım raporu (Yaş > 40)

Tanı	Kronik hepatit C /Hastanın yaşı:	ICD-10 kodu	B18.2
Anti HCV		HAI	
HCV RNA		Fibroz	
Genotip			
Bu rapor bütçe uygulama talimatının XXX maddesinin/maddelerinin gerektirdiği koşulları taşımaktadır			

12.hafta HCV RNA		
24.hafta HCV RNA		

12. ve 24.hafta HCV RNA düzeyleri yazılıp imza, kaşe ve mühür ile onaylanacaktır

Akut hepatit C için ilaç kullanım raporu

Tanı		ICD-10 kodu	B17.1
Anti HCV		HCV RNA	
Bu rapor bütçe uygulama talimatının XXX maddesinin/maddelerinin gerektirdiği koşulları taşımaktadır			

Ek-4: Hepatit D (Delta) ilaç kullanım raporu

Tanı		ICD-10 kodu	B18.1
HBsAg		Anti Delta	
HBeAg		HAI	
HBV DNA		Fibroz	
*Birinci yıl sonu yanıtı			
Bu rapor bütçe uygulama talimatının XXX maddesinin/maddelerinin gerektirdiği koşulları taşımaktadır			

Birinci yıl sonu yanıt alınması durumunda bu bilgi rapora eklenir, imza ve kaşe ile onaylanır. Bu hastaların raporu 2. yıl sonuna kadar geçerliliğini korur.