

III. VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

10 ARALIK 2011

III. VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

10 ARALIK 2011 – ANKARA

Moderatorler*

Ulus Akarca, İsmail Balık, Necati Örmeci, Fehmi Tabak

Katılımcılar*

Ayhan Akbulut Hasan Salih Zeki Aksu Murat Aladağ Mustafa Altındış Hürrem Bodur M.Kemal Çelen Bülent Değertekin Tuna Demirdal Abdulkadir Dökmeci Hakan Erdem	Levent Erdem Cafer Eroğlu Rahmet Güner Kenan Hızal Ramazan İdilman İftihar Köksal Hakan Leblebicioğlu Reşat Özaras Nail Özgüneş	Hasan Özkan Neşe Saltoğlu M. Cemil Savaş Abdullah Sonsuz Halis Şimşek Selma Tosun Gaye Usluer Yücel Üstündağ Tansu Yamazhan
--	---	---

*Soyadına göre alfabetik sıralama yapılmıştır.

ÖNSÖZ

Kronik viral hepatitlerin tanısı ve tedavisi, her geçen gün yeni gelişmeler doğrultusunda daha karmaşık bir hale gelmektedir. Derneğimiz bugüne kadar iki kez “Viral hepatit tanı ve tedavi rehberi”, bir kez de “Kronik hepatit B güncellemesi” yaparak ülkemize özgü bilimsel rehberler hazırlamıştır. Birinci rehber 17-19 Eylül 2004, ikinci rehber 10 Kasım 2007, “Kronik hepatit B güncellemesi ise 10 Kasım 2008 tarihinde oluşturulmuştur. Geçen zaman içinde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan antivirallerin etkinlikleri, direnç ve yan etki profilleri, kronik hepatit C tedavisinde kalıcı viral yanıtı daha da artıran ajanların kullanım onayı almaları rehberimizi yeniden güncelleştirmemizi zorunlu hale getirmiştir. Sonuç olarak III.Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Enfeksiyon Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Mikrobiyoloji uzmanlarının katılımı ile 10 Aralık 2011 tarihinde gerçekleştirildi. Elinizdeki rehber çalışmaya katılanların dışında, konuyla ilgili herkesin görüşüne, katkısına ve eleştirisine açık bir yapılanma içinde olma düşüncemiz doğrultusunda, derneğimizin web sitesinde de (www.vhds.org) yer alacaktır. Yazışma adresi ve/veya elektronik posta ile bildirilecek görüş, katkı ve eleştiriler çerçevesinde bu rehber kitapçık, bilimsel içerik ve format olarak yeniden düzenlenebilecektir.

Sonuç olarak, bu rehberin Türk tıbbına yararlı olmasını diler ve bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen herkese en içten şükranlarımızı sunarız.

VHSD Yönetim Kurulu

İÇİNDEKİLER

A-KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

B- KRONİK HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

C- HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

D- PROBLEM OLGULARDA KRONİK HEPATİT TEDAVİSİ

A-KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TANI VE TEDAVİ

Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?

- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel eşi 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 kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler (1,2).

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, ALP, 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.

Karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.

Koenfeksiyon olasılığı nedeniyle anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV çalışılmalıdır.

Hepatit A bulaşıklığının belirlenmesi için Anti-HAV IgG araştırılmalıdır.

Üst batın ultrasonografisi yapılmalıdır (1,3).

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 (4).

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (4).

Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır.

Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır.

İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır.

Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (4,5).

Ağır akut B hepatitinde (T.bilirubin >10 mg/dl + INR>1.9) nükleozid analoglarının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

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 (4).

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 (6-8).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır?

İnaktif HBsAg taşıyıcıları (1)

Tanım:

1. HBsAg+ > 6 ay
2. HBeAg-, anti-HBe+
3. Serum HBV DNA < 2.000 IU/ml
4. Normal ALT/AST
5. HDV'nin negatif olması
6. İleri karaciğer hastalığı delillerinin olmaması (albumin, protrombin zamanı ve trombosit sayısının normal olması, gerek olmamakla beraber eğer yapılırsa karaciğer histolojisinin normal veya normale yakın olması)

İzlem:

Türkiye’de yaşayanlarda ALT normal değeri ile geniş çaplı çalışma sonuçları elde edilene kadar, ALT düzeyi için sınır değer olarak, çalışan yöntemin referans aralıklarının kullanılması önerilir.

Kronik hepatit B’de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı koyulmamalıdır. Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (1,3,9,10).

Hepatosellüler kanser (HSK) için 6 ayda bir kez US ve AFP kontrolü ile izlem yapılmalıdır (1,9,10).

Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır (1,9,10).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

1-Siroz olmayan hastalarda kime tedavi verilmeli

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
 - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar
 - b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI;Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir (1,3,11,12).

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (1).

2- Siroz olan hastalarda tedavi

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA’sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (1,11,12).

Kronik hepatit B’de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?

Kronik hepatit B’de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (Tablo 1) (1,13).

Tablo 1. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA’nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg’nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıtıdır.
Kahcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıtıdır.

KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları, tedaviye cevabı belirleyen faktörler ve tedavi süresi ne olmalıdır?

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Tablo 2) (13, 14). Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile % 25, % 40-44, % 21, % 67, % 60 ve % 76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile % 27 vakada sağlanabilirken bu oran oral antiviral kullananlarda % 16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile % 3 oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda % 1, adefovir ve telbuvidin kullananlarda % 0, entekavir kullananlarda % 2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda % 3,2 oranında bildirilmiştir. (Tablo 3) (15).

Tablo 2. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

Tablo 3. Kronik HBV Enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği.

	HBeAg (-) Naif Kronik HBV Hastalarında Tedavi Cevap						
	Plasebo/ Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	PegIFN 180mcg/hft 48 hafta	Lamivud 100 mg/gün 48 hafta	Adefovir 10 mg/gün 48hafta	Telbivudin 600 mg/gün 52 hafta	Entekav 0,5mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300 mg/gün 48 hafta
HBV DNA Kaybı	%017	%25	%4044	%21	%60	%67	%76
HBeAg Kaybı	%612	%30	%1732	%24	%26	%22	-
HBeAg Serokonve	%46	%27	%1621	%12	%22	%21	%21
HBsAg Kaybı	%01	%3	%1	%0	%0	%2	%3,2
ALT de Normalleşme	%724	%39	%4475	%48	%77	%68	%68
Histolojik Düzelleme	-	%38	%4956	%53	%65	%72	%74
	HBeAg (-) Naif Kronik HBV Hastalarında Tedavi Cevap						
	Plasebo/ Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	PegIFN 180mcg/hft 48 hafta	Lamivud 100 mg/gün 48 hafta	Adefovir 10 mg/gün 48hafta	Telbivudin 600 mg/gün 52 hafta	Entekav 0,5mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300 mg/gün 48 hafta
HBV DNA Kaybı	%020	%63	%6073	%51	%88	%90	%93
ALT de Normalleşme	%109	%33	%6079	%72	%74	%78	%76
Histolojik Düzelleme	%33	%48	%6066	%64	%62	%70	%72

HBeAg (-) naif hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa ile % 63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap % 51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar

histolojik düzelme (HİA indeksinde ≥ 2 puan azalma ve veya fibrozisde ilerleme olmaması) sağlayabilmektedir. 1 yıllık tedavi ile histolojide düzelme oranları HBeAg (+) hastalarda % 38-74 arasında olurken, HBeAg (-) hastalarda histolojik iyileşme % 48-72 vakada sağlanabilmektedir. Pegile interferonlar ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonrada HBeAg serokonversiyonu (2. yılda % 28-32, 3. yılda % 35) ve HBsAg kaybı görülebilmektedir Oral antivirallerin tedavi süresi uzadıkça virolojik cevap, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı daha fazla gözükmektedir.

Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi HBeAg statüsü ve virusun genotipi tedavi başarısında ve seçilecek ilacın ne olması gerektiğinde son derece önemlidir. Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), bazal HBV DNA' sını düşük düzeyde (<7 log IU/ml), genotip A ve B ile enfekte olanlar, histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar (metavire göre en az A2) ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda pegile interferon tedavisi başarı oranının genotip A da en yüksek genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (HBeAg serokonversiyonu sırasıyla % 46, %24 ve HBsAg kaybı sırasıyla % 13, % 2). (16,17). İnterferon tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir.

Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabı belirleyen faktörlerdir. Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan ve özellikle ilk 24 haftada iyi bir virolojik supresyon sağlanan hastalarda tedavinin ilerleyen yıllarında ilaç direncinin daha az oranda olduğu bildirilmiştir. Yuen ve ark. lamivudin tedavisinin 4. haftasında HBV DNA düzeyleri <4 log kopya/ml olan vakalarda 5. yıl sonunda tedaviye cevap oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5. Yılda % 100 cevaba karşılık % 16,2 cevap). (18). Yine benzer bir çalışmada lamivudin tedavisi alan ve 24. haftada HBV DNA düzeyi 3 log kopya/ml' nin altına inen hastaların tedavinin 3. yılında ilaca direnç oranı 24. haftada 3 logun altına düşmeyenlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla %13, % 63). Benzer sonuçlar adefovir ve telbivudin için de bildirilmiştir.

Pegile interferonların kullanımı

Genotip D' de pegile interferon yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük olduğu akıld tutularak seçilmiş vakalarda pegile interferonlar tedavide kullanılabilir. HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT' si yüksek olan (ALT $>2 \times \text{XNÜS}$) hastalarda peginterferonların etkisi daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan hastalara peginterferonlar verilmemelidir (17).

Oral antivirallerin kullanımı

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.

Viral yükü düşük (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml) olan hastalarda herhangi bir oral antiviralle tedaviye başlanabilir. Tenofovir ve entekavirin direnç ve antiviral etkinlik yönünden daha avantajlı oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24'üncü haftasında HBV DNA > 50 IU/ml olanlarda tenofovir veya entekavire geçilebilir. Entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur.

Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır (13).

Lamivudin ve telbivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır (1).

Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın izleme verilebilir. Hepatitik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir (11,13). Pegile interferonlar kontrendikedir (19-21).

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

Pegile interferon alfa alan hastalar (1,11):

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 (1,11):

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 ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. 3. aydan sonra 3-6 aya ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi nasıl olmalıdır?

Direnç ile ilgili tanımlar Tablo 4'de verilmiştir (1,14,22,23). Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (14).

Tablo 4. Direnç tanımları.

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik direnç	Nükloez(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

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

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir (1,22,23):

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

Antiviral direnç gelişmesine mani olmak için neler yapılmalıdır:

1. Gereksiz tedavilerden kaçınmalı
 - a. İmmun tolerans özelliği gösteren hastalara tedavi verme
 - b. İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi verme
 - c. HBeAg(+), ALT>5xNÜS hastalara spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali nedeniyle tedavi verme, en az 3-6 ay izle (Hiperbilirubinemi varsa dekompanseasyon ihtimaline karşı hemen tedavi başlanabilir).
2. Ardışık antiviral uygulamasından kaçınmalı
3. Hastaların tedavi uyumu artırılmalı
4. Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli
5. Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlamalı
6. Direnç için genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli (24,25)

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

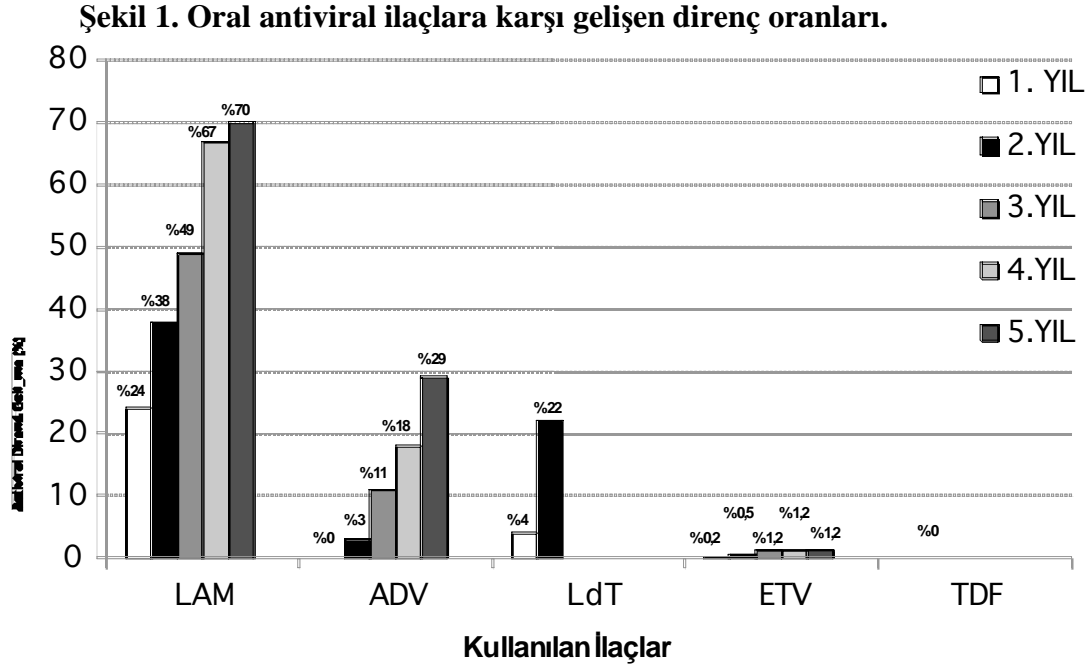
Öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır (1,13,23).

Yeni bir ajan başlanmadan önce her hastaya uyumsuzluk ile dirençli virüslerin ayırt edilmesi için antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır (1,23).

Tedavi değişikliği gecikmeden yapılmalıdır (26).

Oral antiviral başlanan hastalarda tedavi süresi uzadıkça direnç olasılığı artmaktadır. Antiviral direnç; lamivudin kullananlarda 5. yılda % 70, adefovir alanlarda % 29 oranında görülürken 2 yıllık telbivudin kullanımı sonrası %22 vakada ilaca direnç

gelişmektedir. Dört yıllık entekavir tedavisi sonrası direnç oranı %1,2 iken günümüzde tenofovire karşı direnç bildirilmemiştir (Şekil 1). (13,15).



Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. Lamivudin ile entekavir ve telbivudin arasında çapraz direnç vardır. A181T/V mutasyonu bir adefovir direnç mutasyonu olmasına rağmen bu mutasyonun lamivudine cevabı da azalttığı invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bir adefovir direnç mutasyonu olan N236T'nin tenofovir alan hastalarda viral baskılanmada yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir (27).

Bu nedenlerden dolayı antiviral direnç saptanan olgularda tedavinin devamında çapraz direnç tablosuna mutlaka bakılmalı (Tablo 5) ve çapraz direnç göstermeyen farklı bir nükleoz(t)id analoguna geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilmektedir (Tablo 6) (1,11,13,14,28,29).

Tablo 5. Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç.

	M204I	L180M + M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ±I169T ±V173L ±M260V	L180M + M204 V/I ±T184G ±S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S

Tablo 6. Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı*

Direnç	Yaklaşım
Lamivudin	Tenofovire geçilir veya eklenir
Adefovir (lamivudin naiv)	Entekavire geçilir Lamivudin eklenir
Adefovir (lamivudine dirençli)	Tenofovir veya Tenofovir+lamivudine geçilir Tenofovir veya tenofovir+entekavire geçilir*
Entekavir	Tenofovire geçilir veya eklenir

*Genel bilgilerden direnç konusuna bakınız

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

Uygulanan tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılan ilaca direnç saptanmamışsa öncelikle tedavi uyumu araştırılmalıdır, uyum sorunu yoksa direnç araştırılmalı ve gerekirse başka bir ilaca geçilmelidir (1,14).

Direnç gelişmeksizin konvansiyonel interferon, pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovirin herhangi bir nedenle kesilmesi söz konusu olan olgularda tedavi ne olmalıdır?

Hasta yeniden değerlendirilir; aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir ilaçla tekrar tedavi başlanabilir (30).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir?

Naiv hastalarda pegile interferon alfa + lamivudin tedavisinin kronik hepatit B de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Düşük etkili antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (31). Ancak tenofovir ve entekavir gibi güçlü ilaçların kombinasyonlarının monoterapiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Kombinasyon tedavilerinin kullanımı, hastaların önceden kullandığı ilaçlar, direnç profili, hasta özellikleri ve maliyet göz önüne alınarak hasta temelinde değerlendirilmelidir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet-etkin midir?

Kronik hepatit B, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gibi yüksek morbidite ve mortaliteli komplikasyonlar ile sonlanabileceğinden, KHB tedavisi maliyet-etkindir (32-34).

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

Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir.

İlk seçenek entekavir veya lamivudin olabilir.

Lamivudine dirençli olgularda optimal tedavi ile ilgili yeterince 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.

Renal yetersizliği olanlarda adefovir, tenofovir dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (13,35-37).

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Renal transplantasyonlu hastaların HBsAg'si pozitif ise tedavi başlanmalıdır. Lamivudin veya tercihan entekavir veya tenofovir ilk tercih olabilir. Adefovir ve tenofovirin potansiyel nefrotoksitesisi göz önünde tutulmalıdır.

Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sadece antiHBc + olan hastalar altı ayda bir ALT ve HBV-DNA düzeyi ile takip edilir.

Renal transplantasyon yapılmış uzun süre olmuş ve o zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi 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 tenofovire geçilebilir veya eklenebilir.

Pegile interferon alfa böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır (36-39).

Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Dekompanze siroz hastalarındaki yaklaşım benimsenir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

Nükleoz(t)id 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 (40-44). HBIG ile anti-HBs düzeyinin 100 IU/ml olması hedeflenir, ancak HBIG + antiviral kombinasyonlarında mutlaka bu düzeyde ulaşılmasının gerekip gerekmediği bilinmemektedir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Tedavi seçiminde hastanın daha önce almış olduğu profilaktik tedavi ve HBV mutantlarının varlığı belirleyicidir.

Daha önceden tedavi almamış olan hastalarda herhangi bir nükleoz(t)id analogu ilk seçenek olabilir.

Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır (45-49).

Alıcının HBsAg negatif, vericinin anti-HBc pozitif olduğu durumlarda lamivudin profilaksisi uygulanmalıdır.

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

İnaktif taşıyıcı hastalara immünesupresyondan önce antiviral tedavi başlanmalıdır. İmmün supresyon süresi 1 yıldan kısa ise lamivudin kullanılabilir. Daha uzun immün supresyonlarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. İmmünesupresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.

HBV DNA > 2000 IU/ml olan hastalarda biyopsi şartı aranmaksızın tercihan tenofovir veya entekavir başlanmalıdır.

İzole antiHBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), AntiHBc (+)] HBV DNA ile takip edilmelidir. HBV DNA + olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır.

Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır (13,50,51).

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

Bu hastalarda replikatif fazda olan virüse yönelik tedavi uygulanmalıdır (1,11).

HIV enfeksiyonu ile koenfekte hastalarda ne yapılmalıdır?

Antiretroviral tedavi öncesi HBV göstergelerine mutlaka bakılmalı, HBsAg pozitiflerde ise HBV-DNA kantitasyonu yapılmalıdır. Emtristabin, lamivudin ve tenofovir hem HIV hem de HBV karşı etkili olduğu için, rejimlerde bulunan ilaçlardan olmalıdır. Bu nedenle ART, nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olarak Tenofovir+Emtrisitabin veya Tenofovir+Lamivudin kombinasyonlarından biri tercih edilmelidir. Eğer Tenofovir kullanılmıyacaksa, ART rejimine entekavir eklenebilir. Pegile interferon monoterapisi, veya adefovirin, lamivudin veya emtristabin veya telbivudinle kombinasyonu, diğer tedavi seçenekleridir. Entekavirin, tek başına anti HIV aktivitesi düşük, ART rejimine eklenerek kullanılması önemlidir. ART'siz kullanım, virüste M184 mutasyonunu seleksiyonuna neden olabilir ki bu da lamivudin ve emtrisitabin direncine neden olabilmektedir. Tedavinin kesilmesinin, HBV reaktivasyonlarına neden olabileceği unutulmamalıdır (11,13).

Hamilelik ve Kronik Hepatit B

1. Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B'li gebelerde gebeliğin 3. trimestiri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral yükü düşürerek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişini azaltabilir. Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimestir başında viral yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir. Hamilede HBV DNA $>10^6$ -kopya/mL ise gebeliğin 28-32. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir. Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte güvenlik çalışmalarının yapılmış olması nedeni lamivudin ve tenofovir daha güçlü olarak önerilir.
2. Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye güvenlik kategorisi B olan ilaçlarla devam edilmesi önerilir (11,13,52-54).
3. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir. Entekavirin gebelikte kullanımına dair yeterli veri olmadığı dikkate alınmalıdır.

Hepatit B Virüs enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır?

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (27,55-58).
- Adölesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır (2).
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır (5).
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır (2,5).

- HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılmalıdır (2).
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir (2).
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılmalıdır.
- Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (2).

Hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır?

Aşı 0, 1 ve 6. aylarda veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda yetişkinlerde deltoid, bebeklerde uyluktan kas içine uygulanır. Herhangi bir aşı ile başlanan aşı programına diğer bir aşı ile devam edilebilir. HBV için bulaş riski olanlarda uygun aşılanma ile etkin antikor düzeyi oluşup, oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi saptananlarda (>10 IU/ml) ilave hatırlatma dozlarına gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
2. Mast EE, 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 Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
3. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (6-7): 436-450.
4. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-1441.
5. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (2): 351-366.
6. 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: 62-68.
7. 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.
8. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;96:1583-88.
9. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 Suppl 1 : S7-12.

10. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005; 2 : 82
11. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2 : 263-283.
12. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70 (4): 389-420.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227-42.
14. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1345-61.
15. Lok AS and McMahon B. Chronic Hepatitis B Update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
16. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54:1009.
17. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, 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.
18. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
19. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1521-1531.
20. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1419-1427.
21. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31 (1): 207-210.
22. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9 (5): 679-693.
23. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46 (1): 254-265.
24. Fung SK, Fontana RJ. Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2006;10:275-302.
25. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004;9:1013-1026.
26. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42 (6): 1414-1419.

27. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-8.
28. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (6): 855-859.
29. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007;11:869–892.
30. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (3): 268-274.
31. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2682-2695.
32. Metcalf M, Brown N, Peterson S, et al. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (3): 232-236.
33. 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; 22 (9): 1369-1377.
34. Yang BM, Paik SW, Hahn OS, et al. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (3): 301-308.
35. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczyk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (3): 400-402.
36. 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 (8): 1086-1092.
37. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (4): 427-437.
38. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1049-1053.
39. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77 (6): 859-864.
40. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007; 13 (3): 323-326.
41. Marcellin P, Samuel D, Areias J, et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19 (1): 6-12.
42. 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 (3): 349-360.

43. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004; 9 (6): 921-927.
44. 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 (3): 931-937.
45. 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 (4): 402-409.
46. 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 (3): 374-381.
47. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, Brooks LJ, Esquivel CO. Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 1995; 22 (3): 257-262.
48. 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 (2): 264-273.
49. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43 (2): 233-240.
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 (11): 1597-1603.
51. 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 (7): 1003-1016.
52. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
53. Rapti IN, Hadziyannis S. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:323-37.
54. Lee, NM, Brady C W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(8): 897- 906.
55. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2 (8359): 1099-1102.
56. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10 (8): 751-774.

57. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (1): 1-7.
58. Chang MH, Chen CJ, Lai 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 (26): 1855-1859.

B-KRONİK 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 antikorlarının 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-HDV IgM, Total anti-HDV, HDV-RNA veya HDAg ile tanı konur.

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

HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV 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 HDVAg

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

Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?

Anti-HDV IgM saptanmasının yaygın kullanılmaması,

HDVAg 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).

Akut Hepatit Delta 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 Süperenfeksiyonda 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 Süperenfeksiyonu 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 tranplant 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). Pegile-interferon-alfa haftada bir kez olmak üzere bir yıl süreyle kullanılmalıdır (22,24). Pegile-interferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir (26-30). İnterferon/Peginterferon tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri görülebildiği için tedavi alan hastaların yakından izlenmesi gerekir. Sirotik hastaların tedavisi sırasında bu nedenle dekompanseasyon gelişebilir.

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

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

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayacak 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 gösterilmemiştir (31, 33, 35, 36, 37).

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

ALT normal HDV RNA pozitif hastalarda HDV RNA testi tekrarlanmalıdır. HDV RNA testi yukarıda belirtildiği gibi hala standardize edilememiş, yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek olan bir testtir. HDV RNA'nın pozitifliğinden emin olunursa hastaların prognozunu değerlendirebilmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Delta hepatiti hemen daima ağır bir seyir ve kötü prognozla beraber olduğu için histoloji ne olursa olsun interferon/perinterferon tedavisi yapılmaya çalışılmalıdır. Tedavi diğer kronik delta hepatitli hastalardan farklı değildir

Kompanse 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). Gerektiğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşmaya çalışılır. Literatürde kompanse 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 transcriptase polymerase 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 HBsAg pozitif saptanan her hastada anti-delta bakılmalıdır. Daha önce anti-delta negatif olduğu bilinen HBsAg pozitif hastalarda akut alevlenme görüldüğünde anti-delta tekrar bakılmalıdır.

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 (15,30,56).

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.
- 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.
- 3- Hoşoğlu S. Hepatit D Virus enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. *Viral Hepatit 2007*, eds. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oben Matbaası, İstanbul, 2007:273-274.*
- 4- Mıstık R. Viral hepatitler. “ Klinikisyenler için laboratuvar tanı rehberi” , Çeviri Editörü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665.
- 5- Mıstık R. Akut viral hepatitler. *Klinik Gastroenteroloji*, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:558-577.
- 6- Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37:42-45.
- 7- Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Beld* 2000; 63:221-224.
- 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.
- 9- Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322:151-153.
- 10- Gürel S. Kronik viral hepatitler. *Klinik Gastroenteroloji*, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:578-589.
- 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.
- 12- Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-118.
- 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.
- 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.
- 15- Jardi R, et al. Role of hepatitis B,C,and D Viruses in Dual and Triple Infection. *Hepatology* 2001;34 (2):404-10.
- 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.

- 17- Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASDL Practice Guidelines. *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
- 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.
- 19- Ting-Hui H, et al. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:869.
- 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.
- 21- Alavian M, et al. Hepatitis Virus D Infection : Iran, Middle East, and Central Asia..*Hepatitis Monthly* 2005;5:137-143.
- 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.
- 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 Association for the Study of the Liver. Kyoto, Japan 27-30 March 2007; Abstract: P-0288.
- 24- Erhardt A, et al, Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26(7):805-10.
- 25- Farci P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994;330:88-94.
- 26- Niro GA, et al. Treatment of Hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9.
- 27- Farci P, Chessa L, Balestrieri C, et al. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007; 14(Suppl 1):58-63.
- 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.
- 29- Örmeci N. *Gut* 2004;(Supp VI): A-170.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 34- Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A, et al. Fanciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002 Aug;37(2):266-71.

- 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.
- 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.
- 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.
- 38- McMahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12.
- 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.
- 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.
- 41- Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5(2): 68-75.
- 42- Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 246-248.
- 43- Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. *Acta Clin Belg* 2007;62(2):111-119.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 50- Rendina M, Schena A, Castellaneta 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 54- Altuğlu I, Ozacar T, Sertoz 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.
- 55- Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44(3):536-539.
- 56- 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 enfeksiyonunun 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 popülasyonlarında HCV enfeksiyonunu 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) enfeksiyonu 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
- Alkolik karaciğer hastaları

*** HCV-RNA negatifliği hassasiyeti yüksek PCR yöntemleri ile HCV RNA'nın saptanamamasıdır**

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) sürdürülmelidir. HCV-RNA sonucunun polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile negatif bulunması halinde, klinisyen gereksinim duyuyorsa test tekrarlanabilir.

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

HCV enfeksiyonu 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).

Histopatolojik bozukluk tedavi verilmesi ve tedavinin şeklinin belirlenmesi için yol gösterici olmadığı sürece tedavi öncesinde biyopsi yapılması gereksizdir. Ancak yeni antivirallerin tedaviye girmesi durumunda tedavi öncesi biyopsi yapılmalıdır.

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunda tedavinin hedefleri nelerdir?

Primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. İkincil amaçlar ise aşağıda sıralanan enfeksiyon 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 enfeksiyonunda tedaviye alınma kriterleri nelerdir?

Tedavinin uygun olduğu grup

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- 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
- Sürekli normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtız/relaps gelişen olgular
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut hepatit C (AHC) enfeksiyonu
- HIV ile koenfeksiyon
- Kronik renal hastalık
- Dekompanse siroz
- Karaciğer transplant alıcıları

(9, 12, 20, 21).

KHC enfeksiyonunda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin negatifleşmesidir.

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

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir.

Tam Yanıtızlılık: Tedavinin 12nci haftasında HCV RNA'nın 2 logdan az düşmesidir.

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat 24üncü haftada pozitif kalmasıdır.

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 enfeksiyonunda 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 enfeksiyon
- 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 enfeksiyonu olan naiv hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Ülkemizde FDA tarafından onaylanmış olan oral antiviraller kullanıma girmediği sürece KHC enfeksiyonunun 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 mcg'lık sabit dozda, pegile interferon alfa-2b ise 1.5 mcg/kg dozunda haftada bir subkutan kullanılır. Ribavirin genotip 1 ile infekte HCV enfeksiyonlu 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. Başlangıç viral yükü <600 000 IU/ml olan hastalarda hızlı virolojik yanıt elde edildiğinde tedavi 24 haftada kesilebilir.

1c. Erken virolojik yanıt hastalarda tedavi süresi 48 haftadır. Birçok çalışmada yavaş virolojik yanıt elde edilen hastalarda tedavi süresinin 72 haftaya uzatılmasının kalıcı cevap oranını artırdığı gösterilmiştir. Ancak bunun aksine sonuçlar da vardır.

1d. Tam yanıt hastalarda 12. haftada, kısmi yanıt hastalarda 24. haftada tedavi kesilir.

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 yanıtlılarda 24 haftalık tedaviye eşdeğer bir kalıcı virolojik yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Erken virolojik yanıt göre de tedavide değişiklik yapılması gerekmediğinden tedavi sürerken erken virolojik yanıt takibi yapılmasına gerek yoktur.

Kalıcı virolojik yanıt oranları genotip 1 ile infekte hastalarda %42-46, genotip 2, 3 ile infekte hastalarda ise %72-80 arasındadır (2,5,12,25-27,32-45).

Boceprevir ve Telaprevir isimli ilaçların Türkiye’de kullanılabilir olması halinde daha önce tedavi almamış olan hastaların tedavisi:

Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalar yukarıda belirtildiği şekilde peginterferon ve ribavirin ile tedavi edilirler.

Genotip 1 ile enfekte olan hastalardan aşağıdaki özelliklerden herhangi birine veya birkaçına sahip olanlar yukarıda belirtildiği şekilde peginterferon ve ribavirin ile tedavi edilirler.

1. Viral yükü $\leq 600\ 000$ IU/ml olanlar
2. IL28B genotipi CC olanlar
3. Karaciğer biyopsisinde Ishak’a göre fibroz skoru 0, 1, 2, 3 olanlar

Bu durumda tedavi öncesi viral yükü $\leq 600\ 000$ IU/ml olan hastalara doğrudan peginterferon ve ribavirin tedavisi başlanabilir. Viral yükü $>600\ 000$ IU/ml olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılır. Fibroz skoru 0, 1, 2, veya 3 olanlara peginterferon ve ribavirin tedavisi verilir. Fibrozu >3 olan hastalarda IL28B genotipi bakılır. IL28B genotipi CC olanlara peginterferon ve ribavirin tedavisi verilir.

HCV RNA düzeyi $>600\ 000$ IU/ml olan, Fibroz skoru 4, 5, veya 6 olan ve IL28B genotipi TT veya CT olan hastalara peginterferon+ribavirin tedavisi yanında Boceprevir veya Telaprevir verilmesi uygundur. Boceprevir tedavisi verilmesi planlanan hastalarda başlangıçtaki 4 haftalık öncü ikili tedavi (lead-in) sonunda HCV RNA negatif olanlarda tedaviye Boceprevir eklenmeden devam edilir.

Tedaviye yanıtız veya relaps olan KHC enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

a-Yeni antiviraller kullanıma girene kadar ne yapılmalı?

Peginterferon ve ribavirin tedavisi sonunda cevaplı olup nüks gelişen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalı ve fibrozu 0-3 olan hastalarda yeni antiviraller beklenmelidir. Fibrozu 4-6 olan hastalar peginterferon+RBV tedavisi ile tedavi edilebilir. Tedavi süresinin uzatılmasının ek yarar sağlayacağına dair yeterli delil olmamasına rağmen denenebilir.

Peginterferon+RBV tedavisine kısmi yanıtız veya tam yanıtız hastalara tekrar tedavi verilmemelidir.

b-Boceprevir veya Telaprevir kullanılabildiği durumda ne yapılmalı?

Önceki PegIFN+RBV tedavisi sonrası nüks eden, tedaviye kısmi yanıtız veya tam yanıtız hastalarda prospektüslerinde yazıldığı şekilde üçlü tedavi verilebilir. Fibrozu 0-3 olan hastalarda daha etkili antivirallerin kullanıma girmesi beklenebilir.

Pegile interferon alfa ile ribavirin tedavisine primer yanıtız olgularda ne yapılmalıdır?

Araştırma protokolleri çerçevesinde değerlendirilmelidirler (9, 12, 42-50).

ALT düzeyi normal olan hastaların tedavisi nasıl olmalıdır?

KHC enfeksiyonunda 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 düşünölmelidir. Buna karşın tedavi kararı yalnız ALT seviyesine göre değil yaş, genotip, fibroz düzeyi, hastanın motivasyonu, semptomlar, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir (12, 51-61).

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 transplantasyon listesine girmiş olanlarda, yan etkiler çok yakından izlenmek koşuluyla ve deneyimli merkezlerde planlanabilir. Tedaviyle ilişkili anemi ve lökopeni için epoetin, G-CSF, GM-CSF gibi büyüme faktörleri kullanılabilir ve doz modifikasyonlarına olan gereksinim azaltılabilir (9, 12, 61-64).

HIV ile koinfekte hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

1. HIV-HCV birlikteliğinde karaciğer hastalığında ilerleme hızlı olabildiğinden “etkili antiretroviral tedavi” ye erken başlanmalıdır,
2. Tedaviye başlama endikasyonu ve HCV tedavisi diğer populasyondan farklı değildir.
3. PEG-IFN+RBV ile birlikte didanozin kontraendike, stavudin ve zidovudin kullanımından da kaçınılmalıdır.
4. RBV kilobazlı kullanımı bu grupta daha önemlidir.
5. HIV pozitif hastalarda, daha uzun tedavi süresi gerekebilir. Genotip 1 de 72 hafta, genotip 2-3 de 48 hafta önerilebilir (12, 21,65-69).

HCV ile ilişkili ekstrahepatik durumlarda tedavi nasıl olmalıdır?

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, 70-74).

Akut Hepatit C enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Semptomatik olgularda enfeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 12 hafta beklenmelidir. Bu süre sonunda HCV-RNA'sı negatifleşmeyen olgular pegile interferonla tedavi edilmelidir. İnterferona ribavirin eklenmesinin üstünlüğü gösterilmemiştir. Genotip 1 ile enfekte olgularda ve viral yükü fazla olanlarda tedaviye daha erken başlanabilir. Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır (75-77).

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 enfeksiyonları HCV enfeksiyonunun seyrini ağırlaştırabileceği için tedaviye başlamadan önce HAV, HBV ve HIV serolojileri bakılmalı, HAV ve HBV için seronegatif olanlar aşılanmalıdır.
- Başlangıçta temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, otoantikolar, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi) yapılmalıdır.
- Kadın hastalara gebelik testi yapılmalıdır.
- Psikiyatrik, kardiyoloji 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.
- Ribavirinin 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. Nükslerin %98'i ilk 3 ay içinde olduğu için tedavi sonrasında 3. ayda HCV RNA tayini yapılması hata sayılmaz.
- Sirozu ve ileri fibrozu olan hastalarda altı ayda bir ultrasonografi yapılmalı ve alfafetoprotein düzeyi saptanmalıdır (12,78-81).

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 fibroza 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 dekompanasyon 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 bir-dört yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması önerilmektedir (9, 12, 51).

Hepatit C enfeksiyonundan 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.
- Enfekte olanlar HCV enfeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir.
- HCV ile enfekte 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 enfekte 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 temasta 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 enfekte hastaların eğer bağışık değil iseler HAV ve HBV viruslarına karşı aşılantmaları önerilir.
- HCV'nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık %2'dir. Enfekte kadınlarda gebelik kontrendike değildir. Doğum şeklinin (normal doğum ya da sezeryan) bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur, ancak fetal 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 enfekte 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, 82-85).

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

	İnterferon alfa	Ribavirin
Yan etkiler*	Ateş, üşüme, titreme, miyalji, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, bulantı,	Doza bağımlı hemolitik anemi, kaşıntı, raş, depresyon, uyku bozukluğu,

	<p>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, intertisiyel fibrozis, laboratuvar testlerinde bozukluk (alkalen fosfataz, serum üre azotu, laktik dehidrogenaz, kreatinin düzeylerinde yükselme). Nadir, ancak ciddi seyreden yan etkiler; konvülziyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyon, tiroidit, akut böbrek yetmezliği, akut miyokardit ve ağır enfeksiyonlar</p>	<p>öksürük ve diğer respiratuvar semptomlar.</p>
Kan tablosuna göre		
Dozun yarıya indirilmesi veya atlanması**	<p>Trombosit < 50.000 / mm³ Nötrofil < 750 / mm³</p>	<p>Hemoglobin < 10 g / dL</p>
Tedavinin kesilmesi	<p>Trombosit < 25.000 / mm³ Nötrofil < 500 / mm³</p>	<p>Hemoglobin < 8.5 g / dL</p>

*İnterferon alfaya bağlı yan etkileri azaltmak için parasetamol, steroid dışı antiinflatuvar 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.
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.

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.
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.
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.
6. Halfon P, Trimoulet P, Bourliere M, Khiri H, de Ledinghen V, Couzigou P, Feryn 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.
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.
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.
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.
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.
12. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
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.
14. Di Marco V, Craxì A. Antiviral treatment of HCV cirrhosis. *Hepatology* 2005;2:35-40.
15. Heathcote EJ. 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.

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.
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.
21. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-64.
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.
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.
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.
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.
26. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346-55.
27. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
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.
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.
30. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1043-54.
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.
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-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130: 1086-97.

33. Dalgard O, Bjørø 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.
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.
35. Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alpha-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 alpha-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
37. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon 2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
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.
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.
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.
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.
42. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV Genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
43. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. for the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV Genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
44. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
45. McHutchison J, Manns MP, Muir AJ, et al. for the PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130: 225-30.
62. 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.
63. 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.
64. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445-51.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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*. 2008;36:285-7.
71. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV Infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 65-73.
72. 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.
73. 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.
74. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.
75. 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.
76. 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.
77. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatol* 2006; 43: 923-31.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. CDC. Guidelines of management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: 1-42.
83. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47: 19-21.
84. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic C. *Postgrad Med J* 2005;81:376-382.
85. 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 hastalarına diyalize girmeyi beklemeden aşılama başlanılmalıdır.

- Hepatit B'ye duyarlı olan hastalara, 0, 1, 2, 12. şeması çift doz intramusküler hepatit B aşısı uygulanarak yapılmalıdır. Yıllık kontrol yapılmalıdır.
- Son aşından 1-2 ay sonra bakılan tetkikte, aşılama protokolüne yanıtız kalan hastalarda (antikor titresi ≤ 10 IU/L), 3 dozluk aynı protokol yeniden tekrarlanmalıdır.
- İntradermal uygulamalar, immunstimulan veya adjuvan kombinasyonları ancak araştırma kapsamında uygulanmalıdır.
- Aşıya yanıt veya geçirilmiş enfeksiyon sonucu oluşan antikor titresi ≤ 10 IU/L olur ise aşılama bir kez daha çift doz aşı yapılmalıdır. Kontrol antikor titresi ≤ 10 IU/L kalır ise tekrarın yararı yoktur.
- Aşılamadan hemen sonra HBsAg seropozitif bulunabileceğinden aşılama sonrası 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 kontrendikedir.
- Renal transplantasyon sonrası da yanıt kalıcı olabildiğinden, transplantasyon adayları tüm HCV enfekte son dönem böbrek hastaları tedavi adayları olarak değerlendirilmelidir. Bunun dışında, akut hepatit ve HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik komplikasyonlarında tedavi yapılmalıdır.
- Hemodiyaliz hastalarında tedavi seçeneği pegile interferon alfa-2a'dır (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 yeterince 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 nefrotoksitesi 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 yapılabildiği uzun süre olmuş ve o zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi 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 tenofovire geçilebilir.
- 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?

- Dekompense karaciğer sirozlu hastalarda kronik HCV enfeksiyonu tedavisi ciddi komplikasyon riski taşıdığından çok deneyimli ve transplantasyon yapılabildiği 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 aday 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 gözükmele birlikte tüm özel hasta gruplarında olduğu gibi, bu populyasyonda 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 yöntemi yoktur (47).

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

İnaktif taşıyıcı hastalara immünoşupresyondan önce antiviral tedavi başlanmalıdır. İmmün şupresyon süresi 1 yıldan kısa ise lamivudin veya telbivudin (telbivudin ile ilgili delil yoktur) kullanılabilir. Daha uzun immün şupresyonlarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. İmmünoşupresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.

HBV DNA > 2000 IU/ml olan hastalarda biyopsi şartı aranmaksızın tercihan tenofovir veya entekavir başlanmalıdır.

İzole antiHBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), AntiHBc (+)] HBV DNA ile takip edilmelidir. HBV DNA + olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır.

Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır

Transplantasyon dışı immüno-supresif 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 siktir 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).

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.
3. Kausz, A, Pahari, D. The value of vaccination in chronic kidney disease. Semin Dial 2004; 17:9.

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.
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.
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.
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.
8. Meyers, CM, Seeff, LB, Stehman-Breen, CO, Hoofnagle, JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:631.
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.
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.
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.
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.
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.
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* 2008;15(2):79-88.
15. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S207-20.
16. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74:427.
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.
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.
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.
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.

21. Fehr, T, Ambuhl, PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1049.
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.
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.
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.
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.
26. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 Suppl 1:S31.
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.
28. Everson GT. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list?. *J Hepatol* 2005; 42:456.
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;9(11):S1-9.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
36. Villeneuve JP, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207.

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.
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.
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.
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.
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.
42. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arikan 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.
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.
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.
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.
46. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007;13(3): 323-6.
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.
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.
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.
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.

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.
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* 2007;41(5): 513-7.
53. Hu KQ, Currie SL, Shen H, Cheung RC, Ho SB, Bini EJ, McCracken JD, Morgan T, BrÄu 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* 2007;52(2): 570-8, .
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* 2006;26(9):1119-25.
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* 2004;23(2 Suppl): 57-60.
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* 2006;55(4):529-35.
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* 2005;22(10): 943-9.
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* 2007;14(1): 29-35.
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.
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.
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;43(1):100-7.
62. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1434-44.

- 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.