



Cilt: 13 Sayı: 2 Yıl:

08

viral hepatit

dergisi

VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

ISSN:1307-94-41

II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi

- Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi
- Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi
- Problemlili Olgularda Kronik Hepatit Tedavisi
- Çocuklarda Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi
- Çocuklarda Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi
- Çocuklarda Özel Hasta Gruplarında ve Kombine Hepatitlerde Tedavi



VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Cilt: 13

Sayı: 2

Yıl: 2008

Editör

İsmail BALIK

Editör Yardımcısı

Nefise ÖZTOPRAK

Yayın Kurulu

Fehmi TABAK

Neşe SALTOĞLU

Necati ÖRMECİ

Selma TOSUN

Nefise ÖZTOPRAK

Yunus GÜRBÜZ

Danışmanlar Kurulu

Hakan ABACIOĞLU

Canan AĞALAR

Ayhan AKBULUT

Esragül AKINCI

Salih Zeki AKSU

Mustafa ALTINDİŞ

Bilgin ARDA

Dilek ARMAN

Kemalettin AYDIN

Bilgehan AYGEN

Neriman BALABAN

İsmail BALIK

Nurcan BAYKAM

Yaşar BAYINDIR

Bülent BEŞİRBELLİOĞLU

Hürrem BODUR

Rahmet ÇAYLAN

Fügen ÇOKCA

Tuna DEMİRDAL

Neşe DEMİRTÜRK

Başak DOKUZOĞUZ

İlyas DÖKMETaş

Hakan ERDEM

Cafer EROĞLU

Yasemin ERSOY

Güliden ERSÖZ

Şaban ESEN

Can Polat EYİGÜN

Yunus GÜRBÜZ

Kenan HİZEL

Salih HOŞOĞLU

Seza İNAL

Dilara İNAN

Özlem KANDEMİR

Oğuz KARABAY

Arif KAYGUSUZ

Sedat KAYGUSUZ

Üner KAYABAŞ

Dilek KILIÇ

Mehmet KIYAN

Ömer Faruk KÖKOĞLU

İftihar KÖKSAL

Halil KURT

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ali MERT

Reşit MISTIK

Necati ÖRMECİ

Tijen ÖZACAR

Reşat ÖZARAS

İlhan ÖZGÜNEŞ

Nail ÖZGÜNEŞ

Recep ÖZTÜRK

Nefise ÖZTOPRAK

Hüsnü PULLUKÇU

Neşe SALTOĞLU

Fatma SIRMATEL

Mustafa SÜNBÜL

Fehmi TABAK

Meltem TAŞBAKAN

Yeşim TAŞOVA

Alper TEKELİ

Selma TOSUN

Emel TÜRK ARIBAŞ

Gaye USLUER

Tansu YAMAZHAN

Orhan YILDIZ



VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Başkan

İsmail BALIK

İkinci Başkan

Fehmi TABAK

Genel Sekreter

Nefise ÖZTOPRAK

Muhasip Üye

Yunus GÜRBÜZ

Üyeler

Necati ÖRMECİ

Neşe SALTOĞLU

Selma TOSUN

Yönetim Yeri

Viral Hepatitle Savaşım Derneği
Sağlık Mah. Süleyman Sırrı Cad. No: 2/15

Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 433 74 26

Faks: 0312 433 06 54

e-mail: vhsd.mail@gmail.com

Hesap Numarası

Türkiye İş Bankası

Samanpazarı Şubesi/ANKARA

VHSD - 785627

Sahibi

İsmail BALIK

Yazı İşleri Müdürü

Nefise ÖZTOPRAK

Yazışma Adresi

Viral Hepatitle Savaşım Derneği
Sağlık Mah. Süleyman Sırrı Cad. No: 2/15

Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 433 74 26

Faks: 0312 433 06 54

e-mail: vhsd.mail@gmail.com

Yayın Sekreteryası

Omega Araştırma Org. Eğit. Dan. Ltd. Şti.
Güniz Sok. No: 32/12 Kavaklıdere/Ankara

Tel: 0312 426 77 22

Faks: 0312 427 74 56

e-mail: info@omega-cro.com.tr

www.omega-cro.com.tr

Tasarım, Dizgi ve Baskı

Art Ofset Mat. Yay. Org.San. Ltd. Şti.
2. Cad. 38. Sok. No:8/11 Balgat/ANKARA

Tel: 0312 284 41 25

e-mail: artofset@ttmail.com

Viral Hepatit Dergisi'nde yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editör ve yayın kurulunun izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

Viral Hepatit Dergisi Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından yayınlanmakta ve üyelerine ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Bu derginin basımı ve dağıtımındaki katkılarından dolayı ROCHE Müstahzarları A.Ş.'ye teşekkür ederiz.



VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Cilt: 13

Sayı: 2

Yıl: 2008

İÇİNDEKİLER

Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi.....	52-56
Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi	57-65
Problemli Olgularda Kronik Hepatit Tedavisi	66-71
Çocuklarda Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi	72-74
Çocuklarda Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi.....	75-76
Çocuklarda Özel Hasta Gruplarında ve Kombine Hepatitlerde Tedavi.....	77-78

VİRAL HEPATİT DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. "Viral Hepatit" dergisi, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin süreli bilimsel yayını olarak dört ayda bir yayınlanmaktadır. Bu derginin amacı, viral hepatitler konusunda yapılan klinik ve deneysel araştırmalar, ilginç olgu bildirimleri, derlemeler türünden yazılar ile okuyucular arasında bilgi alışverişini sağlamak; özellikle VHSD'nin kuruluş amacı olan konularda ülkemizin bilimsel gelişimine katkıda bulunmaktır. Dergide basılan çalışmalarla ilgili görüşler ve bunlara yayın sahibinin verdiği cevaplara "Editöre Mektup" bölümünde yer verilir.
2. Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğüne ve yeni yazım kılavuzuna uygun olması gerekir. Ancak deneysel çalışmalar, klinik çalışmalar ve olgu sunumları için İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimelerin bulunması zorunludur. Kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı, parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmeli ve daha sonra metin içinde kısaltmaları kullanılmalıdır.
3. Gönderilen yazılar önce yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir. Yayın yürütme kurulu ve editörden onay alan yazılar, isimleri gizli tutulan konuyla ilgili üç yayın inceleme kurulu üyesi tarafından değerlendirildikten sonra, en az iki olumlu görüş almak kaydı ile yayınlanmaya hak kazanır. Yazılar geliş tarihi göz önüne alınarak yayın kurulunun belirlediği sıraya göre yayınlanır. Yayın kurulu yayın koşullarına uymayan bilimsel yazılan yayınlamamak, gerektiğinde düzeltmek üzere yazarına geri vermek, yazarın iznini alarak kısaltmak yetkisine sahiptir.
4. Yazılar elektronik posta ile vhsd.dergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.
5. Antibiyotik ve antivirallerin isimleri dil bütünlüğünü sağlamak açısından okunduğu gibi yazılmalı ve cümle başında değilse ilk harfi küçük harfle yazılmalıdır. Örneğin; ribavirin, interferon-alfa 2b, streptomisin gibi.
6. Araştırma ve olgu sunumu şeklindeki makaleler mutlaka aşağıda belirtilen düzene uygun olmalıdır;
 - I. Sayfa: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurum, Yazışma Adresi,
 - II. Sayfa: Özet (Türkçe), Anahtar Kelimeler, İngilizce Başlık, İngilizce Özet, İngilizce Anahtar Kelimeler,
 - III. ve sonraki sayfalar sırası ile Giriş, Materyal ve Metot, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümleri olacak şekilde yazılmalıdır.
7. Derleme türü makalelerde Türkçe ve İngilizce özet şart değildir. Kaynak sayısı mümkünse 40'ın üzerinde olmamalıdır.
8. Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve yazar adı geçiyorsa takiben, diğer durumlarda cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eserin içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakların yazımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının baş harf(ler)i, 6 ve daha az sayıdaki yazarlar için yazarların tamamı, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark." yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır. Makalenin başlığı, derginin Index Medicus'a göre uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: ilk ve son sayfa numaraları.

Örneğin; Kuo G, Choo QL, After HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362-4.

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı ve adının baş harf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basımevi, Basım yılı.

Örneğin; Sykes G. Disinfection and Application. 2nd ed. London: FN Spon Co, 1967.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harf(ler)i. Bölüm başlığı, In: Editör(ler)in soyadı adının baş harf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örneğin; Yenen OŞ. Hepatit C virusu molekül özellikleri ve serolojik tanı. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 133-7.

9. Olgu sunumlarının giriş ve tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, kaynak sayısı sınırlı olmalıdır.

10. Editöre mektup bölümü, dergide daha önce yayınlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkı sağlamak ya da orijinal bir çalışma olarak hazırlanmamış ve hazırlanamayacak bilgilerin iletilmesi amacıyla oluşturulduğundan kısa-öz olmalı, özet içermemeli, kaynakları sınırlı olmalıdır.

11. Yazılar, yazının daha önce bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Formu ile gönderilmelidir. Form http://www.vhsd.org/dergiler_ic.htm adresinden temin edilebilir.

12. Daha önce bildiri olarak sunulmuş yazılar, sunum yer ve tarihi belirtilmek koşulu ile yayınlanabilir. Bu durum makalenin ilk sayfasının altında belirtilmelidir.

13. Yayınlanan yazıların hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Sağlık Mahallesi, Süleyman Sırrı Caddesi,

No: 2/15 Sıhhiye-ANKARA

Tel: 0312 433 74 26 Faks: 0312 433 06 54



VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ

II. VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ

II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu

10 KASIM 2007-ANTALYA

II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Çalışma Grubu

Koordinatör: Prof. Dr. İsmail Balık

Koordinatör Yardımcısı: Prof. Dr. Fehmi Tabak

Çalışma Grupları Başkanları:

Hepatit C Tedavisi: Prof. Dr. Bilgehan Aygen, Prof. Dr. Hakan Şentürk

Hepatit D Tedavisi: Prof. Dr. Halil Değertekin, Prof. Dr. Reşit Mısıktık

Problemli Olgularda Tedavi: Prof. Dr. Fatih Beşışık, Prof. Dr. İftihar Köksal

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

Çocuklarda Kronik Hepatit Tedavisi: Prof. Dr. V. Raşit Yağcı

Konsensus Çalışma Grubu (Katılımcılar)*

Mesut Akarsu	Semra Deniz	Çetin Karaca	Ayşe Selimoğlu
Nihat Akbayır	Bünyamin Dikici	Zeki Karasu	Fatma Sırmatel
Ayhan Akbulut	Dinç Dinçer	Selim Karayalçın	Mehmet Sökmen
Meral Akdoğan	İlyas Dökmetaş	Selçuk Kaya	Semra Sökücü
Sıla Akhan	Hakan Erdem	Üner Kayabaş	Mustafa Sünbül
Hikmet Akkız	Levent Erdem	Burçak Kayhan	İrfan Şencan
Hasan S.Z.Aksu	Serpil Erol	Sebahattin Kaymakoglu	Halis Şimşek
Filiz Akyüz	Günay Tuncer Ertem	Seyfettin Köklü	Mehmet Taşyaran
Murat Aladağ	Şaban Esen	Ömer Faruk Kökoğlu	Selma Tosun
Mehmet Arhan	Canpolat Eyigün	Şükran Köse	Ömer Topalak
Celal Ayaz	Muzaffer Fincancı	Sırrı Kılıç	Murat Törüner
Kemalettin Aydın	Vedat Göral	Tufan Kutlu	İlyas Tuncer
Necip Aytuğ	Sefa Güliter	Oral Öncül	Salih Türkoğlu
Sait Bağcı	Macit Gülten	Reşat Özaras	Ediz Tütüncü
İ.Halil Bahçecioğlu	Kenan Hızal	Funda Özgenç	Sercan Ulusoy
Ömer Başer	Salih Hoşoğlu	Onur Özgenç	Gaye Usluer
Nurcan Baykam	Sadettin Hülalagü	Nail Özgüneş	Tansu Yamazhan
Yaşar Bayındır	Dilara İnan	Hasan Özkan	M. Hadi Yaşa
Serhat Birengel	Cem Kalaycı	Tanju Özkan	Saadet Yazıcı
Cemal Bulut	Özlem Kandemir	Nefise Öztoprak	Necati Yenice
Rahmet Caylan	Aydan Kansu	Mehmet Parlak	Orhan Yıldız
Kubilay Çınar	Bülent Kantarçeken	Binnur Pınarbaşı	Mehmet Yücesoy
Neşe Demirtürk	Oğuz Karabay	Neşe Saltoğlu	Vahid Yükselen

*Soyadına göre alfabetik sıra ile yazılmıştır.

Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Hepatit D ko-enfeksiyonunun (akut hepatit D-AHD) laboratuvar tanısı nasıl konur?

Ko-enfeksiyonların çoğu klinik olarak akut ikterik hepatit B enfeksiyonuna benzer. Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar. İlk HBV'ye bağlı ikincisi HDV'ye bağlıdır. Ko-enfeksiyonda 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 konvalesan fazda görülür. HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV ko-enfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir.

Ko-enfeksiyonda HBsAg pozitif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HDV IgM pozitif, HDV RNA RT-PCR ile pozitifdir.

Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl konur?

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 süperenfeksiyon düşünülmelidir.

HBsAg pozitif, anti-HBc IgM negatif olan bir olguda aşağıdaki testlerden herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur:

- Anti-D IgM
- Total anti-D
- HDV RNA veya HDAg

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

HBsAg, anti-HBc IgG, yüksek titrede [1/1000 (100-1000) ve üzeri] total anti-D pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda kronik hepatit D düşünülmelidir:

- Serum HDV RNA PCR
- Serum HDAg

Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda

karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?

Anti-D IgM saptanmasının yaygın kullanılamaması, HDAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapılmaması

HDV RNA PCR'nin standardizasyonunun henüz sağlanamamış olması

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

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

Serum ve karaciğer dokusunda HDAg'nin her zaman gösterilememesi

AHD ko-enfeksiyon ve süperenfeksiyonlarında HBV DNA ve HDV RNA arasındaki ilişki nasıldır ?

Akut Hepatit Delta ko-enfeksiyonunda 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 enfekte enjektörlerle meydana gelir. Hastalarda serolojik olarak Akut B ve Akut D'ye ait bulgular görülür. 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.

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.

KHD enfeksiyonunda HBV DNA ve HDV RNA arasındaki ilişki nasıldır?

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virüsü HBV virusunu baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif buna karşılık HBV DNA negatiftir. Bu nedenle biyokimyasal ve klinik olarak aktivite gösteren buna karşılık HBV DNA'sı negatif kronik B Hepatiti vakalarında Delta süperenfeksiyonu düşünülmelidir.

Öte yandan nadiren de olsa KHD de HBeAg pozitif bazı hasta gruplarından (HIV enfeksiyonu, transplant hastaları, intravenöz 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.

AHD enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavi yoktur. Fulminant seyir doğru eğilim gösteren olguların karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygundur.

Akut HDV enfeksiyonunda seyir ko-enfeksiyon veya süperenfeksiyon olması durumuna göre farklılık gösterir. Ko-enfeksiyonda aktif bir hepatit B virüsü enfeksiyonu da eş zamanlı olarak devam etmektedir. Ko-enfeksiyon 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 olgular da %70 siroz gelişmektedir.

Akut fulminant hepatit D ko-enfeksiyon ve süperenfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Mortalite oranı çok yüksektir.

Özgün antiviral tedavi söz konusu değildir.

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

Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli ve gerekirse karaciğer transplantasyonu uygulanmalıdır.

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. İnterferon haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya Pegile-interferon-alfa haftada bir kez olmak üzere en az bir yıl süreyle kullanılmalıdır. Birinci yılın sonunda tedaviye yanıt veren olgularda tedavi ikinci yılın sonuna kadar uzatılmalıdır. İnterferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir yıldan daha uzun süre interferon alfa kullanımını destekleyen yayınlar vardır. Lamivudin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir.

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

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi,

Kısmi yanıt: Serum ALT düzeyinin bazal değerlerinin yarısına düşmesi,

Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV RNA'nın saptanamayabilir düzeye inmesi

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

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

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla HDV RNA, anti-HDV, HBsAg kaybı ve anti-HBs 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.

**Kombine tedavi gerekli midir?
Kombinasyonlar ne olmalıdır?**

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilmemiştir.

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

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

Biyopside nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ise tedavi başlanmalıdır.

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

Tedavi klasik kronik delta hepatiti tedavisi gibidir.

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. Gerekğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır. Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır.

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.

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.

DM'li hastalarda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir.

KBY'nde kronik HDV enfeksiyon tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir.

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 polimerase chain reaction" (RT-PCR) yöntemleri kullanılmaktadır. WHO'nun önerdiği ve en duyarlı yöntem olan RT-PCR'in henüz standardizasyonu yoktur. Moleküler yöntemler virus genotiplerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Ülkemizde bu testler için referans laboratuvarı yoktur.

KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

KHD alevlenmelerinde hastanın karaciğer yetmezliği açısından yakın izlemi, endikasyon durumunda karaciğer transplantasyonu gereklidir.

Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır ?

Ülkemizde HBV enfeksiyonu ve buna bağlı Kronik Karaciğer Hastalıkları sık görüldüğü için Delta süperenfeksiyonu daima akla gelmelidir. Aşağıdaki gruplar Delta için taranmalıdır:

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Alavian SM, et al. Hepatitis D Virus Infection: Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5: 137-43.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Casey JL. Hepatitis delta virus: Molecular biology, pathogenesis and immunology. *Antivir Ther* 1998; 3(Suppl 3): 37-42.
7. 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: 728-35.
8. 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.
9. Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. *Acta Clin Belg* 2007; 62(2): 111-19.
10. Erhardt A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006; 26(7): 805-10.
11. 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.
12. 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: 697-703.
13. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 549-58.
14. Farci P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994; 330: 88-94.
15. 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.
16. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44(3): 536-539.
17. 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.
18. 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.
19. 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: 721-6.
20. Gürel S. Kronik viral hepatitler. Memik F. (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa, Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 578-89.
21. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 869.
22. 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.
23. Jardi R, et al. Role of hepatitis B, C, and D Viruses in Dual and Triple Infection. *Hepatology* 2001; 34: 404-10.
24. Hoşoğlu S. Hepatit D Virus enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, Oben Matbaası, 2007: 273-4.
25. 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.

26. Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA and Ismet Isık O. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 213: 575-80.
27. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546-9.
28. 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.
29. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASDL Practice Guidelines. Hepatology* 2007; 45: 507-39.
30. Lok SF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
31. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S7-S12.
32. Manesis EK et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12: 381-8.
33. Mıstık R. Viral hepatitler. "Klinisyenler için laboratuvar tanı rehberi", Çeviri Editörü. Ulukaya E, İstanbul, Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 639-65.
34. Mıstık R. Akut viral hepatitler. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji. Bursa Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 558-77.*
35. Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 42-5.
36. Niro GA, et al. Treatment of Hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 2-9.
37. 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: 713-20.
38. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, Retroviruses and autoimmune manifestations. *Journal of Autoimmunity* 2001; 16: 275-85.
39. Örmeci N. *Gut* 2004; (Supp VI): A-170.
40. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso 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: 768-74.
41. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-8.
42. Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 221-4.
43. Rizzetto M, Rosina F. Epidemiology and natural history. In: Zukerman AJ, Lemon Stanley, Tomas HC (eds). *Viral Hepatitis, Third Edition, Blackwell Publishing Ltd. 2005: 583-92.*
44. Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 68-75.
45. Ryder SD, Beekingham JJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322: 151-3.
46. Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM, Compernelle C, Rodés J. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987; 5: 205-10.
47. 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.
48. 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): 1292-4.
49. 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: 716-32.
50. Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 246-8.
51. Yalçın K. Hepatit delta virüs enfeksiyonunda klinik özellikler ve tanı .Türkiye'de Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Kitabı – Karaciğer Araştırmaları Derneği. 2005: 52-66.
52. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002 Aug; 37: 266-71.
53. Yurdaydin C, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 812-6.

Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

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 immun 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 immuno-deficiency 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 enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra) HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları (I)

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

sonucunun polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile negatif bulunması halinde, klinisyen gereksinim duyuyorsa test tekrarlanabilir. (I)

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

HCV enfeksiyonu tanısı için testleri uygulayan tüm laboratuvarların iç ve dış kalite kontrol programları yürütüyor olması gereklidir. (I)

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. (I)

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. (I)
(7, 9, 19, 24, 27, 30, 40, 49, 51, 60, 61, 68)

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. (III) İkincil amaçlar ise aşağıda sıralanan enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir.

- Hepatik inflamasyonu azaltmak (I, III),
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek (I, II-2, III),
- Hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riskini azaltmak (II-1, III),
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak (III),
- Ekstrahepatik bulguları önlemek (III),
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak (I),
- Yaşam kalitesini düzeltmek (III)
(8, 20, 31, 39, 57, 58, 68, 75)

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 biyopsisinde fibrozis saptananlar veya nekroinflamasyon skoru Ishak sınıflamasına göre 4 veya üzerinde bulunanlar,
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar,
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar,
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar,
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar (I)

Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar:

- 18 yaş altı,
- Persiste eden normal ALT değerler,
- Önceki tedaviye yanıtız/ relaps gelişen olgular,
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları,
- Akut hepatit C (AHC) enfeksiyonu,
- HIV ile ko-enfeksiyon,
- Kronik renal hastalık,
- Dekompense siroz.
- Karaciğer transplant alıcıları (I) (13, 23, 51, 68)

KHC enfeksiyonunda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?

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

Erken virolojik yanıt: Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesidir. (I)

Yavaş virolojik yanıt: HCV RNA'nın on ikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, ancak yirmi dördüncü haftada negatifleşmesidir. (I)

Tedavi sonu yanıt: ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt)

HCV RNA'nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt) (I)

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

Yanıtızlık: Tedavi süresince HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır. (I)

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

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

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV RNA'nın pozitifleşmesidir. (I) (68, 74)

KHC enfeksiyonunda kalıcı virolojik yanıtı olumlu etkileyen faktörler nelerdir?**Tedavi öncesi dönem:**

- 40 yaşın altında olmak (II-2),
- Kadın cinsiyet,
- Vücut ağırlığının 75 kg'dan az olması (I),
- GGT düşüklüğü (I, II-2),
- Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması (I, II-2),
- Genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon (I),
- HCV RNA düzeyi ≤ 600000 IU/mL olması (II-2).

Tedavi dönemi:

- Hızlı virolojik yanıt alınması (I),
- Erken virolojik yanıt alınması (I),
- Hastanın tedaviye uyumlu olması (I). (5, 21, 25, 27, 29, 45, 46, 47, 48, 76)

KHC enfeksiyonu olan naif hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

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 µg/lık sabit dozda, pegile interferon alfa-2b ise 1.5 µg/kg dozunda haftada bir subkutan kullanılır. (I) Ribavirin genotip 1 ile enfekte 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 enfekte hastalarda ise ribavirin dozu günlük 800 mg'dır. Genotip 1 ile enfekte hastalarda aşağıdaki gibi kiloya ayarlı doz da kullanılabilir (4): <65 kg için 800 mg, 65-85 kg için 1000 mg, 85-105 kg için 1200 mg ve >105 kg için 1400 mg/gün. (I)

Öneri 1. Genotip 1 ve 4 ile enfekte 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 (I).

1b. Hızlı virolojik yanıtı hastalarda tedavi süresi 24 haftadır. Başlangıç viral yükü düşük (HCV RNA <600000 IU/mL) hastaların hızlı virolojik yanıt verme olasılığı daha fazladır. Yirmi dört haftalık tedavi ile 48 haftalık tedavi arasında kalıcı virolojik yanıt oranları yönünden bir fark yoktur ve ortalama %90 civarındadır. (II-3)

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

1d. Tedaviye yanıt açısından birden fazla olumsuz faktöre bir arada sahip olan hastalarda (obez: >85 kg, genotip 1b enfeksiyonu ve yüksek viral yükü: HCV RNA titresi >800000 IU/mL) daha yüksek pegile interferon ve ribavirin dozlarını birlikte kullanmak kalıcı virolojik yanıt oranlarını artırmaktadır. (I)

Öneri 2. Genotip 2 ve 3 ile enfekte 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. (I)

2b. Tedavi süresi 24 haftadır. (I) Genotip 2, 3 ile enfekte 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 yanıtı göre de tedavide değişiklik yapılması gerekmediğinden tedavi sürerken erken virolojik yanıt takibi yapılmamalıdır. (III)

Kalıcı virolojik yanıt oranları genotip 1 ile enfekte hastalarda %42-46, genotip 2, 3 ile enfekte hastalarda ise %72-80 arasındadır. (I) (6, 9, 15, 17, 25, 26, 27, 29, 32, 33, 44, 45, 64, 72, 79)

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

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

İnterferon monoterapisine yanıtız olgular: Histolojik aktivitesi orta düzey ya da ileri düzeyde olan olgularda pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu kullanılabilir. (II-1)

Klasik interferon alfa ile ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtız olgular: Kırk sekiz hafta süreyle pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu uygulanabilir. (II-1)

Pegile interferon alfa ile ribavirin tedavisinde relaps gelişen olgular: İleri fibrozu olanlar uzun süreli (72 hafta) ve/veya idame pegile interferon tedavisi için değerlendirilirler. (II)

Pegile interferon alfa ile ribavirin tedavisine primer yanıtız olgular: Araştırma protokolleri çerçevesinde değerlendirilmelidirler. (12, 41, 51, 62, 65, 68, 69)

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 düşünülmelidir. (I) Buna karşın tedavi kararı yalnız ALT seviyesine göre değil yaş, genotip, fibrozis düzeyi, hastanın motivasyonu, semptomlar, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir.

(3, 53, 55, 56, 59, 63, 68, 70, 71, 77, 78)

Sirozlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Klinik olarak kompanse sirozu olan hastalar, sirozu olmayan hastalar gibi tedavi edilmelidir. (I, III) Bu hastalarda erken virolojik yanıt elde edilemezse bile tedavinin 48 haftaya tamamlanması önerilir. Dekompense sirozu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır. (I, III) Bu hastalarda antiviral tedavi tercihan organ transplantasyon listesine girmiş olanlarda, yan etkiler çok yakından izlenmek koşuluyla ve deneyimli merkezlerde planlanabilir. (II-3) Tedavi ilişkili anemi ve lökopeni için epoetin, G-CSF, GM-CSF gibi büyüme faktörleri kullanılabilir ve doz modifikasyonlarına olan gereksinim azaltılabilir. (III) (2, 14, 51, 52, 68, 73)

HIV ile ko-enfekte hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

HCV/HIV ko-enfeksiyonunda pegile interferon alfa standart dozda, ribavirin ise kiloya ayarlı (<75 kg ise 1000 mg/gün, >75 kg ise 1200 mg/gün) olarak 48 hafta süreyle uygulanmalıdır. (III). Tedavi öncesinde CD4 sayısının 200/mm³ üzerinde olması önerilir. HCV genotip 2-3 ile enfekte olanlar ile hızlı virolojik yanıt gelişenler 24 hafta süreli tedaviden faydalanabilirler. Bunun aksine HCV genotip 1 ve 4 ile enfekte olanlarda hızlı virolojik yanıt alınmayıp erken virolojik yanıt elde ediliyorsa, 60-72 hafta gibi uzun süreli tedaviden fayda görebilirler. (III) Ribavirin ile birlikte didanosine kesinlikle kullanılmamalıdır. Zidovudine ise mümkünse birlikte kullanılmamalıdır. (1, 4, 54, 66, 67, 68)

HCV ile ilişkili ekstrahepatik durumlarda tedavi

HCV'li hastaların yaklaşık yarısında takipler sırasında en az bir ekstrahepatik tablo ile karşılaşılabilir. Ekstrahepatik tabloların tedavisinde genellikle antiviral tedavi ile iyi yanıt alınmakla beraber, tedavi mevcut tablonun ve karaciğer hastalığının şiddetine göre bireyselleştirilmelidir (II, III). (3, 18, 28, 34, 68, 80, 81)

AHC enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Semptomatik olgularda enfeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 8-16 hafta beklenmelidir. (I) Bu süre sonunda HCV RNA'sı negatifleşmeyen semptomatik olgular ile asemptomatik olgular pegile interferonla tedavi edilmelidir. (I) İnterferona ribavirin eklenmesinin üstünlüğü gösterilmemiştir. Genotip 1 ile enfekte olgularda

ve viral yükü fazla olanlarda tedaviye daha erken başlanabilir. (I) Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır. (I) (35, 36, 37)

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 aşılmalıdır. (III)
- Başlangıçta temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, otoantikörler, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi) yapılmalıdır. (II-1)
- Kadın hastalara gebelik testi yapılmalıdır. (III)
- Psikiyatrik, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları açısından değerlendirmeye hasta temelinde karar verilmelidir.

Tedavi süresince izlem:

- Her vizitte detaylı anamnez alınmalı ve fiziksel muayene yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı iki, dört, altıncı haftalarda ve sonrasında dört hafta aralıklarla yapılmalıdır. (I)
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dört haftada bir çalışılmalıdır.
- Tedavinin başında ve tüm hastalarda dördüncü haftada HCV RNA bakılmalıdır. (II-1) Dördüncü haftada negatif olmayanlarda on ikinci haftada, yavaş virolojik yanıt olanlarda yirmi dördüncü 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. (III)
- Tiroid fonksiyon testlerine üç ve altıncı aylarda bakılmalıdır. Tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu varsa tetkik periyodları değiştirilebilir. (II-2)

Tedavi sonrası izlem:

- Tedavi sonu yanıt alınmış ise kalıcı viral yanıtı değerlendirmek açısından yirmi dördüncü haftada HCV RNA testi yapılmalıdır. (I)
- Sirozu ve ileri fibrozisi olan hastalarda altı ayda bir ultrasonografi yapılmalı ve alfa fetoprotein düzeyi saptanmalıdır. (16, 22, 38, 50, 68)

Tedavi verilmeyen hastalarda izlem nasıl olmalıdır?

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

(I) (3, 51, 68)

Hepatit C enfeksiyonundan korunmak için neler yapılmalıdır?

- HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral temastır. Bu nedenle kan ve kan ürünleri (immunoglobulin ve pıhtılaşma faktör konsantreleri de dahil), doku ve organ vericilerinde EIA yöntemi ile anti-HCV araştırılması gerekir. (I)
- 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. (II-3)

- Sağlık çalışanlarında HCV bulaş riski normal popülasyondan yüksek değildir. Tüm tıbbi girişimlerde yalnızca standart izolasyon önlemlerine uyulması HCV'den korunmak için yeterlidir. (I)
- HCV ile temas sonrasında uygulanabilecek temas sonrası profilaksi aracı yoktur ve İV ya da İM immunoglobulin veya interferon uygulanması önerilmez (II-3-D). 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. (III)
- 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. (III)
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ortak enjektör ve iğne kullanımı ile HCV bulaşı olabileceği konusunda uyarılmalıdır. HCV'nin diğer bulaş yolları konusunda da bilgi verilmelidir.
- HCV'nin seksüel temasla bulaş olasılığı düşük olduğu için tek eşli heteroseksüellerde kondomla korunma önerilmemektedir, ancak çok eşlilerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla birlikte HCV'den de korunmak için kondom kullanılması önerilir. (III)
- HCV ile enfekte hastaların eğer bağışık değil iseler HAV ve HBV viruslarına karşı aşılarnmaları önerilir. (III)
- HCV'nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık %2'dir. Enfekte kadınlarda gebelik kontrendike değildir. Doğum şeklinin (normal doğum ya da sezaryen) bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur, ancak fetal skalp monitörizasyonu ve membran rüptüründen sonra doğumun gecikmesi bulaş olasılığını artırdığı 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 trans-plasental transfer nedeni ile yanlış test pozitifliğine yol açabileceği için önerilmez. (III)

- Operasyon öncesi rutin olarak anti-HCV testinin yapılması önerilmemektedir. (I) (10, 11, 42, 43, 51)

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, 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; konvülsiyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyon, tiroidit, akut böbrek yetmezliği, akut miyokardit ve ağır enfeksiyonlar	Doza bağımlı hemolitik anemi, kaşıntı, raş, depresyon, uyku bozukluğu, öksürük ve diğer respiratuar semptomlar.
Kan tablosuna göre		
Dozun yarıya indirilmesi veya atlanması**	Trombosit <50000/mm ³ Nötrofil <750/mm ³	Hemoglobin <10 g/dL
Tedavinin kesilmesi	Trombosit <25000/mm ³ Nötrofil <500/mm ³	Hemoglobin <8.5 g/dL
*İnterferon alfaya bağlı yan etkileri azaltmak için parasetamol, steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar ve antidepresif ilaçlar kullanılabilir.		
**İnterferon alfa tedavisi için iki hafta içinde yan etkiler düzelişse optimal doza tekrar dönülür.		

KAYNAKLAR

1. 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.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
7. 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.
8. Bruno S, Stroffolini 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.
9. Caliendo AM, Valsamakis A, Zhou Y, et al. Multilaboratory comparison of hepatitis C virus viral load assays. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1726-32.
10. CDC. Guidelines of management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: 1-42.
11. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47: 19-21.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Dalgard O, Bjørø 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.
 17. 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.
 18. 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. Epub 2007 Oct 25.
 19. 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.
 20. Di Marco V, Craxi A. Antiviral treatment of HCV cirrhosis. *Hepatol Rev* 2005; 2: 35-40.
 21. 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.
 22. 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.
 23. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
 24. 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.
 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. Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (RBV) (Copegus) in patients with "difficult-to-cure" characteristics. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Boston, Massachusetts. 2006; 27-31.
 27. 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.
 28. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV Infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 65-73.
 29. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
 30. 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.
 31. Heathcote E.J. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 294-302.
 32. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
 33. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon a 2a (40 kd)/ ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatol* 2006; 43: 923-31.
 38. 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.
 39. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005; 118: 808-15.
 40. 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.
41. 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.
42. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic C. *Postgrad Med J* 2005; 81: 376-382.
43. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, et al. Hepatitis C - contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat* 2006; 13: 571-3.
44. 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.
45. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
46. 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.
47. 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.
48. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1043-54.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Poynard T, Mchutchison 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.
58. Poynard T, Mchutchison 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.
59. 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.
60. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4407-12.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatol* 2004; 39: 1147-71.
69. 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.
70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445-51.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.

Problemlili Olgularda Kronik Hepatit Tedavisi

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

- HBsAg ve Anti-HBs negatif böbrek hastalarına diyalize girmeyi beklemeden aşılama başlanmalıdır.
- Hepatit B'ye duyarlı olan hastalara, 0, 1, 2, 12. şeması çift doz intramusküler hepatit B aşısı uygulanarak yapılmalıdır. Yıllık kontrol yapılmalıdır.
- Son aşidan 1-2 ay sonra bakılan tetkikte, aşılama protokolüne yanıtı olmayan hastalarda (antikor titresi ≤ 10 IU/L), 3 dozluk aynı protokol yeniden tekrarlanmalıdır.
- İntradermal uygulamalar, immünstimulan veya adjuvan kombinasyonları ancak araştırma kapsamında uygulanmalıdır.
- Aşıya yanıt veya geçirilmiş enfeksiyon sonucu oluşan antikör titresi ≤ 10 IU/L olur ise aşılar bir kez daha çift doz aşı yapılmalıdır. Kontrol antikör titresi ≤ 10 IU/L kalır ise tekrarın yararı yoktur.
- Aşılamadan hemen sonra HBsAg seropozitif bulunabileceğinden aşidan sonraki ilk 3 hafta içerisinde HBsAg bakılmamalıdır.
- KBY hastaları hemodiyalize girmeden standart şemada aşı protokolüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Miller, ER, Alter, MJ, Tokars, JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:356. (Kanıt değeri E)
2. Kausz, A, Pahari, D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 9. (Kanıt değeri E)
3. 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. (Kanıt değeri C)
4. Dinits-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. (Kanıt değeri E)
5. 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. (Kanıt değeri C)
6. 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. (Kanıt değeri C)

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 adayı tüm HCV enfekte son dönem böbrek hastaları tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir. Bunun dışında, akut hepatit ve HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik komplikasyonlarında tedavi yapılmalıdır.
- Bu grupların dışında kalan hastalarda biyopsi yapılması önerilir, biyopsi yapılabilen hastalarda histolojik olarak evre 2 (Metavir) ve üzeri hastalığı olan diyaliz hastaları da tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir.
- Hemodiyaliz hastalarında şimdilik tedavi seçeneği standart interferondur. Interferon alfa 3 MU, haftada 3 kez, 48 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- PeglIFN larla ilgili çalışmalar netleşene kadar beklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Meyers, CM, Seeff, LB, Stehman-Breen, CO, Hoofnagle, JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631. (Kanıt değeri E)
2. 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. (Kanıt değeri E)
3. 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. (Kanıt değeri E)
4. 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. (Kanıt değeri C)
5. 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. (Kanıt değeri C)



6. 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. (Kanit değeri D)
7. 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: 79-88. (Kanit değeri C)
8. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology*. 2006; 43(2 Suppl 1): S207-20. (Kanit değeri E)

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.

KAYNAKLAR

1. Gane, E, Pilmore, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427. (Kanit değeri E)
2. Fabrizi, F, Martin, P. Management of hepatitis B and C virus infection before and after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 583. (Kanit değeri E)
3. 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. (Kanit değeri C)
4. 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. (Kanit değeri C)

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 anti-HBc (+) 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, immunosupresyon sebebi ile ALT düzeyi yanıltıcı olabileceğinden HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir.
- Lamivudin başlanmış ve tedavi altında iken direnç gelişmiş hastalarda tedaviye adefovir eklenmelidir.
- Alfa interferon böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır

KAYNAKLAR

1. Fabrizi, F, Martin, P. Management of hepatitis B and C virus infection before and after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 583. (Kanit değeri E)
2. 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. (Kanit değeri E)
3. 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. (Kanit değeri C)
4. Fehr, T, Ambuhl, PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049. (Kanit değeri E)

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.

KAYNAKLAR

1. 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. (Kanıt değeri C)
2. 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. (Kanıt değeri C)
3. 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. (Kanıt değeri C)
4. 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. (Kanıt değeri C)
5. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S207-20. (Kanıt değeri E)

Karaciğer transplantasyonu adayı kronik HCV enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kronik HCV enfeksiyonu tedavisi ciddi komplikasyon riski taşıdığından bu hastalar çok deneyimli ve transplantasyon yapılabilen merkezlerde tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 Suppl 1: S31. (Kanıt Değeri: C)
2. 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. (Kanıt Değeri: A9)
3. Everson GT. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list?. *J Hepatol* 2005; 42: 456. (Kanıt Değeri: C)
4. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003 Nov; 9: S1-9. (Kanıt Değeri: C)

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.

KAYNAKLAR

1. 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. (Kanıt Değeri: A).
2. 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 (Kanıt Değeri: A).
3. 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. (Kanıt Değeri: A)
4. 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. (Kanıt Değeri: D)
5. 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. (Kanıt Değeri: A)
6. 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: 43-7. (Kanıt Değeri: C)

Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

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



alternatifleri sebepleri ile interferon kontrendikedir.

KAYNAKLAR

1. Villeneuve JP, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207. (Kanıt Değeri: D)
2. 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. (Kanıt Değeri: D)
3. 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. (Kanıt Değeri: D)

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.

KAYNAKLAR

1. 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. (Kanıt Değeri: C)
2. 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. (Kanıt Değeri: E)
3. 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. (Kanıt Değeri: C)
4. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arikian 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. (Kanıt Değeri: C)

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 nükleosid/nükleotid analogu ilk seçenek olabilir.

- Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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. (Kanıt Değeri: E)
2. 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. (Kanıt Değeri: C)
3. 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. (Kanıt Değeri: E)
4. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, et al. Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 1995; 22: 257. (Kanıt Değeri: C)
5. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007; 13: 323-6 (Kanıt Değeri: E)

Karaciğer transplantasyonu sonrası HDV reenfeksiyonu nasıl önlenir?

- HDV re-enfeksiyonu için özgül profilaksi yoktur.
- HBV re-enfeksiyonu olmadan HDV re-enfeksiyonu abortif olduğundan, HBV re-enfeksiyonunu engellemeye yönelik tedbirler geçerlidir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası HDV hepatiti nüksü nasıl tedavi edilmelidir?

- Etkinliği gösterilmiş bir tedavi modalitesi yoktur.

KAYNAK

1. 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. (Kanıt Değeri: C)

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

- İmmunosupresif tedavi veya sitotoksik kemoterapi başlanacak tüm hastalarda tedavi öncesinde HBsAg ve anti-HBc aranmalı; HBsAg (+) hastalarda HBeAg, Anti-HBe, serum HBV DNA düzeyleri bakılmalıdır.
- HBV pozitif hastalarda immunosupressif

tedavi süresince; ayda bir transaminazlara, 3 ayda bir HBV DNA dahil serolojik testlere bakılmalıdır.

- HBsAg pozitif hastalarda, profilaktik anti-HBV tedaviye kemoterapiden en az 1 hafta önce başlanılmalı ve immün yetersizlik durumu düzeldikten sonra da en az 6 ay devam edilmelidir.
- Nükleosid/nükleotid analogları tercih edilmelidir.
- İzole anti-HBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), Anti-HBc (+)] ALT, HBsAg ve HBV DNA ile takip edilmelidir. ALT yükseldiğinde HBV DNA takibi yapılmalı, HBsAg ve/veya HBV DNA (+) olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır.
- Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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. (Kanıt Değeri: C)
2. Kohrt HE, Ouyang DL, Keffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003. (Kanıt Değeri: A)
3. 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. (Kanıt Değeri: D)
4. 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. (Kanıt Değeri: A)

Transplantasyon dışı immunosupresif 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 siktır ve antiviral tedavi öncesi bunların iyi kontrol edilmesi gerekir

KAYNAKLAR

1. 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: 513-7. (Kanıt Değeri: B)

2. KO, Currie SL, Shen H, et al. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U.S. veterans. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 570-8. (Kanıt Değeri: B)
3. Soresi M, Tripi S, Franco V, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1119-25. (Kanıt Değeri: B)
5. 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. (Kanıt Değeri: B)
6. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. 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: 529-35. (Kanıt Değeri: B)
7. 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: 943-9. (Kanıt Değeri: B)
8. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 29-35. (Kanıt Değeri: B)

Yaşlı (65 yaş üzeri) hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

- Kronolojik yaş tedavi açısından bağlayıcı değildir.

KAYNAKLAR

1. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, et al. 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. (Kanıt Değeri: C)
2. Honda T, Katano Y, Urano F, et al. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged > or = 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 989-95. (Kanıt Değeri: C)

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

- Bu hastalarda replikatif fazda olan virusa yönelik tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al; 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: 100-7. (Kanut Değeri C)

2. Lok A, et al. AASLD Guideline Hepatology 2007 (Kanut Değeri E) 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.
4. Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 727-32. (Kanut Değeri C)

HIV enfeksiyonu ile ko-enfekte hastalarda ne yapılmalıdır?

Tedavi deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. Hepatology 2006; 43(2 Suppl 1): S207-20. (Kanut değeri E)

Çocuklarda Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Kimler hepatit B enfeksiyonu için taranmalıdır? (1-E, 2-E, 3-E, 4-E, 5-E)

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

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

- HBsAg
- Anti-HBc IgG
- Anti-HBs

Tarama testi pozitif olan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tanısında ve hastanın değerlendirilmesinde kullanılan testler nelerdir? (8-E)

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

- Hepatit D enfeksiyonu açısından hastanın değerlendirilmesi,
- Karaciğer hastası olan her çocuk hastaya serolojisine bakılarak gereğinde hepatit A aşısı uygulanmalıdır.

KHB enfeksiyonunda tedavinin amaçları nelerdir? (4-E)

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

Kimler tedavi edilmelidir? (1-E, 2-E, 3-E, 4-E, 5-E)

İki yaşın üzerindeki çocuklarda altı aydan uzun süredir devam eden

- Alanin aminotransferaz (ALT) >Normalin birbuçuk katı ve/veya Histolojik aktivite indeksi (HAİ) >4 olanlar,
- HBeAg pozitif olanlarda HBV DNA düzeyleri 20000 IU/mL (10^5 kopya/mL) üzerinde olanlar.

Kimler tedavi edilmemelidir? (1-E, 2-E, 3-E, 4-E, 5-E)

Bugünkü tedavi modaliteleri ile:

- İmmunotolerant çocuklar (ALT normal ve HAİ <5),
- İnaktif HBsAg taşıyıcıları [HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), Serum HBV DNA <2000 IU/mL, normal ALT/AST düzeyleri].

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



KHB enfeksiyonunda tedavi seçenekleri nelerdir?

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

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

İnterferon alfa 2a/2b: 5-6 MU/m², subkutan, haftada üç kez, 6 ay süreyle (maksimum 10 MU)
Lamivudin: 3 mg /kg (maksimum 100 mg/gün), peroral, en az 1 yıl (serokonversiyondan sonra 6 ay)

- İnterferon alfa ve lamivudin kombinasyon tedavisinin interferon alfa monoterapisine göre kalıcı yanıt açısından üstünlüğü gösterilememiştir, ancak KHB'li çocuklarda literatürde üzerinde uzlaşılan bir tedavi modeli olmamakla birlikte kombine tedaviyi savunanlar da vardır.
- Biyopsisinde fibrozisi olan hastalarda lamivudin kullanılmalıdır.
- Özel durumlarda lamivudin monoterapisi kullanılabilir (immunosupresif hastalar ve dekompanse sirozlu hastalar).

İnterferon alfa kontrendikasyonları nelerdir? (8-E)

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

KHB enfeksiyonunda tedaviye iyi yanıt kriterleri nelerdir? (8-E)

- Tedavi öncesi transaminaz değerlerinin normalin iki katından yüksek olması,
- HBV DNA düzeyinin düşük olması,
- Hastalığın süresinin kısa olması ve siroz gelişmemiş olması,
- Karaciğerde histolojik aktivitenin yüksek olması,
- Tedavinin ikinci-üçüncü ayında ALT yükselmesi,

- Eşlik eden diğer hastalıkların (HIV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği vb.) olmaması,
- Perinatal dönemde enfekte olmayanlar,
- Genotip A ve B ile enfekte hastalar.

KHB enfeksiyonunda tedaviye yanıtın izlenmesi ve değerlendirilmesi nasıl olmalıdır? (1-E, 2-E, 3-E, 4-E, 5-E)

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

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

İnterferon alfa yan etkileri açısından ilk ay haftada bir, 2-4 ay arasında iki haftada bir, 4-6 ay arasında ayda bir lökosit ve trombosit sayıları izlenmelidir:

- Trombosit sayısı 50000/mm³ ise doz azaltılmalı veya atlanmalı, daha düşük değerlerde (<30000/ mm³) bulunursa ilaç kesilmelidir. Mutlak nötrofil sayısı 1000-1500/mm³ ise doz azaltılmalı veya atlanmalı, daha düşük değerlerde (<1000/ mm³) tedavi kesilmelidir.
- Yüksek ateşe bağlı konvülsiyon durumunda tedavi kesilir. Yüksek ateşle seyreden enfeksiyonlarda tedaviye ara verilir.
- Ciddi depresyonda tedaviye ara verilir veya kesilir.

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında strateji ne olmalıdır? (1-E)

- ALT 3 aylık periyodlar ile 1 yıl süre ile izlenmelidir. Sürekli normal bulunması halinde izlem aralığı 6-12 aya çıkartılmalıdır.
- HBV DNA negatif ve ALT yüksek ise ALT yüksekliğini yapabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.
- ALT sınırda yüksek seyrediyorsa ya da HBV DNA >20000 IU/ml ise biyopsi yapılmalıdır.

Biyopsi sonucu orta/şiddetli inflamasyon ya da anlamlı fibroz var ise tedavi düşünülmemelidir.

Tedaviye yanıtız ve relaps gösteren hastalarda strateji ne olmalıdır? (9-A)

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

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

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

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

Çocuklarda bu grup olgular çok az olduğu için yeterli veri yoktur. Bu hastalarda HBV DNA düzeyi 2000-20000 IU/mL durumlarında beklenmeden

tedavi başlanabilir. HBeAg pozitif olgular gibi tedavi edilmelidir, ancak relapslar daha fazla görüldüğü için daha uzun süreli ve yüksek doz interferon alfa önerilmektedir.

Lamivudin direnci gelişen hastalarda strateji ne olmalıdır? (F)

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

Hemodiyaliz hastalarında tedavi ne olmalıdır? (1-E)

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

İmmunosupresif hastalarda tedavi ne olmalıdır? (1-E)

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

Çocuklarda Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Kimler hepatit C enfeksiyonu için taranmalıdır? (17-E)

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

- Hepatit C virusu (HCV) ile enfekte annelerin çocukları,
- Vertikal geçişli olgularda spontan klirens ilk 18 ayda gelişebileceğinden dolayı HCV ile enfekte anne çocukları 18 aydan sonra anti-HCV ve HCV RNA ile değerlendirilmelidir. Eğer erken tanımlanmak istenirse ilk sağlam çocuk muayenesi sırasında 1-2 aylık iken HCV RNA bakılabilir.
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (talasemi, hemofili vb. hastalar),
- Hemodiyaliz hastaları,
- Kemoterapi alan hastalar,
- 1996 yılından önce kan transfüzyonu yapılanlar,
- Organ transplantasyonu yapılanlar,
- Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklar,
- İntravenöz ilaç bağımlısı olan adölesanlar.

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan testler nelerdir? (18-E, 19-E)

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

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

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

Karaciğer biyopsisi: Her ne kadar karaciğer histolojisindeki hasar derecesi ve ALT düzeyi dikkate alınmaksızın tüm çocuk hastalara tedavi önerilse de bu konudaki geniş çaplı çalışmalar

sonuçlanıncaya kadar tedavi öncesi her hastaya başlangıçta biyopsi yapılmalıdır.

KHC enfeksiyonunda tedavinin amaçları nelerdir? (17-E)

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

KHC enfeksiyonunda tedaviye iyi yanıt kriterleri nelerdir? (21-A)

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

Kimler tedavi edilmelidir? (17-E)

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

Kimler tedavi edilmemelidir? (17-E)

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

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

Ribavirin: Ağır anemi, böbrek yetersizliği, serebrovasküler hastalıklar.

KHC enfeksiyonlu çocuklara hangi tedaviler uygulanmalıdır? (18-A, 21-A)

Kontrendikasyon yoksa interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu uygulanmalıdır. İnterferon alfa 2a/2b: 3-5 MU/m², subkutan, haftada üç kez ve ribavirin: 15 mg/kg, peroral, her gün verilir. Genotip 1 ile enfekte hastalarda on ikinci haftada viral yanıt yoksa (HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmik düşüş olmamışsa) tedavi kesilir. Yanıt varsa tedaviye 48 hafta devam edilir. Genotip 2 veya 3 ile olan enfeksiyonlarda 24 haftalık kombine tedavi yeterlidir.

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

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

Sirozlu hastalar tedavi edilmeli mi? (21-A, 19-3D)

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

“Human immunodeficiency virus” (HIV) ile ko-enfekte hastalar tedavi edilmeli mi? (17-E)

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

ALT değerleri normal hastalar tedavi edilmeli mi? (17-E)

ALT normal hastaların yarısında yıllar içinde

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

Kronik böbrek hastaları ve hemodiyaliz uygulanan çocuklarda tedavi nasıl olmalıdır?

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

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar da KCH enfeksiyonu tedavi edilmeli mi?

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

AHC enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir? (17-E)

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

Tedaviye yanıtız veya tedavi sonu relaps gelişen hastalara ne yapılmalıdır? (17-E)

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

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

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

Çocuklarda Özel Hasta Gruplarında ve Kombine Hepatitlerde Tedavi

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

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

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

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

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Tek seçenek lamivudindir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

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

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

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

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

Bu hastalarda replikatif fazda olan virusa yönelik

tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sonuçları tekil enfeksiyondakinden farklı değildir.

Kronik hepatit D enfeksiyonlu olgularda tedavi ne olmalıdır?

Çocuklarda yeterli veri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
2. Sherman M, Shafraan S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 Suppl C: 5C-24C.
3. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007; 14: 147-52.
4. Heller S, Valencia-Mayoral P. Treatment of viral hepatitis in children. *Arch Med Res* 2007; 38: 702-10.
5. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 160-7.
6. Pardo M, Bartolome J, Carreno V. Current therapy of chronic hepatitis B. *Arch Med Res* 2007; 38: 661-77.
7. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vignante A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 943-9.
8. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 Suppl 1: S56-60.
9. Chuang TW, Hung CH, Huang SC, Lee CM. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membranous glomerulopathy after lamivudine monotherapy. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 869-73.
10. Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 92-8.
11. Dumas L, Vergani D, Mieli-Vergani G. Hepatitis B virus: something old, something new. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 14-7.
12. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2):127-33.
13. Kansu A, Doganci T, Akman SA, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a

- and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11: 255-61.
14. Ozgenc F, Arikan C, Sertozy RY, Nart D, Aydogdu S, Yagci RV. Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children. *Antivir Ther* 2004;9:729-32.
 15. Caccamo L, Agnelli F, Reggiani P, et al. Role of lamivudine in the posttransplant prophylaxis of chronic hepatitis B virus and hepatitis delta virus coinfection. *Transplantation* 2007; 83: 1341-4.
 16. Mutimer D. Hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1031-41.
 17. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
 18. Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut* 2005; 54: 852-7.
 19. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 499-505.
 20. Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Figlerowicz M, Sluzewski W. Adverse effects during the treatment with pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1095-103.
 21. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005; 42: 1010-8.
 22. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 209-16.