

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis in Special Hosts and Special Situations: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Reşit Mıstık¹, Mehtap Aydın², Süleyman Aksoy³, Nilgün Altın⁴, Nilsun Altunal⁵, Kemal Avşar⁶, Selma Bezirgan⁷, Çağrı Büke⁸, Ali Kutta Çelik⁹, Ekrem Çelik¹⁰, Nebahat Dikici¹¹, Kenan Hızal¹², Serap İskender¹³, Ali Kaya¹⁴, Fatime Korkmaz¹⁵, Şükran Köse¹⁶, Cahide Saçlıgil¹⁷, Fatma Sırmatal¹⁸, Hüseyin Tarakçı¹⁹, Hüseyin Turgut²⁰, Ediz Tütüncü⁴, Zerrin Yuluğkural²¹

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Burdur Bucak Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Burdur, Türkiye

⁴Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Artvin Hopa Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Artvin, Türkiye

⁶Isparta Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

⁷Sakarya Geyve Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁸Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁹Mersin Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

¹⁰Erzurum Oltu Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

¹¹Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

¹²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹³Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

¹⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

¹⁵Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

¹⁶İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹⁷İstanbul Kartal Yavuz Selim Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁸Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

¹⁹İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²⁰Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

²¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, özel konaklarda ve özel durumlarda kronik hepatit yönetimine ilişkin bir uzlaş raporu hazırlamak üzere bir toplantı düzenlemiştir. Raporda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar, hepatit B virusu (HBV) için sırasıyla kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda kronik hepatit B (KHB) tedavisi, karaciğer nakli sonrası HBV enfeksiyonunun nüks etmesinden korunma ve nüks gelişen hastalarda tedavi, fulminan hepatit B tedavisi, hemodiyaliz hastalarında KHB tedavisi

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases convened a meeting to develop a consensus report on management of chronic hepatitis in special hosts and special situations. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed at the end of each section such as therapy of chronic hepatitis B (CHB) in patients with compensated and decompensated cirrhosis, prevention and therapy of recurrent hepatitis B after liver transplantation, management of fulminant

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Reşit Mıstık, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel./Phone: +90 224 295 00 00 Faks/Fax: +90 224 295 00 19 E-posta/E-mail: mistikr@uludag.edu.tr

(Geliş / Received: 23 Haziran / June 2014; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.29



visi, karaciğer dışı solid organ transplantı alıcılarında KHB yönetimi, transplantasyon dışı immünoşüpre hastalarda KHB yönetimi, HBV ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) koinfeksiyonunda tedavi, HBV ve hepatit C virusu (HCV) koinfeksiyonunun yönetimi, alkol ve madde bağımlılarında KHB yönetimi, gebelik ve emzirme döneminde KHB tedavisi, HBV infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular, HBV, HCV ve hepatit D virusu koinfeksiyonu ve HCV için sırasıyla kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda kronik hepatit C (KHC) tedavisi, karaciğer nakli sonrası HCV infeksiyonu nüks eden hastalarda tedavi, hemodiyaliz hastalarında KHC tedavisi, karaciğer dışı solid organ transplantı alıcılarında KHC yönetimi, HCV, HBV ve HIV koinfeksiyonunda tedavi, transplantasyon dışı immünoşüpre hastalarda KHC yönetimi, HCV infeksiyonu ve biyolojik ilaçlar, HCV infeksiyonu ve kemoterapi, alkol ve madde bağımlılarında KHC tedavisi, karaciğer yağlanması ve KHC, hemoglobinopati ve KHC, gebelik ve emzirme dönemlerinde KHC, HCV infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular gibi ayrı ayrı bölümler halinde gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler her bölümün sonunda sunulmuştur.

Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 48-68.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, kronik hepatit C, siroz, karaciğer transplantasyonu, hemodiyaliz, immünoşüpresyon.

hepatitis B, therapy of CHB in hemodialysis patients, management of CHB in nonliver solid organ transplant recipients, management of CHB in immunosuppressed nontransplant patients, therapy of hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection, management of HBV and hepatitis C virus (HCV) coinfection, management of CHB in alcoholic patients and injecting drug users, therapy of CHB in pregnancy and lactation period, extrahepatic manifestations in HBV infection, HBV, HCV and hepatitis D virus coinfection, therapy of chronic hepatitis C (CHC) in patients with compensated and decompensated cirrhosis, treatment of patients with recurrent HCV infection following liver transplantation, therapy of CHC in hemodialysis patients, management of CHC in nonliver solid organ transplant recipients, therapy of HCV, HBV and HIV coinfection, management of CHC in immunosuppressed nontransplant patients, HCV infection and biological agents, HCV infection and chemotherapy, management of CHC in alcoholic patients and injecting drug users, fatty liver and CHC, hemoglobinopathy and CHC, CHC in pregnancy and lactation period, extrahepatic manifestations in HCV infection.

Klimik Dergisi 2014; 27(Suppl. 1): 48-68.

Key Words: Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, cirrhosis, liver transplantation, hemodialysis, immunosuppression.

Hepatit B Virusu

Kompense ve Dekompense Sirozlu Hastalarda Kronik Hepatit B Tedavisi

Kompense sirozlu hastalarda amaç hastanın dekompanse olmasını önlemek, dekompanse sirozlularda ise karaciğer transplantasyonunu olabildiğince geciktirmek ve önlemektir. Hepatit B virusu (HBV)'na bağlı kompanse sirozlu hastalarda sepsis ve dekompanse riski nedeniyle interferon (IFN) tedavisi yeğlenmez; verilecekse de yakın izlem altında verilmelidir (1). Oral antiviraller olarak ilk seçenekler yüksek potensli ilaçlar olan entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF)'dir. Bu iki ilacın sağlanamadığı durumlarda lamivudin (LAM) de verilebilir. Bu hastalarda 24 ve 48. haftalarda HBV DNA düzeyine bakılmalıdır. Hastaların izlemi HBV DNA düzeyini 10-15 İÜ/ml'ye değin saptayabilen cihazlarla yapılmalıdır (2).

Dekompanse sirozu olan tüm kronik hepatit B (KHB) hastaları, HBV DNA, HBeAg ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakılmaksızın tedavi yönünden değerlendirilmelidir (2). Ancak aktif HBV replikasyonu (HBV DNA düzeyi >2000 İÜ/ml, HBe antijenemisi) olan dekompanse sirozlu hastalardaki tedavi daha başarılıdır. Dekompense sirozu olan hastaların tedavisinde de yüksek potensli antiviraller yeğlenir. Düşük dozlarda bile hepatit alevlenmelerine ve infeksiyöz komplikasyonlara neden olabileceğinden, dekompanse sirozlu hastalarda IFN kullanılmamalıdır (3,4). Dekompense sirozu olan KHB hastalarında ölümlerin çoğunun tedavinin ilk 6 ayında meydana geldiği ve tedavi öncesindeki bilirubin, kreatinin ve HBV DNA düzeylerinin artmış olmasının yüksek risk faktörleri olduğu saptanmıştır. HBV replikasyonunun erken baskılanmasıyla olumlu sonuçlar alınması mümkündür (5).

Öneriler

1. Kompense veya dekompanse sirozlu hastalarda IFN yeğlenmemelidir.
2. Sirozlu hastalarda ilk seçenekler, yüksek potensli ilaçlar olan ETV ya da TDF olmalıdır.

Karaciğer Nakli Sonrası HBV İnfeksiyonunun Nüks Etmesinden Korunma ve Nüks Gelişen Hastalarda Tedavi

Siroz olgularının yaklaşık %30'u, primer karaciğer kanseri olgularının ise %53'ü, HBV infeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir. Ancak uygun profilaksi uygulanmadığında, HBV infeksiyonu, nakil sonrası 6-12 ay içinde %80-100 gibi yüksek oranlarda nüks etmektedir (6). HBV infeksiyonu profilaksisi ve tedavisindeki gelişmelerle 5 yıllık yaşam oranı %90'ın üstüne çıkmış, nüks oranları %10'un altına düşmüştür (7,8). Nakil sonrası nüks, genellikle profilaksinin yetersizliği sonucu gelişir (8,9). HBsAg-pozitif karaciğer nakli hastalarının yönetimi üç bölümde incelenebilir: [1] Nakil öncesi yaklaşım, [2] nakil sonrası profilaktik yaklaşım ve [3] nakil sonrası tedavi edici yaklaşım (10).

Nakil Öncesi Yaklaşım

Karaciğer nakline gidecek tüm HBsAg-pozitif hastalara, nakil öncesinde nükleoz(t)id analogları (NA) ile tedavi önerilmektedir (6,9-11). En çok deneyim LAM ile olmakla birlikte son zamanlarda ilk seçenek olarak dirence karşı genetik bariyeri yüksek ETV veya TDF gibi bir NA önerilmektedir (7,10).

Nakil Sonrası Profilaktik Yaklaşım

Karaciğer nakli sonrası en az 6 ay boyunca serum anti-HBs düzeylerinin 100 İÜ/lt üzerinde tutulmasının, HBV infeksiyonu nüksünü önleyebildiği gösterilmiştir (12). Hepatit B immün globülini (HBIG)'nin, 1990'lı yıllarda, rutin kullanıma girmesiyle HBV infeksiyonu nüks oranı %20'nin altına düşmüştür (10,12). Yine de tek başına HBIG profilaksisiyle 3-5 yılda hastaların %36-56'sında nüks gelişmektedir (7). NA'ların kullanıma girmesinden sonra tek başına HBIG profilaksisinden uzaklaşmıştır (6,10).

HBIG uygulaması için ideal süre, ideal doz, ideal aralık, uygulama yolu ve tedavi şeması yönünden genel olarak kabul görmüş bir yaklaşım yoktur (6,7,10,13). HBIG genellikle üç

aşamada uygulanır: [1] Karaciğer nakli süresince, anhepatik fazda, intravenöz (İV) olarak 4000-10000 İÜ; [2] nakil sonrası 3-7 gün süresince, intramüsküler (İM) veya İV 2000-10000 İÜ/gün; [3] nakli izleyerek anti-HBs düzeyi 100 İÜ/lt üzerinde tutulacak şekilde yüksek doz (10000 İÜ/ay) ya da düşük doz (400-2000 İÜ/14 gün veya 3000-6000 İÜ/ay veya 10000 İÜ/2-3 ay) verilir (6,8). İdame dozu ya seçilen sabit bir miktarda uygulanır ya da çoğu merkezde yeğlendiği gibi alıcının anti-HBs düzeyi izlenerek belirlenir. Ancak optimal anti-HBs düzeyi hakkında bir görüş birliği yoktur. Bazen anti-HBs düzeyi >100 İÜ/lt olarak tutulmaya çalışılırken; bazen de ilk 14 gün >500 İÜ/lt, sonra >100-200 İÜ/lt, 6. aydan sonra ise >100 İÜ/lt olarak tutulması hedeflenmektedir (8,13).

Avustralya ve Yeni Zelanda'da İM HBIG, LAM ile kombine olarak kullanılmaktadır. Anti-HBs düzeyi, nakil sırasında 800 İÜ, sonra 1 hafta 800 İÜ/gün ve daha sonra 800 İÜ/ay olanlarda 5 yılda yaklaşık %4 nüks bildirilmiştir (8,12). Ancak bu çalışmalar bire bir veya randomize kontrollü çalışmalar değildir. Kabul edilen bir başka rejim, nakil sırasında ve nakilden sonraki ilk hafta İV HBIG, sonra İM HBIG kullanılmasıdır (8). Maliyeti düşürmek için daha düşük doz HBIG'nin İM veya subkutan (SC) olarak uygulanmasıyla ilgili çalışmalar sürmektedir (10).

Nüks gelişiminin önlenmesi amacıyla standard olarak kabul edilen HBIG ve NA kombinasyonu uygulanmasıdır. Ancak optimal protokol tartışmalıdır (9). HBIG ve LAM kombinasyonu ile izlenen nüks oranı, HBIG ve ETV ya da TDF kombinasyonlarına göre daha yüksektir (10,13,14).

Hepatit B profilaksisinin ömür boyu verilmesi, standard bir yaklaşım olmakla birlikte, HBIG'nin ömür boyu veya daha kısa süre verildiği protokoller arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (8,13). Bazı merkezler ömür boyu HBIG uygulamasını desteklerken, bazı merkezler yeni NA'ların kullanıma girmesiyle, kısa süreli HBIG ve ömür boyu NA kullanmayı yeğlemektedir (6). Özellikle risk faktörleri düşük olan hastalarda HBIG erken dönemde kesilip, tedavi NA ile sürdürülebilir (8,10). Hatta bazı merkezler HBIG kesildikten sonra, tedaviyi bir süre NA ile sürdürüp, sonra NA'yı da kesmektedir (6). HBIG'nin erken dönemde kesilmesinin, daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (8,10,14).

Yüksek direnç ve nüks oranları nedeniyle profilakside LAM'ın tek başına uygulanması düşünülemez (7,10). ETV ve TDF monoprofilaksisi ise özellikle nüks riski düşük hastalarda düşünülebilir (7,10,11,13). Ancak monoprofilaktik yaklaşımla ilgili iyi tasarlanmış çalışmalar yapılmıyacağına değin, HBIG ve NA kombinasyonu en mantıklı yaklaşım olarak görünmektedir (10,14). Öte yandan nakil sonrasında yüksek ve yinelenen dozlarda hepatit B aşısı yapmanın ilk sonuçları da umut verici görülmüş, ancak izleyen çalışmalarda yanıt oranları düşük bulunmuştur (12,13).

Anti-HBc-pozitif vericiden karaciğer transplantasyonu: Organ bulunmasında yaşanan güçlüklerden dolayı anti-HBc-pozitif vericilerden nakil yapılabilmektedir (8,10). Böyle veri-

ciler söz konusu olduğunda yeğlenecek alıcılar HBsAg-pozitif hastalardır. HBsAg-negatif hastalara nakil yapıldığında *de novo* HBV enfeksiyonu gelişebilir (10). Bu alıcılarda da profilaktik olarak HBIG ve NA kombinasyonu uygulanması oldukça etkindir (10,15).

Nakil Sonrası Nüks Gelişen Hastalarda Tedavi

HBV enfeksiyonu nüksü, genellikle, karaciğer nakli sonrası serumda HBV DNA ve HBsAg'nin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır (10). Nakil sonrası erken dönemde, genellikle ilk 6 ay içinde görülür (8). HBeAg'nin pozitif olması, HBeAg'nin negatif ancak HBV DNA düzeyinin yüksek olması, ilaç direncinin olması ve HBV ile ilişkili siroz gelişimi, nakil sonrası dönemde nüks gelişmesi riskinin yüksek olduğuna işaret eder. Fülminan hepatit, HDV ile koinfeksiyon, HBeAg'nin negatif olması ve HBV DNA düzeyinin düşük olması ise nakil sonrası dönemde nüks gelişmesi riskinin daha düşük olduğunu gösterir (7,8,12). Nüks gelişmesinin sonucunda graft yetmezliği, hızla siroza ilerleme, fülminan hepatit, fibrozan kolestatik hepatit ve ölüm ortaya çıkabilir (6,7,9).

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksü gelişen olgularda tedavi yaklaşımı, nakil olmayanlarla aynı ilkeleri içermektedir (7). Hastanın daha önce aldığı antiviral tedavi, virusun direnç profili, böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlar göz önünde bulundurulur (7,10). Etkisinin sınırlı olması ve graft rejeksiyon riski taşıması nedeniyle IFN kullanılmaz. Uzun süreli kullanımda yüksek direnç riski taşıdığı için LAM da yeğlenmez. Adefovir (ADV) daha etkin ve güvenli bir seçenek olarak görünmekle birlikte, direnç gelişimi riski, nefrotoksisite potansiyeli ve renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmesi gibi dezavantajları vardır. Telbivudin (LdT)'in karaciğer transplant alıcılarında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (7). ETV ve TDF ilgi çekici seçenekler olarak görünmektedir (10). ETV, NA-naif olgularda oldukça etkilidir. Ancak LAM direnci olan hastalardaki antiviral aktivitesi sınırlıdır (7). LAM direnci olan hastalarda TDF yeğlenmelidir (7,10). Son çalışmalarda karaciğer transplant alıcılarında ETV ile TDF arasında renal komplikasyon yönünden fark görülmemekle birlikte, NA-naif hastalarda TDF yerine nefrotoksisitesi olmayan ETV yeğlenebilir (10). Nüks gelişen olgularda ömür boyu NA tedavisi kullanılmalıdır (9).

Retransplantasyon: HBV enfeksiyonu nüksünde, uygun profilaktik ve tedavi edici protokollerin uygulanmasıyla retransplantasyon yapılabilir (9,16). Ancak etkinliğinin daha ileri randomize çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. İkinci nakilden sonra da hepatit B nüksü gelişirse mortalite hızı %95'in üzerindedir (16).

Öneriler

1. Karaciğer nakline gidecek tüm HBsAg-pozitif hastalar bir NA ile tedavi edilmelidir. Bu amaçla ETV veya TDF yeğlenmelidir.
2. Nakil sırasında ve nakil sonrasında profilaksi için HBIG ve NA (ETV veya TDF) kombinasyonu yeğlenmelidir. Profilaksi ömür boyu verilmelidir. HBIG idame dozu alıcının anti-HBs düzeyi izlenerek belirlenmelidir.

3. Anti-HBc-pozitif bir verici söz konusu olduğunda alıcı olarak öncelikle HBsAg-pozitif hastalar yeğlenmelidir. HBsAg-negatif hastalara anti-HBc-pozitif vericilerden nakil yapılacaksa, profilaktik HBIG ve NA kombinasyonu verilmelidir.
4. Nakil sonrası nüks gelişen hastaların tedavisi düzenlenirken önceki antiviral tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Mümkünse antiviral direnç paterni belirlenmelidir. NA naif hastalarda ETV veya TDF yeğlenmelidir. TDF seçilen hastalarda böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Nüks gelişen olgularda ömür boyu NA tedavisi kullanılmalıdır. Uygun profilaktik ve tedavi edici protokollerin uygulanmasıyla retransplantasyon düşünülmemelidir.

Fülminan Hepatit B Tedavisi

Fülminan hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hepatik ensefalopatiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Bu olguların yoğun bakım koşullarında izlenmesi ve zaman geçirmeden karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda, öncelikle fülminan hepatit gelişimini hızlandırabilecek ishal, kabızlık, kusma, koagülasyon bozukluğu, gastrointestinal kanama ve benzeri durumlar kontrol altına alınmalıdır. Gastrointestinal kanamayı önlemek için hastalara profilaktik olarak H₂ reseptör blokerleri, proton pompası inhibitörleri ya da sukralfat verilmelidir (17,18). Eğer hastaya invazif bir işlem yapılacaksa, işlem öncesinde trombositopeni, koagülasyon bozukluğu için replasman tedavisi önerilir. Bu hastalar ciddi infeksiyon ve sepsis riski altındadırlar. İnfeksiyonlar en fazla, solunum ve dolaşım sisteminde ve üriner sistemde görülmektedir (19). Ensefalopatinin ileri evrelerindeki, hızlı progresyon gösteren, refrakter hipotansiyonu olan veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (20).

Ensefalopati geliştiğinde hava yolunun korunmasına öncelik verilir. Fülminan hepatit tablosunda olan bir hastayı aspirasyon riskinden korumak için, derece II'de mide dekompresyonunu sağlamak için nazogastrik tüp takılmalı, derece III koma geliştiğinde ise intübasyon uygulanmalıdır.

Hemodinamik bozukluklar sonucu ortaya çıkan hipotansiyon için sıvı replasmanı, kolloid veya albümin uygulanabilir. Gerekirse hipotansiyonu dengelemek amacıyla dopamin ya da norepinefrin kullanılabilir. Hemodinamik ve renal parametrelerin monitörizasyonu, glikoz, elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanmasında önemlidir. Akut böbrek yetmezlikli hastalar için diyaliz desteği gerektiğinde, aralıklı uygulama yerine sürekli uygulama yöntemi yeğlenmelidir. Hipokalemi ve alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir. Azotemi gelişmesi durumunda, diüretikler kesilmeli; nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Kafaiçi basınç artmasının önlenmesi için mannitol kullanılmalıdır. Eğer hastada sıvı yüklenmesi olursa fazla sıvıyı uzaklaştırmak amacıyla diyaliz gerekebilir. Kafaiçi basınç regülasyonu ve herniasyon gelişimini önlemek amacıyla geçici hiperventilasyon, hipertonic salin solüsyonu, barbitüratlar ve hipotermi etkili olabilir. Akut karaciğer yetmezliğinde olumlu etkisi olmadığından deksametazon uygulanmamalıdır (21).

Derece I ensefalopatili hastalar bazen yoğun bakım ünitesi gerekmeksizin servislerde izlenebilir. Mental durumda değişiklik ya da derece II ensefalopati gelişmesi durumunda hastalar hızla yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Bu hastaları sedasyondan korumak gerekir. Kontrol edilemeyen ajitasyonlar veya nöbet gelişecek olursa fenitoin ya da düşük doz kısa etkili benzodiyazepinlerle tedavi edilebilir. Hastaların başı 30° kaldırılacak şekilde pozisyon verilerek yatırılmalıdır. Beyin ödeminin patogeneğinde amonyak önemli rol oynar. Amonyacı düşürmeye yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Hastada ishal yapmayan en yüksek dozda katartik verilmeli, protein alımı kısıtlanmalıdır. Laktülozun enteral yoldan verilmesiyle amonyak düzeyinin düşürülmesi beyin ödeminin tedavisi ya da önlenmesinde yardımcı olabilir. Amonyak yapımının azaltılması için neomisin, paromomisin, rifaksim gibi absorbe olmayan ve üreolitik bakterilere etkili antibiyotiklerle barsak bakterilerinin süpresyonu sağlanmalıdır. Amonyacı biyokimyasal nötralizasyonu için L-ornitin aspartat, sodyum benzoat, aminoasitlerin α -keto analogları kullanılabilir. Kafaiçi basınç artmasını gösteren her türlü nörolojik bulgu değerlendirilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir. Kafaiçi basınç artmasının klinik bulgusu olan hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum (Cushing triadi) her zaman saptanmayabilir. Nörolojik değişiklikler (pupiller dilatasyon veya deserebrasyon bulguları gibi) ileri dönemlerde ortaya çıkabilir. Derece III ve IV ensefalopatili hastalarda kafaiçi basınç monitörü yerleştirilerek kafaiçi basınç, serebral perfüzyon basıncı ve serebral oksijen tüketimi izlenmelidir. Serebral perfüzyon basıncının idamesi için sistemik kan basıncı desteklenmeli, ancak kontrolsüz sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ödemin saptanmasında özellikle erken dönemde güvenilir olmayabilir. Yine de kafaiçi basınç artışına yol açan patolojilerin saptanması amacıyla hastalara BT çekilmelidir. Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle alkolik sirozlu hastalarda çinko eksikliği yaygındır. Hafif hepatik ensefalopatide çinko replasmanının düzeltici etkileri saptanmıştır (22).

Kronik Hepatit B Zemininde Gelişen Fülminan Hepatitte Antiviral Tedavi

KHB zemininde gelişen fülminan hepatitlerde ("acute-on-chronic liver failure") NA'lardan biriyle antiviral tedavi önerilmektedir. Dekompansasyona neden olabileceğinden bu hastalarda IFN verilmesi kontraindikedir. En çok deneyimin olduğu antiviral ilaç LAM'dır (23). Eğer tedavi altı aydan uzun süre planlanıyorsa tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) mutasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda yüksek genetik bariyeri olan antiviral ilaçlar yeğlenmelidir (24).

Fülminan Hepatit B'de Antiviral Tedavi

Antiviral kullanımı, virus yükünün düşürülmesinde ve karaciğer nakli yapılamayacak durumlarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yararlı olabilir. Fülminan hepatit B tablosunda LAM kullanımıyla hızlı bir şekilde viral baskılanma sağlandığı görülmüştür. Antiviral uygulaması, anti-HBs olu-

Tablo 1. Kreatinin Klirensine Göre Oral Antiviral Dozları (32)

Antiviral	C _{cr} (ml/dakika)	Doz
LAM	≥50	100 mg/gün
	30-49	100 mg, sonra 50 mg/gün
	15-29	100 mg, sonra 25 mg/gün
	5-14	35 mg, sonra 15 mg/gün
	<5	35 mg, sonra 10 mg/gün
ADV	≥50	10 mg/gün
	30-49	10 mg/48 saat
	10-19	10 mg/ 72 saat
	Hemodiyaliz	10 mg/hafta, diyaliz sonrası
LdT	≥50	600 mg/gün
	30-49	600 mg/48 saat
	<30 (diyaliz gerektirmeyen)	600 mg/72 saat
	Son dönem renal hastalık	600 mg/96 saat, diyaliz sonrası
ETV*	≥50	0.5 mg/gün
	30-49	0.25 mg/gün veya 0.5 mg/ 48 saat
	10-29	0.15 mg/gün veya 0.5 mg/72 saat
	<10 veya hemodiyaliz	0.05 mg/gün veya 0.5 mg/hafta veya periton diyalizi
TDF	≥50	300 mg/gün
	30-49	300 mg/48 saat
	10-29	300 mg/72-96 saat
	<10 (hemodiyalizle)	300 mg/hafta, diyaliz sonrası
	<10 (diyalizsiz)	Öneri yok.

*LAM deneyimli hastalarda dozun 2 katı.

şumu sonrası 3 ay daha ya da HBsAg kaybı olmayan olgularda anti-HBe oluşumundan sonra 12 ay daha sürdürülmelidir (11,25,26).

Öneriler

1. Bu olgular yoğun bakım koşullarında multidisipliner olarak (enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, gastroenteroloji vb. bölümlerce) izlenmeli ve zaman geçirmeden karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmelidir.
2. Fülminan hepatiti presipite edebilecek ishal, kabızlık, kusma, koagülasyon bozukluğu ve gastrointestinal kanama kontrol altına alınmalıdır.
3. Ciddi enfeksiyon ve sepsis riski nedeniyle ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.
4. Ensefalopati geliştiğinde hava yolunun korunmasına öncelik verilmelidir.
5. Hemodinamik bozukluklar kontrol altına alınmalıdır
6. Kafaiçi basınç artmasını gösteren her türlü nörolojik bulgu değerlendirilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.
7. KHB zemininde gelişen fülminan hepatitlerde bir NA ile antiviral tedavi uygulanmalıdır. Dekompansasyona neden olabileceğinden bu hastalarda IFN verilmemelidir.
8. Fülminan hepatit B'de bir NA kullanılmalı ve anti-HBs oluşumu sonrası 3 ay daha ya da HBsAg kaybı olmayan olgularda anti-HBe oluşumundan sonra 12 ay daha sürdürülmelidir.

Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit B Tedavisi

Sınırlı etkinlik ve zayıf tolerans nedeniyle IFN iyi bir seçenek değildir. Pegile interferon (PegIFN) kullanımı yan etki sıklığını azaltmamıştır. LAM ve ETV etkili ve güvenlidir (27,28). LdT ile ilgili veri yoktur. ADV az sayıda olguda, TDF bir olguda etkili ve güvenli bulunmuştur (29,30). Hemodiyaliz hastalarında LAM'a hızlı direnç gelişme potansiyeli nedeniyle ilk seçenek olarak ETV düşünülebilir (31). LAM'a dirençli olgularda optimal tedavi yaklaşımı için yeterli veri bulunmamaktadır; TDF bir seçenek olabilir. TDF potansiyel nefrotoksitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Antivirallerin tümü için kreatinin klirensine (C_{cr}) göre doz ayarlaması gereklidir (32) (Tablo 1).

Öneriler

1. Hemodiyaliz hastalarında IFN kullanılmamalıdır.
2. Antivirallerin tümü için kreatinin klirensine göre doz ayarlaması gereklidir.

Karaciğer Dışı Solid Organ Transplant Alıcılarında Kronik Hepatit B Yönetimi

HBsAg-pozitif hastalarda, kılavuzlara uygun olarak transplantasyon öncesinde antiviral tedavi başlanmalı ve immünosüpresyon süresi boyunca uygulanmalıdır. Yüksek direnç nedeniyle LAM öncelikli olarak düşünülmemelidir. Eğer teda-

vi başlanacaksa potent NA (ETV, TDF) verilmesi düşünülmelidir. Nefrotoksitesi daha az olduğu için renal tranplantasyon hastalarında ETV, TDF'ye yeğlenmelidir. Tedavi süresince 3-6 ayda bir karaciğer enzimleri ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir. Transplantasyon sonrası organ rejeksiyonu riski oluşturması nedeniyle IFN veya PegIFN yeğlenmemelidir (33-37).

Profilaksi: HBV'ye karşı immünitesi olmayan hastalar transplantasyon öncesi aşılanmalıdır (37-40).

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu: HBsAg-negatif, anti-HBc ve anti-HBs-pozitif alıcılarda rutin olarak antiviral tedavi önerilmez. HBV DNA düzeylerinde artış varsa tedavi önerilmelidir (33).

HBsAg-pozitif verici: Bağışık olmayan HBsAg-negatif alıcılardan onam formu alınmalı ve HBIG ve antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavinin süresi net değildir. Antiviraller, ömür boyu; HBIG ise 6-12 ay sürdürülmelidir. Alıcı anti-HBs-pozitif ise profilaksi önerilmemelidir (33,41).

HBeAg-pozitif verici: Alıcının bağışık olmadığı ve HBsAg-negatif olduğu durumlarda vericinin HBV DNA düzeyine bakılır; negatif ise antiviral profilaksi önerilmez; pozitif ise ya da bilinmiyorsa en az 6-12 ay süreyle HBIG ya da antiviral tedavi verilir. Alıcıda, üçer aylık aralarla en az 12 ay süreyle karaciğer enzimleri ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır (33,41).

Öneriler

1. HBsAg-pozitif hastalarda, transplantasyon öncesinde antiviral tedavi başlanmalı ve immünoşüpresyon süresi boyunca uygulanmalıdır.
2. Öncelikli olarak potent bir NA (ETV, TDF) yeğlenmelidir.
3. Transplantasyon sonrası IFN veya PegIFN yeğlenmemelidir.
4. Seronegatif olgular transplantasyondan önce enfeksiyonlara karşı aşılanmalıdır.

Transplantasyon Dışı İmmünoşüprese Hastalarda Kronik Hepatit B Yönetimi

İmmünoşüpresif tedavi veya kemoterapi gören, özellikle rituksimab tedavisini tek başına veya steroidlerle birlikte alan HBsAg-pozitif hastalarda KHB reaktivasyonu riski yüksektir (42). Bu nedenle tüm kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi adayları, tedavi öncesinde HBsAg ve anti-HBc açısından taranmalıdır. HBsAg-pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgM'ye bakılmalıdır. HBV yönünden seronegatif olan hastalara aşılama önerilmektedir. HBsAg-pozitif kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi adaylarında HBV DNA düzeylerine bakılmalı, HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak kemoterapi başlangıcının bir hafta öncesinden başlayarak preemtif NA uygulanmalı ve tedavi kesildikten sonra 12 ay daha sürdürülmelidir (11). HBV DNA düzeyi <2000 İÜ/ml olan, immünoşüpresif tedavinin 12 aydan kısa sürmesi planlanan hastalarda preemtif LAM tedavisinin yeterli olabileceği; LAM profilaksisinin HBV reaktivasyonunu ve bununla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (43,44). Bununla birlikte yüksek HBV DNA düzeyi olan ve/veya 12 aydan uzun süre ve birkaç siklus halinde immünoşüpresyon uygulanabilecek hastalar için antiviral potansi ve genetik bariyeri yüksek olan ETV veya TDF seçilmelidir (45).

HBsAg-negatif, anti-HBs-negatif, ve anti-HBc-pozitif hastalara önce tek doz aşı yapılmalı ve 2-4 hafta sonra aşıya bağlı anti-HBs oluşturmeyen hastalarda HBV DNA'ya bakılmalıdır. HBV DNA-pozitif bulunanlar HBsAg-pozitif hastalar gibi tedavi edilmelidir. Kemoterapi ve/veya immünoşüpresyon uygulanan ve anti-HBs sonucu ne olursa olsun HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif olan hastalardan HBV DNA negatif bulunanlar, 1-3 ayda bir yinelenen ALT ve HBV DNA testleriyle kemoterapi ya da immünoşüpresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca izlenmeli ve ALT yükselmesi beklenmeden HBV reaktivasyonu doğrulandığında NA tedavisi başlanmalıdır. HBV DNA >2000 İÜ/ml olan hastaların tedavisi KHB sonlanıncaya değin sürmelidir (46,47). HBV DNA <2000 İÜ/ml olan hastalarda antiviral tedavi, kemoterapi veya immünoşüpresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay daha sürdürülmelidir (11,32,46).

Öneriler

1. İmmünoşüpresif tedavi veya kemoterapi adayı tüm hastalarda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc'ye; HBsAg-pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgM'ye bakılmalıdır.
2. İmmünoşüpresif tedavi veya kemoterapi adayı olan ve HBV yönünden seronegatif hastalar aşılanmalıdır.
3. HBsAg-pozitif immünoşüpresif tedavi veya kemoterapi adaylarına tedavi başlangıcından bir hafta önce NA tedavisi başlanmalı ve tedavi sonlandıktan sonra 12 ay daha sürdürülmelidir.
4. Serum HBV DNA düzeyi düşük, immünoşüpresif tedavisinin 12 aydan daha kısa sürmesi öngörülen bireylerde LAM ve LdT seçilebilirken; HBV DNA düzeyi yüksek, immünoşüpresyonu 12 aydan uzun sürebilecek hastalarda ETV ve TDF yeğlenmelidir.
5. HBsAg, anti-HBs-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalara tek doz aşı yapılmalı ve 2-4 hafta sonra anti-HBs oluşturmeyen hastalarda HBV DNA'ya bakılarak HBV DNA sonucu pozitif olanlara preemtif NA başlanmalıdır.
6. Kemoterapi ve/veya immünoşüpresyon uygulanan ve anti-HBs sonucu ne olursa olsun HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif olan hastalardan HBV DNA negatif bulunanlar, 1-3 ayda bir yinelenen HBV DNA ve ALT testleriyle kemoterapi ya da immünoşüpresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca izlenmelidir.
7. HBV DNA >2000 İÜ/ml olan immünoşüpresif tedavi veya kemoterapi altındaki hastaların NA tedavisi KHB sonlanıncaya değin sürmelidir.
8. HBV DNA <2000 İÜ/ml olan hastalarda antiviral tedavi, kemoterapi veya immünoşüpresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay daha sürdürülmelidir.

HBV ve HIV Koinfeksiyonunda Tedavi

HIV ile enfekte kişilerde antiretroviral tedavi (ART) öncesinde HBsAg ve HBV DNA'ya bakılmalıdır. HIV ile enfekte kişilerde HBV tedavi indikasyonu HIV-negatif olgular gibi HBV DNA, ALT ve karaciğer histolojisine göre belirlenmelidir (48). HIV ve HBV ile koinfekte olgular CD4 >500 hücre/mm³, HBV DNA <2000 İÜ/lt, ALT normal ve fibroz yoksa tedavi edilmek-

sizin 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir (49). HBV ve HIV ile ikili enfeksiyonda henüz ART almayan ve yakın gelecekte almayacak olanlarda KHB tedavisi için HIV'e etkili olmayan yeğlenmelidir. HBeAg-pozitif olgularda PegIFN yeğlenir. Ancak dekompanse sirozlu olgularda kontrindikedir. HBeAg-negatif olgularda ise ADV tek başına ya da HBV DNA düzeyi yüksekse LdT ile kombine edilerek kullanılır. LAM, emtrisitabin (ETC) ya da LdT direnç riski nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır. ETV, HIV'e karşı etkili olmamakla birlikte, HIV M184V mutasyonuna neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır (50). ART'nin de birlikte kullanılacağı HBV ve HIV ile ikili enfeksiyonu olan olguların tedavisinde TDF ile birlikte ETC yeğlenmelidir. Yine TDF ile birlikte LAM da bir diğer seçeneği oluşturur (51). ETV, böbrek toksisitesi nedeniyle TDF alamayanlarda etkili bir ART'nin yanına ek olarak verilmelidir (52). TDF kullanılmayan durumlarda KHB tedavisi için PegIFN ve ADV kombine edilebilir (53). KHB tedavisi başarılıyken ART başarısız olursa, KHB tedavisi kesilmemelidir (49).

Öneriler

1. HIV ile infekte kişilerde ART öncesinde HBsAg ve HBV DNA'ya bakılmalıdır.
2. TDF, koinfekte olgularda LAM ya da ETC ile kombine olacak şekilde üçlü ART içinde yer almalıdır.

HBV ve HCV Koinfeksiyonunun Yönetimi

HBV ve HCV koinfeksiyonu olan olgularda siroz, hepatoselüler kanser (HSK) ve mortalite insidansı daha yüksektir (54-57). Koinfekte olguların tedavisine ilişkin eldeki veriler yetersizdir ve bu konuda kılavuz düzeyinde öneride bulunulamaz (4,5). Koinfekte hastaların bir bölümünde serum HBV DNA düzeyleri dalgalanmalar gösterir (6). Uygun tedavi yaklaşımını belirlemeden önce baskın virusun belirlenmesi için izlem, uygun bir strateji olarak görülmektedir (32,54,58).

Çoğu hastada kronik hepatit tablosundan HCV sorumludur ve bu hastalarda kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir (11). Koinfekte hastalarda standard IFN ya da PegIFN ile ribavirin (RBV) kombinasyonunun kalıcı yanıt sağlama başarısı, monoinfekte hastalardan farklı bulunmamıştır (59,60). Ancak kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi sonrası, başlangıçta HBV DNA'sı saptanamayan düzeyde olan hastalarda, HBV reaktivasyonu görülebileceği bildirilmiştir (32,59). Dolayısıyla, HBV/HCV koinfekte olgularda kronik HCV enfeksiyonu tedavisi sonrasında HBV reaktivasyonu açısından HBV DNA'nın yakın izlemi gerekir (59,60). HBV reaktivasyonu olan olgular, NA ile tedavi edilmelidir (11).

HBV'nin baskın olduğu olgularda tedavi bu virusa yönelik olarak düzenlenmelidir; ancak bu olgularda etkin tedavi yaklaşımına ilişkin net veri yoktur. Bu hasta grubunda NA'nın tek başına ya da IFN'larla kullanıldığı çalışmalara gereksinim vardır. Antiviral tedavisi düzenlenen HCV'nin baskın olduğu olgularda HBV reaktivasyonunun önlenmesi amacıyla pre-emptif olarak NA'nın da başlanması gerekli değildir (54).

Öneriler

1. HBV ve HCV ile koinfekte olgularda baskın virus belirlenmeli ve tedavi kararı buna göre verilmelidir.
2. Çoğu hastada kronik hepatit tablosundan HCV sorumludur ve bu hastalarda kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir.
3. Baskın virusa yönelik tedavi sonrasında olguların, diğer virüs reaktivasyonu açısından izlenmesi sürdürülmelidir.

Alkol ve Madde Bağımlılarında Kronik Hepatit B Yönetimi

Alkol ve madde bağımlılarında HBV enfeksiyonu prevalansı ve hastalığın ilerleme riski normal popülasyona göre daha yüksek olduğu için, enfeksiyon riskini değerlendirmek ve uygun tedavi ve kontrol stratejileri geliştirmek gereklidir (61-64).

Genellikle ulaşılması ve tedavi edilmesi normal popülasyona göre daha zor olan alkol ve madde bağımlılarında HBV enfeksiyonları hakkında sağlık uzmanlarının ek olarak bilgilendirilmesi gereklidir. Antiviral tedavi adayları, virolojik, hepatolojik, toksikolojik ve sosyal değerlendirme temelinde seçilmelidir. Bu nedenle bir enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji/hepatoloji uzmanıyla birlikte bir psikiyatrist, bir psikolog ve bir toksikoloji/iç hastalıkları uzmanının olduğu multidisipliner bir ekip, hastayı izlemelidir. Çünkü daha önce uzmanlaşmış ilaç bağımlılığı birimlerinde tedavi görmüş olan hastalar, genel hastanelerde tedavi görmüş olan hastalara göre daha iyi uyum sergilemiş ve daha iyi sonuçlar almıştır (61). Ayrıca bu tür özel grupların tedavisinde, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda belirlenen klinik ölçütlerin yanı sıra sosyal, çevresel ve klinik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Sosyal ve ekonomik koşullar, hastaların sağlıklarından çok, işlerine ve bağımlılıklarına öncelik vermesine neden olabilir. Kültürel faktörler aynı zamanda tedaviye erişim ve bağlılığı da etkileyebilir. Hastalar gerçekte kronik hastalıklarının farkında olmayabilir, önemsemeyebilir veya hastalık ve ölüme ilişkin farklı bir anlayışa sahip olabilirler. Hastaların eğitilmesi, sosyal gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve aile desteğinin sağlanması, tedaviye erişimin ve bağlılığın artırılmasına katkıda bulunabilir. Sosyal yardım organizasyonu ve akran eğitimi çalışmaları, hastalık yönetimini kolaylaştırabilir ve hastanın motivasyonunu desteklemek için etkili bir strateji olabilir (61,65).

Uluslararası önerilere uygun olarak, alkol ve madde bağımlıları ve madde kullanımını bırakmış olan kişilerde, HBV enfeksiyonu prevalansının yüksek olması nedeniyle serolojik tarama yapılması önerilmektedir (66). Ayrıca, HBsAg-pozitif madde kullanıcılarında, HIV ve HDV koinfeksiyonu prevalansının yüksek olması ve fulminan hepatit riski nedeniyle bu enfeksiyonlara yönelik testlerin de yapılması önerilmektedir (63,66,67). Alkol ve madde bağımlıları, hepatit A virusu (HAV) serolojisi açısından, tedavi öncesi psikiyatri uzmanı tarafından, anemi açısından ve anemi yönünden değerlendirilmelidirler (68-70). Hasta eğitimi, tedavi sırasında, nonsteroid antiinflamatuar ilaçları da içeren hepatotoksik ilaçların ve bitkisel ekstrelerin gereksiz kullanımının azaltılması konusun-

da uyarıcı olmalıdır (71-73). Opiat bağımlısı ve kronik hepatiti olan hastalar için, hem buprenorfin hem de metadon, idame agonist tedavisi olarak kullanılabilir. Metadon veya buprenorfin tedavisi, antiviral tedavi için bir kontrindikasyon değildir. Hastalar, antiviral tedaviye başladıklarında, stabil idame dozu almakta olmaları gerekir (74). Orta düzeyde ve ara sıra alkol kullanımı, tedavi için kontrindikasyon olmamakla birlikte hastanın alkol kullanmaması öğütlenmelidir (75)

Alkol ve madde bağımlılarında tedavi kararı verilirken ve tedavide kullanılacak ilaçlar seçilirken, ulusal ve uluslararası kılavuzlara uyulmalıdır. Bu gruplarda tedavi sonuçlarını iyileştirmek için, doğrudan gözlem altında tedavi (DOT) uygulanabilir (61,76).

Tedavide LAM, ADV, LdT, ETV ya da TDF gibi oral antivirallerden birisi yeğlenebilir. Bu ilaçların ilaç etkileşimleri çok azdır. Orta ve ciddi renal yetmezlik durumlarında doz ayarlaması gereklidir; ADV ve TDF ilk seçenek olarak yeğlenmemelidir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (11).

Öneriler

1. Hastalar tedavi öncesi mutlaka psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.
2. Hastalık progresyonu hızlıysa, derhal antiviral tedavi başlanmalıdır.

Gebelik ve Emzirme Döneminde Kronik Hepatit B Tedavisi

HBV'nin yüksek endemik olduğu ve immünizasyon programlarının yetersiz uygulandığı bölgelerde, KHB gelişiminin %50'den fazlasından perinatal bulaşma sorumlu tutulur. Erişkindeki infeksiyonun kronikleşmesi %5-10 iken, perinatal infeksiyonun kronikleşmesi %95'lere değin çıkmaktadır (77,78). Yenidoğana HBV aşısı ve HBIG uygulamasıyla bu oranlar %5-10'a düşürülebilmektedir (79). Anneden bebeğe vertikal bulaşmada annenin HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleri önem taşır. HBeAg-pozitif annenin bebeğine HBV bulaşma riski %70-90 iken HBeAg-negatif annede risk %10-40 dolayındadır (79,80). İmmünoprofilaksiyle HBV geçişinin %85-100 oranında önlenildiği bildirilmiştir (81). HBV DNA düzeyi $>10^8$ kopya/ml olan annelerin bebeklerinde immünizasyona karşın %3-9 bulaşma bildirilmiştir (82). KHB'nin gebeliğe etkileri yle ilgili gestasyonel diyabet, antepartum kanama, prematürite gibi risklerin tanımlandığı çalışmalar vardır (83,84). Bazı gebelerde HBV DNA ve ALT düzeyinde artışla doğum öncesi ve sonrası dönemde alevlenme, düşük HBeAg düzeyi olanlarda doğum sonu HBeAg klirensinden söz edilmiştir (85,86). Gebelik ve emzirme döneminde HBV için antiviral tedavinin güvenilirliği konusunda kesin bir tanımlama ve standard bir yaklaşım yoktur. Tedavi verirken amaçlananlar, ilerleyici karaciğer hasarında remisyonu sağlamak ve yenidoğan için viral yükü düşürerek perinatal bulaşmayı engellemektir (87,88). Ancak tedavi kararları her hasta için bireysel temelli olarak değerlendirilmelidir.

KHB tedavisinde kullanılan IFN ya da PegIFN antiproliferatif etkilerinden dolayı gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir (89,90). LAM en çok deneyimin olduğu antiviraldir.

Hayvan çalışmalarında teratojen etkinliği gösterilmemiştir. LAM plasentadan geçer, amniyon sıvısında konsantrasyonu 5 kat daha fazla bulunmuştur. Anne sütüne de geçtiği ve plazmadan daha fazla konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (91). İlk trimesterde LAM kullanan gebelerde doğum defekti prevalansı %2.9, ikinci ve üçüncü trimesterlerde kullananlarda %3.1 olarak bildirilmiştir (92). Gebeliğin 28. ve daha sonraki haftalarında LAM kullanılmasıyla perinatal HBV bulaşmasının önlenildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (91,93,94). Bunun yanı sıra doğum sonrasında tedavi kesilmesine bağlı hepatit alevlenmesi ve direnç gelişimi söz konusudur (95).

TDF'nin plasentadan geçtiği, gebe hayvan çalışmalarında teratojen ve kanserojen etki yönünden güvenli olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarda anne sütüne geçtiği belirtilmiştir. İnsanda veri yoktur (91). Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) raporlarında fetal malformasyon prevalansı ilk trimester için %2.3'tür. İkinci ve üçüncü trimesterde kullananlarda da aynı oran saptanmıştır (92). Bu özellikleriyle TDF gebelikte tedavide öncelikle önerilen ajandır (11).

LdT hayvan deneylerinde teratojen ve kanserojen etki yönünden güvenilir bulunmuştur. Plasentadan ve anne sütüne geçişile ilgili yeterli veri yoktur (91). Yenidoğanda HBV infeksiyonunun önlenmesinde LdT'nin etkili olduğu bildirilmiştir (96-102).

Öneriler

1. Doğurganlık çağındaki tüm kadınların ve gebelerin taramaları yapıp, HBV yönünden risk grubundaki kişiler aşılanarak immünoprofilaksileri sağlanmalıdır.
2. Gebeliği saptanan HBV ile infekte hastada ilk kontrolde HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve ALT değerleri ve varsa önceki biyopsi bulgularıyla hastalığın şiddeti hakkında değerlendirme yapılmalıdır. Serolojik ve virolojik testler 28. gebelik haftasında yinelenmelidir.
3. Tüm HBV ile infekte gebelerin bebekleri doğumu izleyerek 12. saate değin HBV aşısı ve HBIG ile aktif ve pasif olarak başışıklanmalıdır. Aşı şeması üç doza tamamlanmalıdır.
4. Gebelik öncesinde HBV ile infekte hastaların tedavi kararlarını verirken bebek sahibi olma istekleri ve gebe kalma olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Karaciğer hastalığı hafif, düşük viremili hastaların tedavi kararları gebelik ve emzirme sonrasına ertelenmelidir.
5. Gebelik öncesi ilerlemiş fibroz ve sirozu olan hastalarda kısıtlı süre tedavi avantajı yönünden PegIFN verilmesi düşünülebilir. Hastalar, tedavi süresince ve sonrasında 6 ay süreyle gebe kalmamaları konusunda uyarılmalı ve eğitilmelidir.
6. Gebelik öncesinde IFN ve PegIFN başlanmış hastanın tedavisi kesilmelidir.
7. İleri derecede karaciğer fibrozu olan, önceden tedavisi ADV veya ETV ile başlanmış hastalarda bu ilaçların, yüksek potans, yüksek genetik bariyer ve güvenli verileri nedeniyle TDF ile değiştirilmelidir. Önceden başlanmış ve uygun tedavi yanıtı olan LAM, TDF veya LdT, değişiklik yapılmadan sürdürülmelidir. Emzirme döneminde de tedavi sürdürülmelidir. Hastaya, tedavinin kesilmesiyle oluşabilecek alevlenmenin karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabileceği,

Tablo 2. HBV ile İlişkili Ekstrahepatik Sendromlar

Sendrom	Belirtiler
Serum hastalığı benzeri sendrom	Ateş (>39°C), eritematöz deri döküntüleri, kas ağrısı, eklem ağrıları, yorgunluk / kırıklık
Glomerülonefrit	Membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, immüno globülin A nefropatisi
Poliartritler	Akut ve simetrik inflamasyon, sabah tutukluğu
Polyarteritis nodosa	Primer sistemik nekrotizan vaskülit, yüksek ateş, halsizlik, kırıklık, kilo ve iştah kaybı
Dermatolojik durumlar	Büllöz pemfigoid, lichen planus, Gianotti-Crosti sendromu
Kriyoglobülinemi	Raynaud fenomeni, artrit, sikka sendromu (sıklıkla), nörolojik renal veya vaskülitik komplikasyonlar (daha az)
Nörolojik / psikolojik bulgular	Mental durum değişiklikleri, depresyon / psikoz Guillain-Barré sendromu

- istenmeyen fatal sonuçların gelişebileceği, bunun yanı sıra tedavinin yararları anlatılmalı ve onam formu alınmalıdır.
- Orta derecede karaciğer hastalığı olup önceden NA tedavisi almaktayken gebe kalan hastada da organogenez olan ilk trimesterde tedavinin sonlandırılması ya da güvenli bir ajanla değiştirilerek sürdürülmesi kararı, hasta temelli olarak değerlendirilerek verilmelidir. Tedavinin kesilmesi durumunda 1, 3, 6. aylarda ALT ve HBV DNA düzeyleri yakından izlenmelidir. Alevlenme durumunda tedaviye TDF, LdT veya LAM ile yeniden başlanabilir.
 - ALT normal, HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyleri yüksek immün toleran gebelerde son trimesterdeki HBV DNA düzeyine göre karar verilmelidir. Bir önceki gebelikte bebek HBV ile enfekte olmuşsa HBV DNA >10⁶ kopya/ml, olmamışsa HBV DNA >10⁷ kopya/ml ise prenatal bulaşmayı önlemek amacıyla gebeliğin 28-32.haftasında TDF, LdT veya LAM tedavisi başlanıp doğum sonrası 4. haftaya değin sürdürülmelidir.
 - NA ilaçların emzirme döneminde güvenilirliği kanıtlanmadığından tedaviyi sürdürecekt kadınlar emzirmemelidir.
 - Tedavi almayan kadınların bebeklerini HBV aşısı ve HBIG ile immünoprofilaksi uygulandıktan sonra emzirmeleri özendirilmelidir.

HBV İnfeksiyonunda Ekstrahepatik Belirti ve Bulgular

Akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında immün yanıtla ilişkili ekstrahepatik belirti ve bulgular gelişebilir (103). HBV primer olarak hepatositleri etkilemekle birlikte diğer organlarda da komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (104,105).

Bazıları çok iyi tanımlanan çeşitli ekstrahepatik belirti ve bulgular tanımlanmıştır. Bunlar HBV enfeksiyonu için özgül olmayıp Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu semptomların fizyopatolojisinde deri, eklem, kas ve böbreklerde oluşan immün kompleks reaksiyonları rol oynar (106,107).

Serum Hastalığı Benzeri Sendrom

Akut HBV enfeksiyonlarının %10-20'sinde geçici serum hastalığı benzeri sendrom gelişir Semptomlar genellikle sa-

rılıktan 1-4 hafta önce ortaya çıkar ve sarılıkla birlikte kaybolur. Klinik bulgular ateş (<39°C), deri döküntüsü (eritemli, maküler, makülopapüler, ürtikeryen, nodüler veya peteşiyal lezyonlar) ve poliartrit olup genellikle hastalık düzeldikten sonra kaybolur. Bu sendromun patogenezinde dolaşımdaki HBsAg'ye karşı oluşan immün komplekslerin rol oynadığı düşünülmektedir (103,107).

Glomerülonefrit

İlk kez Brzosko ve arkadaşlarınınca glomerülonefrit patogenezinde HBV'nin rolü olduğu ve glomerüler hastalıkta HBV enfeksiyonu insidansının %34.6 olduğu rapor edilmiştir (6). HBV glomerülonefriti insidansı %0.1-25 arasında değişir (108-111). HBV enfeksiyonuyla ilişkili glomerülonefritler içinde en sık membranöz glomerülonefrit (MGN) görülür. HBV ile ilişkili MGN, genellikle proteinüri, kronik böbrek yetmezliği ve asemptomatik kişilerde hipertansiyonla seyreden bir nefrotik sendromdur (106,107).

Polyarteritis Nodosa

İlk kez 1970'te hepatit B antijenemisiyle ilişkili sistemik nekrotizan vaskülit bildirilmiştir (112,113). Kronik HBV enfeksiyonlarının %1-5'inde polyarteritis nodosa (PAN) görülür (114,115). HBsAg pozitifliğiyle karakterize vaskülit ve PAN'da klinik semptomlar orşit dışında benzerdir. Klinik belirtiler etkilenen deri, kalp, böbrek ve sinir sistemi gibi organ/sistemde oluşan iskemik hasar sonucu ortaya çıkar. Genel belirtileri ateş, halsizlik, kırıklık, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Deri bulguları palpabl purpura, nodül, eritematöz döküntü şeklinde olabilir. HBV ile ilişkili PAN tedavisi, antiviral ve immünosüpresif tedavilerin kombinasyonuyla mümkündür (107).

Dermatolojik Bulgular

HBV enfeksiyonuyla ilişkili immün kompleks birikimi sonucu gelişen birçok deri hastalığı vardır. Kronik HBV enfeksiyonu yla ilişkili döküntüler, daha çok kapiler damar nekrozuna yol açan nötrofil infiltrasyonu ile birlikte palpabl purpura şeklindedir (116-120).

Tablo 3. Child-Pugh Sınıflandırması (130)

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Serum bilirübini (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albümini (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	Saniye		
	<4	4-6	>6
	INR		
	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Derece 1-2	Derece 3-4

Kriyoglobülinemi

Kriyoglobülinemi prevalansı %0-15 arasında değişir (120,121). Purpura ve eklem ağrıları, sırasıyla en sık rastlanan bulgulardır. Kriyoglobülinemi, sıklıkla Raynaud fenomeni, artrit ve sikka sendromuyla birlikte olup renal, nörolojik ve vaskülitik komplikasyonlara yol açabilir. Kriyoglobülin kaynaklı vaskülit ve PAN arasındaki farkın önemi, PAN'ın arteriyel anevrizma ve periferik eozinofiliye neden olması, kriyoglobülinemiyle ilişkili vaskülitin ise yalnız kapillerle ilişkili olmasıdır (117).

Guillain-Barré Sendromu

Akut ve kronik HBV enfeksiyonu, Guillain-Barré sendromu (GBS) ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın bugüne değin bildirilen olgu sayısı azdır. HBV enfeksiyonu ve GBS birlikteliğinin nadir fakat farkındalık oluşması gereken bir durum olduğu, bu sendromla ilişkili fizyopatolojinin, zamanında tanı ve tedavinin önemi vurgulanmıştır (121,122). Yımam ve arkadaşları (121) iyileşmenin erken tanı ve tedaviyle (intravenöz immün globülin veya plazma değişimi) mümkün olabileceğinin önemini vurgulamışlardır. Bu gibi olgular nöroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Öneriler

1. HBV ile ilişkili ekstrahepatik klinik tabloların bilinmesi ve bunlarla ilgili farkındalık oluşması erken tanı ve tedavi için oldukça önemlidir.

HBV, HCV ve HDV Koinfeksiyonu

HBV, HCV ve HDV kronik karaciğer hastalığına yol açan önemli etkenler arasındadır. Her üç virusun yol açtığı enfeksiyonlar kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HSK'ya neden olmaktadır. Benzer geçiş yollarına sahip olması nedeniyle KHB hastalarında HCV ve HDV enfeksiyonları birlikte görülebilir. KHB'ye HCV ve HDV enfeksiyonlarının eşlik etmesi durumunda kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (123).

HBV, HCV ve HDV ile infekte hastalarda viral replikasyonun etkileşimi tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Bazı çalışmalarda HBV ve HCV replikasyonunun inhibisyonuyla HDV'nin, bazı çalışmalarda ise HCV'nin baskın olduğu saptanmıştır (124,125).

HBV, HCV ve HDV'nin birlikte görüldüğü koinfeksiyonların tedavisine ilişkin tutarlı klinik çalışmaların olmaması nede-

niyle halen geçerli bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. HBV ve HCV koinfeksiyonlarının tedavisinde her iki virusa da etkili olan PegIFN ve HCV'ye etkili olan RBV kombinasyonu viral replikasyonu baskılamada etkili bulunmuştur (126). HDV enfeksiyonunda ise onaylanmış tek tedavi seçeneği PegIFN'dir. Oral antiviral ajanlar etkili bulunmamıştır. IFN'ye eklenen RBV'nin tedavi etkinliğini artırdığı saptanmamıştır (127). Üçlü enfeksiyonların tedavisinde ise PegIFN ve RBV kombinasyonu kullanılmış, ancak tedavi etkinliği konusunda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (128).

Öneriler

1. Kronik karaciğer hastalığına neden olan bir etken saptanması durumunda benzer geçiş yolları olan diğer etkenler de araştırılmalıdır.
2. KHB'ye HCV ve HDV'nin eşlik etmesi durumunda kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişmesi riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Hepatit C Virusu**Kompanse ve Dekompanse Sirozlu Hastaların Kronik Hepatit C Tedavisi**

Kompanse sirozlu hastalar, eğer bir kontraindikasyon yoksa, kısa ve orta dönem komplikasyonları önlemek için tedavi edilmelidir. Sirotik hastalarda hematolojik yan etkiler, siroz olmayanlara göre daha sıktır ve bu da tedavi için kontraindikasyon oluşturabilir. Bu grupta büyüme faktörü kullanımı etkili olabilir. Özellikle portal hipertansiyonlu, trombosit ve serum albumini düşük olan hastalarda ilaç yan etkileri dikkatlice izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Ayrıca transplantasyon bekleyen hastalarda antiviral tedavi, transplantasyon sonrası graft reinfeksiyonunu önler. Bununla birlikte sirozlu hastalar HSK yönünden düzenli olarak izlenmelidir (129). Child-Pugh ve MELD ("model for end-stage liver disease") sınıflandırmaları sirozlu hastalarda prognozu belirlemede kullanılan objektif parametrelerdir. Sirotik hastalar, Child-Pugh sınıflandırmasıyla hastalığın şiddetine göre üç sınıfa ayrılır: Sınıf A (≤ 6 puan): kompanse siroz; sınıf B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk; sınıf C (≥ 10): dekompanse siroz. Child-Pugh sınıflandırması Tablo 3'te verilmiştir (130). MELD skorunun formülü ise şöyledir: $R = 9.6 \times \log_e(\text{kreatinin mg/dl}) + 3.8 \times \log_e(\text{bilirubin mg/dl}) + 11.20 \times \log_e(\text{INR}) + 0.64 \times (\text{siroz nedeni: alkolle ilişkili ya da kolestatik karaciğer hastalığı için } 0; \text{ viral hepatit ve başka karaciğer hastalığı için } 1)$ (131).

Child-Pugh sınıf B'li hastaların deneyimli merkezlerce tedavisi önerilir. Tedaviye düşük doz PegIFN ve RBV ile başlanmalı ve giderek artırılmalıdır. Child-Pugh sınıf C'li hastalar tedavinin komplikasyonlarından dolayı IFN içeren rejimlerle tedavi edilmemelidir. Telaprevir (TVR) ve boseprevir (BOC) içeren rejimlerle tedavi sırasında ağır hematolojik yan etkiler ve sepsis ortaya çıkabilir (129).

Öneriler

1. Kompanse sirozlu hastalardaki HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir.

2. Hematolojik yan etkilerin yönetiminde büyüme faktörlerinin kullanılması düşünülmelidir.
3. Dekompanse sirozlu hastalarda IFN ve PegIFN kullanılmalıdır.
4. Dekompanse sirozlu hastalarda üçlü tedavinin yeri olmadığı bilinmelidir.

Karaciğer Nakli Sonrası HCV Enfeksiyonu Nüks Eden Hastalarda Tedavi

Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı siroz karaciğer naklinin temel indikasyonlarından biridir (131). Kronik hepatit C (KHC) karaciğer nakli sırasında saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalarda, nakilden sonra yeni grafta HCV enfeksiyonunun nüks etmesi kaçınılmazdır (131,132). Olguların 1/3'ünde nakli izleyerek 5 yıl içerisinde fibrozun ilerlemesiyle siroz meydana gelir (133). Viral yük nakil sonrası 7. günden itibaren yükselmeye başlar ve 4-12 hafta sonra akut hepatit C (AHC) gelişir. Hastaların %2-5 'inde kolestatik hepatit gelişir. Böyle hastalarda immünoşüpresyonun azaltılması ve antiviral tedaviler nedeniyle çoğu hastada graft yetmezliği ve ölüm meydana gelir. Bu hastalara yeni graft takılmasıyla ilgili sonuçlar da kötüdür (134,135). Hastaların çoğundaysa graft disfonksiyonu stabilleşir ve viral yük nakil öncesi düzeyin 1-2 log üzerinde plato çizer. Spontan klirens oluşmadığı için grafta KHC gelişir (134). Nakil sonrasında ya biyokimyasal ve histolojik olarak reküran hepatit gelişmeden preemtif tedavi uygulanabilir ya da tedaviye nüks klinik olarak belirginleştikten sonra başlanabilir. Preemtif tedavi sonucunda rejeksiyon ve ilişkilendirilemeyen ölümler de dahil olmak üzere yüksek yan etki oranlarıyla karşılaşmıştır ve büyük bir hasta grubunda doz azaltılması gerekmiştir. Advers etkilere, kalıcı virolojik yanıt (KVY) hızının düşük ve mortalitenin yüksek olmasına bakılarak, preemtif tedavi günümüzde üniversal olarak önerilmemektedir (136). Nakil sonrası bir yıl içinde ciddi fibroz ve portal hipertansiyon varlığı, graft kaybı ve hastalığın hızlı progresyonu için prediktif bir faktördür ve acilen antiviral tedaviyi gerektirir. Fibrozu portal sisteme sınırlı olan veya portal hipertansiyonu olmayan ve hastalığı daha az ilerlemiş olanlarda tedavi indikasyonu KVY olasılığına ve antiviralle ilişkili komplikasyon riskine göre değerlendirilmelidir. İkili tedavilerle nakil sonrasında KVY olasılığı %30 dolayındadır. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda yanıt oranları genotip 1'e göre daha yüksektir. Nakil hastalarında renal disfonksiyon yaygın olduğu için RBV dozunun ayarlanmasına gereksinim duyulur. Tedavinin kesilmesinin en yaygın nedenlerinden biri hastaların %30-40'ında görülen anemidir. Bu nedenle eritropoetin (EPO) verilebilir. IFN tedavisi süresince karaciğer disfonksiyonu ve graft rejeksiyonu görülebilir. Antiviral tedavi süresince karaciğer testleri bozulduğunda nedeni saptamak ve tedavi kararını yönlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (131) HCV genotip 1 hastalarda proteaz inhibitörleri (PI) temelli üçlü tedaviler kullanılabilir. PI'lerden TVR ve BOC, güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleridir. Bu enzim nakil sonrası kullanılan takrolimus ve siklosporinin metabolizmasından sorumludur. PI içeren rejimin başlanması, acilen takrolimus veya siklosporinin dozunun azaltılmasını gerektirir (131,132). HCV enfeksiyonunun reküransı, rejeksiyon ve

hasta sağkalımı açısından takrolimus ve siklosporin arasında bir fark bulunmamıştır (137). BOC ve TVR'nin doz ayarlamasına gerek yoktur. Etkinlik ve güvenilirliği henüz gösterilmediği için çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda TVR ve BOC kullanımı önerilmez. (138). Çok merkezli bir çalışmada PegIFN/RBV ile TVR veya BOC kombine edilerek verilen üçlü tedavi sonucu virolojik yanıt hızları %50-60 oranında bulunmuştur. Ancak yan etkilerinin daha sık görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (139). Başka bir çok merkezli çalışmada PI temelli üçlü tedaviyle 48 haftalık tedavi sonu virolojik yanıt hızları, BOC içeren kombinasyonda %72, TVR içeren kombinasyonda %40 olarak bulunmuş ve üçlü tedavinin daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Anemi ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkması ve enfeksiyon riskleri, yakın izlem gerektirmektedir (140).

Öneriler

1. Kronik hepatit histolojik olarak kanıtlandığında tedaviye transplantasyonda deneyimli hekimlerin gözetimi altında karar verilmelidir. Antiviral tedavi kararı verilirken nakil sonrası bir yıl içinde gelişen ciddi fibroz veya portal hipertansiyonun graft kaybıyla sonuçlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
2. HCV genotip 1 hastalarda PI temelli üçlü tedaviler kullanılırken takrolimus ve siklosporin için yakın izleme birlikte doz ayarlaması yapılmalıdır.
3. IFN tedavisi sırasında nadir de olsa graft rejeksiyonuyla karşılaşılabilir. Akılda tutulmalıdır. Antiviral tedavi altında, karaciğer testleri kötüleştiğinde karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Tedavisi

KHC'si olan hemodiyaliz hastalarında renal transplantasyon sonrası yanıt kalıcı olabildiğinden, HCV RNA pozitifliği saptanan transplantasyon adayları son dönem böbrek hastaları, tedavi adayları olarak değerlendirilmelidir (141).

Anti-HCV-pozitif kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında mutlaka HCV RNA'ya bakılmalıdır. KBY hastalarında, ALT düzeyleri genellikle normal veya düşük saptanmaktadır. HCV RNA pozitifliği saptanan hastalarda, karaciğer biyopsisi zorunlu değildir; ancak özellikle genotip 1 ve 4 hastalara önerilir (142,143).

KHC'si olan hemodiyaliz hastalarında önceleri konvansiyonel IFN tedavisi kullanılmaktayken, PegIFN tedavisiyle daha yüksek KVY hızları elde edilmiştir (131,144-146). PegIFN α -2a karaciğer ve böbrekten elimine olur; tedavi dozu haftada bir 135 μ g'dır. PegIFN α -2b ise böbrekten elimine olduğu için yan etkilerinin daha hızlı olması beklenir; tedavide doz %50 azaltılmalıdır (134,143,147,148). Yaşamı tehdit eden hemolize yol açma riskinden dolayı RBV kontrindikedir. Ancak son yıllarda EPO desteğiyle düşük doz (200 mg/gün) RBV kullanımını destekleyen çalışmalar da vardır (131,149). Yeni ilaçlardan TVR ve BOC'un düşük doz RBV ve PegIFN ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda, yan etkilerden dolayı tedavi kesilmesi daha sık olsa da, genotip 1 hastalardaki KVY hızlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150-152).

Öneriler

1. HCV RNA pozitifliği saptanan hemodiyaliz hastaları tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir.
2. KHC'si olan hemodiyaliz hastalarında şu an için etkili ve kanıtlanmış tedavi seçeneğinin PegIFN olduğu bilinmelidir.

Karaciğer Dışı Solid Organ Transplantı Alıcılarda Kronik Hepatit C Yönetimi

Transplantasyondan sonra IFN tedavisi allograft kaybı riski taşıdığı için kontraindikedir. Dolayısıyla güvenli yaklaşım HCV enfeksiyonunun transplantasyon öncesi dönemde tedavi edilmesidir (131). Böbrek transplantasyonu yapılanlarda sağkalım, diyalizde kalan HCV'lilere göre daha iyi, klinik seyir ise heterojendir. Genotip 1b hastalarında, yüksek doz steroid tedavisi seyri olumsuz etkilemektedir (153). HCV ile enfekte transplant hastalarının %3-8'inde yüksek viremi ve kolestazla nitelenen agresif hepatit gelişir. IFN, MHC sınıf 1 antijen ekspresyonunu, T lenfosit sitotoksitesini, doğal katil (NK) hücre fonksiyonlarını artırmaktadır. Monoterapi olarak verildiğinde RBV ile erken dönemde alınan biyokimyasal yanıt korunamamakta ve histolojik ilerleme sürmektedir (154). Transplant hastalarında ilk aylarda kontraindike olan IFN ve RBV kombinasyonu, graft *versus* host hastalığı (GVHD) profilaksisi için verilen ilaçlar kesilince verilebilir (155).

Öneriler

1. Transplantasyondan sonra IFN tedavisi allograft kaybı riski taşıdığı için bu grup hastada kullanılmamalıdır.
2. HCV enfeksiyonu transplantasyon öncesi dönemde tedavi edilmelidir.

HCV, HBV ve HIV Koinfeksiyonunda Tedavi

Tüm dünyada 180 milyon kişi HCV ile enfektedir. HCV'li olguların 15 milyonunda HBV ile ikili enfeksiyon, 7 milyonunda ise HIV ile ikili enfeksiyon bulunduğu tahmin edilmektedir. HCV, HBV ve HIV ile üçlü enfeksiyonu olan olgu sayısı yaklaşık 500 000 olarak bildirilmektedir (156,157). İkili ve/veya üçlü enfeksiyonu olan olgularda klinik olarak prognoz kötüdür. Böyle olgularda fibroz ve HSK gelişme hızı ve riski çok daha yüksektir (158,159). Bu nedenle olguların tedavi açısından yakından izlemi ve değerlendirilmesi önemlidir. HCV ve HBV ile ikili enfeksiyonu olan olgularda tedavi kararını verirken hangi viral enfeksiyonun daha baskın olduğu belirlenmelidir (11,160). HCV ve HBV ile ikili enfeksiyonu olan olguların izlemleri sırasında çok farklı virolojik profiller ortaya çıkabilmektedir. Böyle olgularda tedavi verilmediği durumlarda olguların %23'ünde hem HCV hem de HBV ile aktif enfeksiyon gelişebilmektedir. Olguların %50'sinden fazlasında aktif HCV enfeksiyonu söz konusudur (161). Serum HCV RNA'sı pozitif olan olgularda aktif HCV enfeksiyonundan, HCV RNA'sı negatif olan olgularda inaktif HCV enfeksiyonundan söz edilir. Serum HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olduğunda aktif HBV enfeksiyonu, serum HBV DNA düzeyi < 2000 IU/ml olduğunda inaktif HBV enfeksiyonu söz konusudur (162). HCV ve HBV enfeksiyonunun durumuna ve HIV için ART indikasyonuna göre tedavi dört şekilde değerlendirilir (162-164).

[1] Aktif HCV ve inaktif HBV enfeksiyonu söz konusuysa, HCV enfeksiyonu [PegIFN α -2a (180 μ g SC haftada bir) ya da PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg SC haftada bir) ve oral RBV (vücut ağırlığı < 75 kg ise 1000 mg; vücut ağırlığı ≥ 75 kg ise 1200 mg)] tedavi edilmeli ve HBV enfeksiyonu reaktivasyon açısından izlenmelidir. İndikasyonu varsa ART de eklenmelidir. CD4 sayısı < 350 hücre/mm³ olduğunda ya da eşlik eden bir hastalık söz konusu olduğunda ART eklenir. CD4 sayısı < 200 hücre/mm³ ise önce ART başlanır (165). HIV çoğalması baskı altına alındıktan sonra KHC tedavisi uygulanır (157). [2] Aktif HCV ve aktif HBV enfeksiyonu söz konusuysa, HCV enfeksiyonu yukarıdaki gibi tedavi edilmelidir. [3] Aktif HBV ve inaktif HCV enfeksiyonu söz konusuysa, HBV enfeksiyonu [PegIFN α -2a (180 μ g SC haftada bir) ya da PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg SC haftada bir) ya da NA] tedavi edilmelidir. NA olarak LAM 100 mg/gün ya da ADV 10 mg/gün ya da ETV 0.5-1 mg/gün ya da LdT 600 mg/gün ya da TDF 245 mg/gün (300 mg/gün) verilir (166). İndikasyonu varsa ART de eklenmelidir. [4] İnaktif HCV ve inaktif HBV enfeksiyonu söz konusuysa ve indikasyonu varsa ART verilmelidir.

PegIFN ile birlikte RBV'nin kullanımının HCV RNA'nın kaybolmasında, yani KVV oluşumunda, etkili bir tedavi yöntemini oluşturduğu kanıtlanmıştır. Tedavi sonrası beş yıllık izlemlerde HCV için olguların %97'sinde KVV gösterilmiştir. PegIFN ile RBV'nin kombine olarak kullanılmasının HCV ve HBV ile ikili enfeksiyonu olan olgularda HSK gelişmesi riskini belirgin olarak azalttığı ve sağkalımı uzattığı da gösterilmiştir (167,168). Yine PegIFN içeren tedavilerle HBsAg serokonversiyonu hızının yıllık %5.4'lere ulaştığı belirlenmiştir. Günümüzde HCV genotip 1 enfeksiyonu tedavisinde standard hale gelen ve üçlü tedavide yer alan PI'lerden BOC veya TVR, KVV hızını belirgin olarak artırmaktadır (169). Ancak HCV ve HBV ile ikili enfeksiyonda BOC veya TVR'nin KVV hızları üzerindeki etkisi henüz belli değildir (162). HCV ve HIV ile ikili enfeksiyonu olan özellikle HCV genotip 1 olgularında, PegIFN ve RBV tedavisine BOC veya TVR'nin eklenmesiyle KVV oranları %66-70'lere ulaşmaktadır (170,171). PegIFN ile birlikte RBV kullanırken tedavi süresi tüm genotipler için 48 hafta olmalıdır. Genotip 2 ya da 3 için tedavinin 4. haftasında hızlı virolojik yanıt (HVY) alınarak HCV RNA saptanamaz düzeylere ulaşmışsa ve başlangıç HCV RNA düzeyi düşükse (400 000 IU/ml'nin altında) ve fibrozda ilerleme yoksa, tedavi süresi 24 haftaya dek kısaltılabilir. Buna karşılık HVY'nin alınmadığı, genotipin 1 ya da 4 olduğu KHC olgularında ve başlangıç HCV RNA düzeyi yüksek olgularda tedavi süresi 72 haftaya dek uzatılabilir (157).

ART'de kullanılan ilaçlarla KHC tedavisinde kullanılan ilaçlar ve KHB tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. HCV ve HIV ile ikili enfeksiyonu olan olgularda her iki enfeksiyon birlikte tedavi edilirken, en iyi ART kombinasyonunun hangisi olduğu tam olarak ortaya konulmuş değildir. RBV ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin (NRTI) etkileşimleri ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Abakavir ve RBV'nin birlikte kullanımı sonucu RBV'nin etkinliğinin azalmasına bağlı olarak, KHC tedavisine yanıt-sızlık riski artmaktadır. Zidovudin (AZT)'in PegIFN ve RBV ile

birlikte kullanılması durumunda ağır bir anemi gelişebilir. Bu nedenle böyle durumlarda AZT kullanılması önerilmez. Didanozin ve RBV ile birlikte kullanımı da fatal pankreatit ve laktik asidoz gelişimi nedeniyle kontraindikedir. PegIFN ve RBV kullanan olgularda atazanavir içeren ART kombinasyonlarının kullanımı sonucu serum bilirübin düzeyleri yükselebilmektedir. PegIFN'ye bağlı depresyon özellikle HCV ve HIV ile ikili enfeksiyonu olan olgularda sıktır. Birlikte efavirenz kullanan olgularda bu sıklık daha da artabilmektedir. Bu nedenle PI ve ART kullanılan KHC ve KHB olguları için ilgili internet sitelerindeki ilaç etkileşimlerine bakılmalıdır. HCV ve HIV ile ikili enfeksiyonu olan olgularda PegIFN kullanımına bağlı olarak gelişebilecek nötropeni ve trombositopeni, KHC tedavisinden farklı değildir. PegIFN dozunun azaltılmasıyla bu durum önlenebilir (169-180).

Transplantasyon Dışı İmmünoşüpre Hastalarda Kronik Hepatit C Yönetimi

HCV enfeksiyonu ve immünoşüpreyasyon arasındaki ilişki HBV enfeksiyonuna göre daha karmaşıktır. Bu durum virüslerin hem yapılarındaki ve replikasyon mekanizmalarındaki hem de enfeksiyonun doğal seyirindeki farklılıklara bağlıdır. HCV'ye bağlı hepatositoz, infekte hücrelere karşı sitotoksik T lenfositlerin saldırısına bağlı olmakla birlikte, immünoşüpre hastalardaki karaciğer hasarı genellikle daha şiddetli ve hızlıdır (181). Son dönem kronik böbrek hastalığı gelişme süresi, HCV enfeksiyonu olan immünokompetan hastalarda ortalama 30 yıl iken, kemik iliği transplantasyonu olan hastalarda 10.1 yıl, hipogammaglobülinemisi olan hastalarda 8.8 yıldır (182).

HCV Enfeksiyonu ve Biyolojik İlaçlar

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde ve özellikle intraselüler patojenlere karşı gelişen immün yanıtta rol oynayan bir sitokindir. İnfliksımab, etanersept ve adalimumab gibi görevi TNF- α 'nın blokasyonu olan ilaçlar, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriasis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır (183). TNF- α inhibisyonu, yeni gelişebilecek enfeksiyona veya eşzamanlı enfeksiyonun reaktivasyonuna neden olabilir. TNF- α inhibitörü tedavisinin HCV enfeksiyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Bir derlemede TNF- α inhibitörü ilaçların HCV enfeksiyonu olan hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir. HCV ile ilişkili karaciğer hasarının patogeneğinde anahtar rol oynayan TNF- α 'nın inhibisyonunun olası olumlu sonucu bazı çalışmalarda özetlenmiş, anti-TNF- α ve standard HCV enfeksiyonu tedavilerini kapsayan kombine rejimlerin olası olumlu etkilerinin olduğu ortaya atılmıştır (184). Başka bir çalışmada, daha önce tedavi almamış KHC hastalarında IFN ve RBV tedavisine ajuvan tedavi amacıyla 24 hafta boyunca etanersept eklenmiş; etanersept eklenen 19 hastada istatistiksel olarak anlamlı virolojik yanıt artışı ve tedavinin yan etkilerinde azalma saptanmıştır (185). Sistemik bir derlemede anti-TNF- α ajanların, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda güvenli olduğu doğrulanmıştır (186).

Romatolojik veya otoimmün hastalığı olan ve tedavide biyolojik ilaçların kullanıldığı hastalarda, HCV reaktivasyonu

riskinin, HBV'ye göre genel olarak daha düşük olduğu kabul edilir. Bu durum genellikle farklı immünoşüpresif ajanların kombinasyonlarının kullanımıyla ilişkilendirilmektedir (181).

HCV Enfeksiyonu ve Kemoterapi

Daha önce yapılan çalışmalarda, HCV enfeksiyonu olan hastalarda kemoterapinin dramatik sonuçlara yol açmamakla birlikte, nadir de olsa karaciğer hasarı görülebileceği ve bunun ciddi sonuçları olabileceği belirtilmiştir (186). Hematolojik malignite veya solid organ tümörü nedeniyle kemoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, HCV genotip 3a'nın aynı suşuyla gelişen nozokomiyal salgın uzun dönem izlenmiştir. Bu çalışmada tüm olguların kronikleştiği ve kısa sürede siroz geliştiği, mortalitede anlamlı artış olduğu saptanmıştır (187). Bir literatür derlemesinde HCV enfeksiyonunun, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, GVHD ve karaciğer hasarı riskini artırdığı; ancak kemik iliği nakli olanlarda kısa dönem sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Vericide veya alıcıda HCV enfeksiyonu varlığının, kemik iliği nakli için kesin kontraindikasyon olmadığı belirtilmiştir (188). KHC'de viral yükün, enfeksiyonun reaktivasyonunun ve tedavisinin, özellikle lenfoması olan hastaların prognozuna etkisini gösteren yeterli bilgi yoktur (181).

Öneriler

1. KHC'nin, immünoşüpre hastalarda beklenmedik şekilde hızla siroza ilerleyebileceği unutulmamalıdır.
2. HCV enfeksiyonu ve immünoşüpreyasyon birlikteliğinin neden olabileceği klinik tabloların, HCV replikasyonunun inhibisyonundan karaciğer hasarının ilerlemesine değin değişebileceği akılda tutulmalıdır.
3. Bu olasılıklar, immünoşüpreyasyonun tipi, karaciğer hasarının boyutu ve tedavi edilen patoloji göz önüne alınarak her hasta için ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Alkol ve Madde Bağımlılarında Kronik Hepatit C Tedavisi

Aşırı alkol tüketimiyle HCV enfeksiyonu sıklıkla birlikte bulunmaktadır. Alkol bağımlılarının %1.3-30'unda HCV enfeksiyonu vardır. Çoğu hastanın geçmişinde uyuşturucu kullanım öyküsü de vardır (189). HCV enfeksiyonunda alkol kullanımı, karaciğer hastalığında şiddetlenmeye yol açan tehlikeli bir birlikteliktir. HCV ile infekte kişilerin alkol kullanımının, tedaviye yanıtı ve hastalığın progresyonunu olumsuz yönde etkileyeceği ileri sürülmektedir. Şiddetlenmeye yol açan faktörler karmaşık olmakla birlikte, araştırmacıların ortak görüşü, hem alkol metabolizmasının hem de HCV replikasyonunun, oksidatif stres oluşturarak sinerjik bir biçimde hastalığın ilerlemesini hızlandırdıklarıdır (190).

Günümüzde alkol metabolizmasının, HCV replikasyonu ve IFN tedavisinin başarısızlığı üzerindeki etkisine odaklanılmaktadır. Hasta yönetimi için genellikle klinik deneyimleri ele alan çalışmalar kanıt olarak dikkate alınmaktadır. Yeni tedavi ve hasta yönetimi stratejileri geliştirmek için daha fazlasına gereksinim vardır. Bu anlamda moleküler mekanizmalar, HCV ve alkol arasındaki karmaşık etkileşimleri tanımlayan hayvan

deneyleri gibi, daha ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. KHC tedavisinin, geçmişte yoğun alkol kullanma öyküsü olan hastalarda daha az etkili olduğu ileri sürülmüştür (191). Yoğun ve orta derecede alkol kullanımının, PegIFN ve RBV tedavisine etkisinin olup olmadığı daha önce bildirilmemiştir. PegIFN ve RBV ile tedavinin sonuçlarıyla alkol tüketiminin ilişkisini araştıran bir çalışmanın bulgularına göre tedavi öncesi tüketilen alkol miktarının KHC tedavisi sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Ağır alkol kullanım öyküsü olanların yakından izlenmesi gerektiği ve alkol kullanımının KHC tedavisinden vazgeçmek için bir neden olmayacağı üzerinde durulmuştur (192). Tedavi sonrası alkol kullanımıyla HCV enfeksiyonun nüks etmesini ilişkilendiren herhangi bir çalışmaya da ulaşılamamıştır.

Konuyla ilgili çalışma sayısının azlığına karşın, var olan bulgular, KHC'li madde bağımlılarının tedavi edilmesini desteklemektedir. Yakın tarihli sistematik bir derleme ve meta-analizde tedavi süresince madde kullanımını sürdüren hastalarda kabul edilebilir bir tedavi yanıtı alındığı bildirilmektedir. IFN tedavisiyle ulaşılan KVV, genotip 1/4'te %37, genotip 2/3'te %67'dir (193).

Öneriler

1. Alkol ve madde bağımlılarında anti-HCV'ye bakılmalı ve negatif ise, her 6-12 ayda bir yinelenmelidir.
2. Alkol ve madde bağımlılarına KHC tedavisi öncesinde re-infeksiyon, tedavi ve bulaşma stratejilerini de içeren eğitimler verilmelidir.
3. İleri karaciğer hastalığı kanıtı varsa alkol veya madde kullanımından kaçınılması için danışmanlık verilmelidir.
4. Alkol ve madde bağımlılarında KHC tedavisi bireysel temelli olarak ele alınmalı ve multidisipliner olarak yürütülmelidir.
5. Tedavi öncesi değerlendirme, konut, eğitim, kültürel konular, sosyal işlevsellik ve finans desteği, beslenme, ilaç ve alkol kullanımını içermelidir. Hasta olanak varsa, sosyal destek hizmetleri ve akran desteği kapsamına alınmalıdır.
6. Tedavi başlangıcında uyuşturucu ve ilaç kullanımı öyküsünün olması, KVV'nin düşük olmasıyla ilişkilendirilemez ve tedavi kararları olgu temelli olarak verilmelidir.
7. Alkol ve madde bağımlılığı ya da sosyal sorunları ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda tedaviye uyumun ve KVV hızının azalabilmesi nedeniyle bu hastalar daha yakından ve daha yoğun bir multidisipliner destekle izlenmelidir.
8. Alkol ve madde bağımlılarında, TVR ve BOC tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin veriler göz önünde bulundurulmalıdır.
9. TVR ve BOC kullanımı bireysel temelli olarak değerlendirilmelidir.

Karaciğer Yağlanması ve Kronik Hepatit C

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve alkolik olmayan steatohepatit (NASH), Batıda en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarıdır. Bunlar, obezite, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromla yakın ilişkisi olan ve asemptomatik ALT ve γ -glutamil transferaz (GGT) yükselmesiyle nitelenen hastalıklardır. NAFLD ile NASH ancak biyopsiyle ayırt edilir. USG yalnız karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu belirler. Gelişmiş ülkelerde NAFLD %20-40, NASH %2-6 arasında bildirilmektedir. NASH kriptojenik sirozun %50'inden fazlasından sorumludur. NAFLD olgularının %10'u 10 yılda NASH'e ilerler ve bunların %5-25'inde siroz gelişir. Steatoz tek başına selim seyirli olup siroz bunların ancak %1-3'ünde oluşur (194). Her iki hastalık için Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanan ilaç yoktur. National Institutes of Health (NIH)'in önderliğinde yapılan bir çalışmada günlük 800 İÜ E vitamini ve/veya 30 mg piagiltazonun NASH'te yararlı olabileceği gösterilmiştir (195). HCV, replikasyon için konak lipid metabolizmasına gereksinim duyar. HCV enfeksiyonu iyileştikten sonra LDL düzeyleri artar. Hücredeki yağ metabolizması virusun indüklediği lipogenezle ilişkilidir (196). KHC hastalarında %50 olguda steatoz olmasına karşılık, bu NAFLD'de bulunandan daha azdır. Ancak KHC'de demir birikimiyle steatoz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (197). KHB ve KHC'li hastalarda biyopsiyle gösterilen fibrozun metabolik sendromdan bağımsız olduğu gösterilmiştir (198). Ancak KHC'nin NASH ve NAFLD ile birlikteliği, karaciğer fibrozunu artırır ve başarılı bir tedaviyi engelleyebilir (199). NASH'de standard KHC tedavisi kısa tutulmamalıdır. Bu hastalarda kötü yanıt ölçütleri, diyabet, hepatosteatoz, HCV RNA >800 000 İÜ/ml ve insülin direnci olmasıdır.

tomatik ALT ve γ -glutamil transferaz (GGT) yükselmesiyle nitelenen hastalıklardır. NAFLD ile NASH ancak biyopsiyle ayırt edilir. USG yalnız karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu belirler. Gelişmiş ülkelerde NAFLD %20-40, NASH %2-6 arasında bildirilmektedir. NASH kriptojenik sirozun %50'inden fazlasından sorumludur. NAFLD olgularının %10'u 10 yılda NASH'e ilerler ve bunların %5-25'inde siroz gelişir. Steatoz tek başına selim seyirli olup siroz bunların ancak %1-3'ünde oluşur (194). Her iki hastalık için Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanan ilaç yoktur. National Institutes of Health (NIH)'in önderliğinde yapılan bir çalışmada günlük 800 İÜ E vitamini ve/veya 30 mg piagiltazonun NASH'te yararlı olabileceği gösterilmiştir (195). HCV, replikasyon için konak lipid metabolizmasına gereksinim duyar. HCV enfeksiyonu iyileştikten sonra LDL düzeyleri artar. Hücredeki yağ metabolizması virusun indüklediği lipogenezle ilişkilidir (196). KHC hastalarında %50 olguda steatoz olmasına karşılık, bu NAFLD'de bulunandan daha azdır. Ancak KHC'de demir birikimiyle steatoz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (197). KHB ve KHC'li hastalarda biyopsiyle gösterilen fibrozun metabolik sendromdan bağımsız olduğu gösterilmiştir (198). Ancak KHC'nin NASH ve NAFLD ile birlikteliği, karaciğer fibrozunu artırır ve başarılı bir tedaviyi engelleyebilir (199). NASH'de standard KHC tedavisi kısa tutulmamalıdır. Bu hastalarda kötü yanıt ölçütleri, diyabet, hepatosteatoz, HCV RNA >800 000 İÜ/ml ve insülin direnci olmasıdır.

Öneriler

1. NASH ve NAFLD'nin, KHC tedavisi kararına etki edebilecek bir durum olmadığı; ancak tedavi yanıtına etki edebileceği akılda tutulmalıdır.
2. Karaciğer sirozu, insülin direnci, diabetes mellitus ve hepatik steatoz varlığında, KHC tedavisi kısa tutulmamalıdır.

Hemoglobinopati ve Kronik Hepatit C

Gerek karaciğerdeki demir birikimi gerekse RBV'ye bağlı aneminin RBV dozunu azaltmak zorunda bırakması, KHC'si olan talasemi hastalarının çoğunda, PegIFN ve RBV tedavisini başarısız kılmaktadır. Haftada 3 kez 3 MÜ IFN verilen 28 talassemia major (β -talasemi) hastasının 8'inde KVV elde edilmiş, 20 hasta yanıtı bulunmuştur (200). Bir çalışmada, 48 haftalık PegIFN ve 800 mg RBV tedavisi verilen adolesan çağıdaki iki talasemili hastada, tedavi sırasında ek transfüzyon gereksinimi olmadığı ve nötropeni gelişmediği; dördüncü yıldaki HCV RNA'nın da negatif olduğu (201); bir başka çalışmada ise PegIFN ve RBV kombinasyonunun transfüzyon gereksinimini artırdığı bildirilmiştir (202). KHC tedavisi verilen β -talasemili 12 hastadan 3'ü çok erken olarak, biri persistan ateş nedeniyle 8. haftada, 2'si de hemolitik anemi nedeniyle çalışmayı bırakmış ve tedaviyi tamamlayan 7 hastadan 5'inde KVV elde edilmiştir (203). Bir meta-analizde PegIFN ve IFN monoterapisiyle veya RBV ile kombine edilerek izlenen 429 talasemili olgu değerlendirilmiştir. HCV genotip 1 enfeksiyonunda kombinasyon rejimiyle daha iyi yanıt elde edilmiş, %30-40 daha fazla transfüzyon gerekmiş, ancak ilacı kesecek ölçüde ciddi yan etki gözlenmemiştir (204).

Öneriler

1. Hemoglobinopatisi olan hastalarda KHC tedavisi kararı, hematoloji uzmanıyla birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Gebelik ve Emzirme Dönemlerinde Kronik Hepatit C

HCV'nin, anneden bebeğine, serum HCV RNA'sı saptanabilir düzeyde olduğu zaman ve ancak 10^6 kopya/ml'nin üzerinde bulaşabileceği; HCV infeksiyonunun viremik anneden geçiş hızının %4-7 arasında olduğu; bu durumun HIV ile koinfeksiyon dışında elektif sezaryen gerektirmediği belirtilmiştir (205,206). Bir başka çalışmada ise bunun tersine HCV ile infekte annelerden sezaryenle doğanlarda %7.5, vaginal olarak doğanlarda %19.2 oranında HCV infeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (207). HCV infeksiyonu olan gebelerde, doğal bir immün modülasyon ve rekonstitüsyon modeli oluşturan gebeliğin üçüncü trimestrinde, doğum sırasında ve postpartum dönemdeki ALT değişiklikleri izlenmiş ve doğum sonrasında ALT'nin 40 Ü/lt 'nin üzerine çıkmasının %66 oranında olduğu, buna karşılık HCV RNA düzeyinin düştüğü görülmüştür (208). KHC'li gebelerde ALT düzeyleri, plasental endojen IFN'nin etkisiyle düşmekte ve doğum sonrasında artmaktadır. Vertikal bulaşma açısından incelenen çeşitli risk faktörleri arasında viral yükün 2.5×10^6 kopya/ml'nin üzerinde olmasının üzerinde durulmuştur. Abortus insidansı, HCV infeksiyonu olmayanlara göre farklı değildir (209). Gebelikte gerek RBV gerekse IFN kontraindikedir. Ribavirin Pregnancy Registry'de canlı doğumu izleyen 5 yıl sonrasında direkt temaslı 49 çocuk ve indirekt temaslı 69 çocuktan 6'sının konjenital defektli olduğu görülmüştür (210). Gebeliğinin 13-33. ayları arasında haftada 2-4 defa 5 MÜ IFN tedavisi verilen bir gebenin 37. haftada 2.5 kg'lık bebek doğduğu ve doğumdan 2 yıl sonrada bebeğin gelişiminin normal olduğu görülmüştür. IFN kullanan 26 anneden doğan 27 bebeğin 4'ü prematürite, 6'sı intrauterin gelişim geriliği göstermiş ve hiçbirinde konjenital malformasyon görülmemiştir (211).

Öneriler

1. Farklı bildirimler olsa da KHC'si olan kadınlarda gebelik ve emzirme döneminde IFN ve RBV kullanılmamalıdır.
2. Tedavi, gebelik öncesinde veya doğum sonrası emzirme dönemi bittikten sonra düşünülmelidir.

HCV İnfeksiyonunda Ekstrahepatik Belirti ve Bulgular

HCV, akut ve kronik viral hepatit kliniğinin yanı sıra vücudun birçok organını tutan değişik klinik tablolara neden olan bir RNA virusudur. Virusun, immünolojik yanıtı reaktif etmesi, karaciğer dışı hücrelerde bulunmasıyla birçok karaciğer dışı bulgularla izlenmesine neden olmaktadır. KHC olgularında görülen karaciğer dışı tutulumlar arasında hematolojik hastalıklar (esansiyel mikst kriyoglobülinemi, monoklonal gammopati, lenfoma), otoimmün hastalıklar (subklinik otoantikör oluşumu, tiroid hastalıkları, siyaladenit, otoimmün trombositopeni, myasthenia gravis, sarkoidoz), dermatolojik hastalıklar (porphyria cutanea tarda, lökoklastik vaskülit, lichen planus, nekrotik akral eritem), böbrek has-

talıklar (membranoproliferatif glomerülonefrit, membranöz glomerülonefrit), göz hastalıkları (kuru göz, korneal ülserler, üveit, sikka, sklerit, Sjögren sendromu), kas ve iskelet sistemi hastalıkları (osteoskleroz, artrit, artralji), endokrin hastalıklar (diabetes mellitus), kalp hastalıkları (kardiyomyopati) ve nörolojik hastalıklar (polinöropati) yer alır (212-215).

Öneriler

1. Ekstrahepatik bulguları olan KHC olgularının tedavisi ve izlemi, ilgili uzmanlık dalıyla birlikte planlanmalıdır.
2. Tedavide primer amacın virolojik yanıtı elde etmek olduğu bilinmelidir.
3. Mikst kriyoglobülinemi olgularında KHC tedavi süresinin 72 haftaya uzatılması düşünülmelidir.
4. Kriyoglobülinleri azaltmak için tedavi seçeneklerinin serin PI'lerin kullanımının yanı sıra, plazmaferez, steroid, siklofosamid, kolşisin vb. immünosüpresif ajanlar ve rituksimab olduğu bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2011; 2011: 918017. [\[CrossRef\]](#)
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50(2): 227-42. [\[CrossRef\]](#)
3. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 1993; 104(4): 1116-21.
4. Perrillo R, Tamburro C, Regensteiner F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 1995; 109(3): 908-16. [\[CrossRef\]](#)
5. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999; 341(17): 1256-63. [\[CrossRef\]](#)
6. Dindoost P, Jazayeri SM, Alavian SM. Hepatitis B immune globulin in liver transplantation prophylaxis: an update. *Hepat Mon.* 2012; 12(3): 168-76. [\[CrossRef\]](#)
7. D'Avola D, Herrero JI. Prophylaxis and treatment of hepatitis B infection in the setting of liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(3): 142-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18(5): 514-23. [\[CrossRef\]](#)
9. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(1): 3-26. [\[CrossRef\]](#)
10. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(48): 9189-97. [\[CrossRef\]](#)
11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57(1): 167-85.
12. Selcuk H, Karakayali H, Haberal M. Liver transplant and chronic hepatitis B virus infection. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9(2): 94-7.

13. Wong TC, Fung JY, Lo CM. Prevention of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013; 12(5): 465-72. [\[CrossRef\]](#)
14. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* 2013; 13(2): 353-62. [\[CrossRef\]](#)
15. MacConmara MP, Vachharajani N, Wellen JR, et al. Utilization of hepatitis B core antibody-positive donor liver grafts. *HPB (Oxford).* 2012; 14(1): 42-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Jiang L, Yan LN. Current therapeutic strategies for recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(20): 2468-75. [\[CrossRef\]](#)
17. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005; 41(5): 1179-97. [\[CrossRef\]](#)
18. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(12): 791-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1997; 349(9058): 1081-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2003; 125(3): 755-64. [\[CrossRef\]](#)
21. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut.* 1982; 23(7): 625-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Wright G, Chattree A, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy. *Int J Hepatol.* 2011; 2011: 841407. [\[CrossRef\]](#)
23. Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(4): 662-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* 2009; 3(1): 269-82. [\[CrossRef\]](#)
25. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int.* 2012; 32(4): 544-53. [\[CrossRef\]](#)
26. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci.* 2008; 5(6): 309-12. [\[CrossRef\]](#)
27. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczyk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(3): 400-2. [\[CrossRef\]](#)
28. Ridruejo E, Adrover R, Alonso C, Mandó OG, Silva MO. Entecavir treatment for chronic hepatitis B infection in end-stage renal disease and kidney transplantation. *Dial Transplant.* 2010; 39(9): 397-400. [\[CrossRef\]](#)
29. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation.* 2005; 80(8): 1086-92. [\[CrossRef\]](#)
30. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(9): 1931-3. [\[CrossRef\]](#)
31. Fontaine H, Thiers V, Chrétien Y, et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation.* 2000; 69(10): 2090-4. [\[CrossRef\]](#)
32. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guideline update. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3): 661-2. [\[CrossRef\]](#)
33. Levitsky J, Doucette K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl. 4): 147-68. [\[CrossRef\]](#)
34. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology.* 1999; 29(1): 257-63. [\[CrossRef\]](#)
35. Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(8): 865-75. [\[CrossRef\]](#)
36. Park SK, Yang WS, Lee YS, et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(11): 2222-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation.* 1998; 66(7): 883-6. [\[CrossRef\]](#)
38. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation.* 2010; 90(3): 325-30. [\[CrossRef\]](#)
39. Hayney MS, Welter DL, Reynolds AM, Francois M, Love RB. High-dose hepatitis B vaccine in patients waiting for lung transplantation. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(5): 555-60. [\[CrossRef\]](#)
40. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs.* 2003; 63(10): 1021-51. [\[CrossRef\]](#)
41. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(6): 1184-92. [\[CrossRef\]](#)
42. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011; 22(5): 1170-80. [\[CrossRef\]](#)
43. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008; 148(7): 519-28. [\[CrossRef\]](#)
44. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(7): 1003-16. [\[CrossRef\]](#)
45. Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012; 5(5): 359-70. [\[CrossRef\]](#)
46. Digestive Health Foundation. *Australian and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations.* 2nd ed. Mulgrave, VA: Gastroenterological Society of Australia, 2009.
47. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007; 136(5): 699-712. [\[CrossRef\]](#)
48. 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(5): 615-24. [\[CrossRef\]](#)

49. Brook G, Main J, Nelson M, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med.* 2010; 11(1): 1-30. [\[CrossRef\]](#)
50. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, *et al.* Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 1999; 30(5): 1302-6. [\[CrossRef\]](#)
51. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, *et al.* Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2010; 139(6): 1934-41. [\[CrossRef\]](#)
52. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, *et al.* The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007; 356(25): 2614-21. [\[CrossRef\]](#)
53. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, *et al.* Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2008; 13(7): 895-900.
54. Potthoff A, Jaroszewicz J, Manns MP, Wedemeyer H. Management of patients coinfecting with HBV and HCV. *Hot Topics in Viral Hepatitis.* 2010; 6(17):7-15. [\[CrossRef\]](#)
55. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998; 75(3): 347-54. [\[CrossRef\]](#)
56. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer.* 2005; 92(3): 607-12. [\[CrossRef\]](#)
57. Liaw YF, Leung N, Kao JH, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008; 2(3): 263-83. [\[CrossRef\]](#)
58. Raimondo G1, Brunetto MR, Pontisso P, *et al.* Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Hepatology.* 2006; 43(1): 100-7. [\[CrossRef\]](#)
59. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, *et al.* The HEP-NET B/C coinfection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2008; 49(5): 688-94. [\[CrossRef\]](#)
60. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology.* 2009; 136(2): 496-504. [\[CrossRef\]](#)
61. Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, *et al.* Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis.* 2011; 43(8): 589-95. [\[CrossRef\]](#)
62. Zhang M, Wu R, Jiang J, Minuk GY, Niu J. The presence of hepatitis B core antibody is associated with more advanced liver disease in alcoholic patients with cirrhosis. *Alcohol.* 2013; 47(7): 553-8. [\[CrossRef\]](#)
63. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, *et al.* Impact of comorbidities on the severity of chronic hepatitis B at presentation. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(14): 1616-21. [\[CrossRef\]](#)
64. Oliveira ML, Bastos FI, Telles PR, *et al.* Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32(9): 1107-14. [\[CrossRef\]](#)
65. Gigi E, Sinakos E, Sykja A, *et al.* Epidemiology, clinical data, and treatment of viral hepatitis in a large cohort of intravenous drug users. *J Addict Med.* 2013; 7(1): 52-7. [\[CrossRef\]](#)
66. Reimer J, Lorenzen J, Baetz B, *et al.* Multiple viral hepatitis in injection drug users and associated risk factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(1): 80-5. [\[CrossRef\]](#)
67. Ionescu B, Mih escu G. Hepatitis B, C and D coinfection in HIV-infected patients: prevalence and progress. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2011; 70(3): 129-33.
68. Spada E, Genovese D, Tosti ME, *et al.* An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J Hepatol.* 2005; 43(6): 958-64. [\[CrossRef\]](#)
69. Chiang SC, Chan HY, Chang YY, Sun HJ, Chen WJ, Chen CK. Psychiatric comorbidity and gender difference among treatment-seeking heroin abusers in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 61(1): 105-11. [\[CrossRef\]](#)
70. Meier PS, Barrowclough C, Donmall MC. The role of the therapeutic alliance in the treatment of substance misuse: a critical review of the literature. *Addiction.* 2005; 100(3): 304-16. [\[CrossRef\]](#)
71. Ferrucci LM, Bell BP, Dhotre KB, *et al.* Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(2): e40-5. [\[CrossRef\]](#)
72. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, *et al.* Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9): 2391-7. [\[CrossRef\]](#)
73. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(3): 577-96. [\[CrossRef\]](#)
74. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction.* 2009; 104(8): 1356-62. [\[CrossRef\]](#)
75. Bradley KA, Bush KR, Epler AJ, *et al.* Two brief alcohol-screening tests From the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation in a female Veterans Affairs patient population. *Arch Intern Med.* 2003; 163(7): 821-9. [\[CrossRef\]](#)
76. Flanigan TP, Taylor LE, Mitty JA. Use of community-based, directly observed therapy for HIV infection: lessons learned for treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl. 5): S346-8. [\[CrossRef\]](#)
77. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int.* 2013; 33(Suppl. 1): 188-94. [\[CrossRef\]](#)
78. Saltoğlu N. Gebelik ve kronik hepatitler. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 501-10.
79. Tran T. Hepatitis B and pregnancy. *Curr Hepat Rep.* 2009; 8(4): 154-6. [\[CrossRef\]](#)
80. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2010; 40(1): 31-48. [\[CrossRef\]](#)
81. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat.* 1999; 6(2): 135-9. [\[CrossRef\]](#)
82. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, *et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009; 190(9): 489-92.
83. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009; 29(1): 133-9. [\[CrossRef\]](#)
84. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol.* 2005; 43(5): 771-5. [\[CrossRef\]](#)
85. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(3): 605-9. [\[CrossRef\]](#)

86. Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol.* 1989; 29(1): 1-6. [\[CrossRef\]](#)
87. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2010; 14(3): 495-504. [\[CrossRef\]](#)
88. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int.* 2013; 33(Suppl. 1): 188-94. [\[CrossRef\]](#)
89. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76(Suppl. 3): S25-9. [\[CrossRef\]](#)
90. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol.* 2011; 55(6): 1171-3. [\[CrossRef\]](#)
91. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther.* 2011; 16(5): 621-8. [\[CrossRef\]](#)
92. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2013 [Internet]. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center [erişim 25 Ocak 2014]. www.APRegistry.com.
93. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009; 16(2): 94-103. [\[CrossRef\]](#)
94. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(38): 4321-33. [\[CrossRef\]](#)
95. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat.* 2008; 15(1): 37-41.
96. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55(6): 1215-21. [\[CrossRef\]](#)
97. Deng M, Zhou X, Gao S, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2012; 9: 185. [\[CrossRef\]](#)
98. Saltoğlu N. Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeni ile tedavi alan gebede yaklaşım. In: IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-8 Eylül 2013, Sapanca-Sakarya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 34-6.
99. Ayaz C. Gebelikte tesbit edilen HBV enfeksiyonuna yaklaşım. In: IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-8 Eylül 2013, Sapanca-Sakarya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 37-8.
100. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(33): 4517-21. [\[CrossRef\]](#)
101. Asan A. Emzirme döneminde HBV enfeksiyonuna yaklaşım. In: IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-8 Eylül 2013, Sapanca-Sakarya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 39-40.
102. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(40): 5042-6. [\[CrossRef\]](#)
103. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013; 9(2): 123-6.
104. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2004; 8(2): 403-18. [\[CrossRef\]](#)
105. Terrier B, Cacoub P. Virus de l'hépatite B, manifestations extra-hépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *Rev Méd Interne.* 2011; 32(10): 622-7. [\[CrossRef\]](#)
106. Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(7): 451-7.
107. Shim M, Han SHB. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Hepatitis B Annual.* 2006; 3(1): 128-54.
108. Brzosko WJ, Krawczyk K, Nazarewicz T, Morzycka M, Nowoslawski A. Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. *Lancet.* 1974; 2(7879): 477-82. [\[CrossRef\]](#)
109. Levy M, Kleinknecht C. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B virus infection. *Nephron.* 1980; 26(6): 259-65. [\[CrossRef\]](#)
110. Wiggelinkhuizen J, Sinclair-Smith C, Stannard LM, Smuts H. Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. *Arch Dis Child.* 1983; 58(7): 488-96. [\[CrossRef\]](#)
111. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Hepatitis B surface antigenemia in North American children with membranous glomerulonephropathy. *J Pediatr.* 1985; 106(4): 571-8. [\[CrossRef\]](#)
112. Chan G, Kowdley KV. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Compr Ther.* 1995; 21(4): 200-5.
113. Trepo C, Guillemin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun.* 2001; 16(3): 269-74. [\[CrossRef\]](#)
114. Drüeke T, Barbanel C, Jungers P, et al. Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med.* 1980; 68(1): 86-90. [\[CrossRef\]](#)
115. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology.* 1989; 9(1): 97-101. [\[CrossRef\]](#)
116. Shusterman N, London WT. Hepatitis B and immune-complex disease. *N Engl J Med.* 1984; 310(1): 43-6. [\[CrossRef\]](#)
117. Farivar M, Wands JR, Benson GD, Dienstag JL, Isselbacher KJ. Cryoprotein complexes and peripheral neuropathy in a patient with chronic active hepatitis. *Gastroenterology.* 1976; 71(3): 490-3.
118. Doğan B. Dermatological manifestations in hepatitis B surface antigen carriers in east region of Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19(3): 323-5. [\[CrossRef\]](#)
119. Michitaka K, Horiike N, Chen Y, et al. Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection. *Intern Med.* 2004; 43(8): 696-9. [\[CrossRef\]](#)
120. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med.* 1990; 150(5): 1051-4. [\[CrossRef\]](#)
121. Yimam KK, Merriman RB, Todd Frederick R. A rare case of acute hepatitis B virus infection causing Guillain-Barré syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013; 9(2): 121-3.
122. Ray G, Ghosh B, Bhattacharyya R. Acute hepatitis B presenting as Guillain-Barré syndrome. *Indian J Gastroenterol.* 2003; 22(6): 228.
123. Cesur S, Kuvat SV, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti-hepatit delta virus (anti-HDV) ve anti-hepatit C virus (anti-HCV) antikor sıklığı. *İnfeksi Derg.* 2003; 17(4): 395-7.
124. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology.* 2001; 34(2): 404-10. [\[CrossRef\]](#)
125. Morsica G, Bagaglio S, Cicconi P, et al. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(5): 574-81. [\[CrossRef\]](#)
126. Villa E, Grottole A, Buttafoco P, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospec-

- tive randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(10): 2973-7. [\[CrossRef\]](#)
127. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105(11): 869-81. [\[CrossRef\]](#)
128. Zuberi BF, Afsar S, Quraishy MS. Triple hepatitis: frequency and treatment outcome of co/super-infection of hepatitis C and D among patients of hepatitis B. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(7): 404-7.
129. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 60(2): 392-420. [\[CrossRef\]](#)
130. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: overview of complications, general management, and prognosis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 2 Haziran 2014]. http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis?source=search_result&search=compensated+cirrhosis&selectedTitle=1~150
131. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003; 39(3): 389-96. [\[CrossRef\]](#)
132. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(11-12): 1079-89. [\[CrossRef\]](#)
133. Karademir S. Karaciğer transplantasyonu sonrası riskler ve enfeksiyonlar. In: Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH, eds. *Transplant İnfeksiyonları*. İzmir: Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği, 2011: 91-100.
134. Burra P, Freeman R. Trends in liver transplantation 2011. *J Hepatol.* 2012; 56(Suppl. 1): S101-11. [\[CrossRef\]](#)
135. Örmeci N. Hepatit C virüsü. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2013: 319-34.
136. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4): 1335-74. [\[CrossRef\]](#)
137. Guillouche P, Féray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(2): 163-74. [\[CrossRef\]](#)
138. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54(4): 1433-44. [\[CrossRef\]](#)
139. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(7): 690-700. [\[CrossRef\]](#)
140. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014; 60(1): 78-86. [\[CrossRef\]](#)
141. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 631-57. [\[CrossRef\]](#)
142. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012; 6(2): 409-35. [\[CrossRef\]](#)
143. Çiftçibaşı-Örmeci A, Karaca Ç. Viral hepatitler ve kronik böbrek yetersizliği. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2013: 523-30.
144. 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(7): 1610-5. [\[CrossRef\]](#)
145. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat.* 2008; 15(2): 79-88.
146. Köse Ş, Senger SS, Ersan G, Çavdar G. Virological responses of pegylated interferon alpha-2a treatment in hemodialysis patients infected with hepatitis C. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(1): 115-9. [\[CrossRef\]](#)
147. 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(10): 1109-15. [\[CrossRef\]](#)
148. Barril G, Quiroga JA, Sanz P, Rodriguez-Salvanés F, Selgas R, Carreño V. Pegylated interferon-alpha2a kinetics during experimental haemodialysis: impact of permeability and pore size of dialysers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(1): 37-44. [\[CrossRef\]](#)
149. Carrion AF, Fabrizi F, Martin P. Should ribavirin be used to treat hepatitis C in dialysis patients? *Semin Dial.* 2011; 24(3): 272-4. [\[CrossRef\]](#)
150. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1827-38. [\[CrossRef\]](#)
151. van Heeswijk R, Vandevorde A, Boogaerts G, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [Abstract]. *J Hepatol.* 2011; 54(Suppl. 1): S492. [\[CrossRef\]](#)
152. Treitel M, Marbury T, Preston RA, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(9): 619-28. [\[CrossRef\]](#)
153. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology.* 2006; 43(2 Suppl. 1): S207-20. [\[CrossRef\]](#)
154. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellias C, Gil-Vernet S, Grinyó JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant.* 2003; 3(3): 357-60. [\[CrossRef\]](#)
155. 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(7): 853-6. [\[CrossRef\]](#)
156. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antivir Res.* 2010; 85(1): 303-15. [\[CrossRef\]](#)
157. Fernández-Montero JV, Soriano V. Management of hepatitis C in HIV and/or HBV co-infected patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 517-30. [\[CrossRef\]](#)
158. Tuma P, Medrano J, Resino S, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of the highly active anti-retroviral therapy. *Antivir Ther.* 2010; 15(6): 881-6. [\[CrossRef\]](#)
159. Hernandez M, Sherman K. HIV/hepatitis coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIVAIDS.* 2011; 6(6): 478-82. [\[CrossRef\]](#)
160. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55(2): 245-64. [\[CrossRef\]](#)

161. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-co-infected patients. *Hepatology*. 2006; 43(1): 100-7. [\[CrossRef\]](#)
162. Liu CJ. Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: resolved and unresolved issues. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(1): 26-30. [\[CrossRef\]](#)
163. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV international panel. *AIDS*. 2002; 16(6): 813-28. [\[CrossRef\]](#)
164. Lacombe K, Bottero J, Lemoine M, Boyd A, Girard PM. HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(1): 10-7. [\[CrossRef\]](#)
165. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. Washington, DC: Department of Health and Human Services [erişim 3 Şubat 2014]. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
166. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(12): 2715-25. [\[CrossRef\]](#)
167. Liu CJ, Chu YT, Shau WY, Kuo RNC, Chen PJ, Lai MS. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alfa and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut*. 2014; 63(3): 506-14. [\[CrossRef\]](#)
168. Aghemo A, Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. *Gut*. 2014; 63(3): 380-1. [\[CrossRef\]](#)
169. Matthews GV, Dore G. HIV and hepatitis C coinfection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(7 Pt 1): 1000-8. [\[CrossRef\]](#)
170. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1195-206. [\[CrossRef\]](#)
171. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2405-16. [\[CrossRef\]](#)
172. Bani-Sadr F, Denoëud L, Morand P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peg interferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45(1): 123-5. [\[CrossRef\]](#)
173. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(6): 1365-73. [\[CrossRef\]](#)
174. Tozzi V. Pharmacogenetics of anti-retrovirals. *Antiviral Res*. 2010; 85(1): 190-200. [\[CrossRef\]](#)
175. Laguno M, Blanch J, Murillas J, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2004; 9(6): 905-9.
176. Rodríguez-Nóvoa S, Morello J, González M, et al. Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus-coinfected patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS*. 2008; 22(18): 2535-7. [\[CrossRef\]](#)
177. Laufer N, Laguno M, Perez I, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008; 13(7): 953-7.
178. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. 2008; 13(3): 429-37.
179. Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2007; 12(8): 1225-35.
180. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(1): 47-52. [\[CrossRef\]](#)
181. Zignego AL, Giannini C, Gagnani L, Piluso A, Fognani E. Hepatitis C virus infection in the immunocompromised host: a complex scenario with variable clinical impact. *J Transl Med*. 2012; 10: 158. [\[CrossRef\]](#)
182. Einav S, Koziel MJ. Immunopathogenesis of hepatitis C virus in the immunosuppressed host. *Transpl Infect Dis*. 2002; 4(2): 85-92. [\[CrossRef\]](#)
183. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 754-62. [\[CrossRef\]](#)
184. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011; 11(1): 48-55. [\[CrossRef\]](#)
185. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42(3): 315-22. [\[CrossRef\]](#)
186. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(9): 1700-11. [\[CrossRef\]](#)
187. Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, Qian D, Levine AM. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998; 83(6): 1224-30. [\[CrossRef\]](#)
188. Mailliard ME, Capadano ME, Hrnicek MJ, Gilroy RK, Gulizia JM. Outcomes of a patient-to-patient outbreak of genotype 3a hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 50(2): 361-8. [\[CrossRef\]](#)
189. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2008; 22(3): 117-26. [\[CrossRef\]](#)
190. Rosman AS, Waraich A, Galvin K, Casiano J, Paronetto F, Lieber CS. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(3): 498-505.
191. McCartney EM, Beard MR. Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(11): 1337-43. [\[CrossRef\]](#)
192. Russell M, Pauly MP, Moore CD, et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology*. 2012; 56(4): 1223-30. [\[CrossRef\]](#)
193. Aspinal EJ, Corson S, Doyle JS, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(2): 80-9. [\[CrossRef\]](#)
194. Niederau C. NAFLD and NASH. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology: a Clinical Textbook*. 5th ed. Düsseldorf: Flying Publisher, 2014: 486-97.

195. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1675-85. [\[CrossRef\]](#)
196. Schaafer EA, Chung RT. HCV and host lipids: an intimate connection. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(4): 358-8. [\[CrossRef\]](#)
197. Macaluso FS, Miada M, Minissale MG, *et al.* Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 564645. [\[CrossRef\]](#)
198. Yoon H, Lee JG, Yoo JH, *et al.* Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut Liver.* 2013; 7(4): 469-74. [\[CrossRef\]](#)
199. Cornberg M, Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, *et al.* Standard therapy of chronic hepatitis C virus infection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology: a Clinical Textbook*. 5th ed. Düsseldorf: Flying Publisher, 2014: 201-38.
200. Sievert W, Pianko S, Warner S, *et al.* Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon-alpha therapy: a long term follow up study in hepatitis C infected patient with beta-thalassemia major. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(4): 982-7. [\[CrossRef\]](#)
201. Uslu N, Baysoy G, Demir H, Temizel IN, Yüce A. Safety of ribavirin in adolescent thalassaemic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Virol.* 2010; 48(1): 66-8. [\[CrossRef\]](#)
202. Hamidah A, Yong JF, Zulkifli HI, Jamal R. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with interferon alpha and ribavirin: sustained response in two patients with transfusion dependent thalassaemia. *Med J Malaysia.* 2002; 57(3): 353-6.
203. Di Marco V, Lo Iacono O, Capra M, *et al.* Alpha interferon treatment of chronic hepatitis C in beta-thalassaemia. *Gut.* 1993; 34(2 Suppl.): S142-3. [\[CrossRef\]](#)
204. Alavian SM, Tabatabaei SV. Treatment of chronic hepatitis C in polytransfused thalassaemic patient: a meta analysis. *J Viral Hepat.* 2010; 17(4): 236-44. [\[CrossRef\]](#)
205. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002; 36(5): 106-13. [\[CrossRef\]](#)
206. Honegger JR, Kim S, Price AA, *et al.* Loss of immun escape mutations during persistent HCV infection in pregnancy enhances replication of vertically transmitted viruses. *Nat Med.* 2013; 19(11): 1529-33. [\[CrossRef\]](#)
207. Aniszewska M, Kowalik-Mikolajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Marczyńska M. Zaka- zenie odmatczyne HCV - czy możemy mieć wpływ na częstosć zakażenia i jego przebieg? *Przegl Lek.* 2010; 67(1): 9-12.
208. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Abril-Molina A, *et al.* Variation of transaminases, HCV RNA levels and Th1/Th2 cytokine production during the post-partum period in pregnant women with chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75613. [\[CrossRef\]](#)
209. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(40): 6714-20. [\[CrossRef\]](#)
210. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, *et al.* The Ribavirin Pregnancy Registry: findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(7): 551-9. [\[CrossRef\]](#)
211. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med.* 2000; 28(5): 372-6. [\[CrossRef\]](#)
212. Franciscus A. *An Overview of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C*. Version 6.2. Sacramento, CA: Hepatitis C Support Project, 2013.
213. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(7): 818-28. [\[CrossRef\]](#)
214. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(10): 2204-12. [\[CrossRef\]](#)
215. Tanasescu C, Ionescu R. Treatment of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C viral infection - a challenge. *Rom J Intern Med.* 2010; 48(1): 3-7.