

Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?

- Yüksek ve orta endemisiteye sahip bölgelerde doğan ve bu bölgelerden evlat edinilen kişiler,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel partneri bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
- İmmun yetmezliği bulunanlar veya uzun süre immunosüpresif tedavi görenler. (1,2)

Serumunda HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada öncelikli olarak neler yapılmalıdır?

Ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Karaciğer hastalığı varlığını gösterecek ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı çalışılmalıdır.

HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik testler (Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.

Ko-enfeksiyon olasılığı nedeniyle anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV çalışılmalıdır.

Hepatit A bağışıklığının belirlenmesi için Anti-HAV IgG araştırılmalıdır.

Üst batin ultrasonografisi yapılmalıdır. (1,3)

Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı anikterik ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir. (4)

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

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

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

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

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

Akut hepatit B enfeksiyonu sırasında ALT izlemi hangi sıklıkta yapılmalıdır?

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



Akut fulminan hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut Fulminant B hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur.

Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksektir. (6, 7, 8)

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır?

İnaktif HBsAg taşıyıcıları (1)

Tanım:

1. HBsAg (+) >6 ay
2. HBeAg (-), anti-HBe (+)
3. Serum HBV DNA <2000 IU/mL (<10⁴ kopya/mL)
4. Normal ALT/AST
5. HDV'nin negatif olması

İzlem:

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

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

Hepatosellüler kanser (HSK) için izlem yapılmalıdır. (1, 9, 10)

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

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

1- HBeAg pozitif Hastalar

ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBeAg serokonversiyonu yönünden

Tablo 1. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/mL azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/mL azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/mL olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir (<50 IU/mL).
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonununun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz skorunda belirgin iyileşme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hâlâ yüksek, HBV DNA ≥ 20000 IU/mL (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflatuar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 (Ishak) ise tedavi düşünülür. (1, 3)

ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflatuar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 olanlar tedavi edilmelidir. (1, 11, 12)

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

2- HBeAg negatif Hastalar

HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi ≥ 2000 IU/mL (10^4 kopya/mL), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir. (1, 11, 13)

3- Siroz hastaları

Kompanse sirozu olan hastalar ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA seviyesi ≥ 2000 IU/mL ise tedavi edilmelidir. (1)

Kompanse siroz hastalarında ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA >50 IU/mL ise tedavi edilmelidir. (1)

Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA >50 IU/mL ise tedavi edilmelidir. (1, 11, 12)

4- Ekstrahepatik bulguları olan hastalar

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik hastalığı olanlarda, aktif HBV replikasyonu varsa antiviral tedavi düşünülmelidir. (1)

Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (Tablo 1). (1, 14)

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

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Tablo 2).

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenek ilaçlardır. (14, 15)

ALT düzeyi $>3x$ ve HBV DNA $<10^7$ IU/mL ise pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir. (14)

ALT $<2x$ ve HBV DNA $>2 \times 10^7$ IU/mL ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür. (16)

Pegile interferon ve Nükleoz(t)id analoglarının başlıca avantaj ve dezavantajları Tablo 3'de verilmiştir. (14)

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

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180 µg haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl*
Telbivudin	600 mg/gün	En az 1 yıl*

* HBeAg pozitif olgularda tedavi Anti-HBe oluşuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

**Tablo 3. Pegile İnterferon Alfa ve Nükleoz(t)id Analoglarının Başlıca Özellikleri**

	Pegile interferon alfa	Nükleoz(t)id analogları
Tedavi süresi	Belirgin	Belirgin değil
Direnç	Yok	Var
HBsAg, HBeAg serokonversiyonu	Daha yüksek	Daha düşük
Kullanım şekli	Parenteral	Oral
Yan etki	Daha fazla	Daha az

Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Tedavide entekavir veya tenofovir ilk seçenek ilaçlardır. (14)

Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır. (1)

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

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. (11, 14)

Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir tedavisi uygulanabilir.

Pegile interferonlar kontrendikedir. (17, 18, 19)

Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir?**Pegile interferon alfa alan hastalar:** (1, 11)

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

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

Tablo 4. Direnç Tanımları

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/mL artış olması
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar: (1, 11)

Tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır.

HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır.

Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. 3. aydan sonra 3-6 aya ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

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

Direnç ile ilgili tanımlar Tablo 4'de verilmiştir. (1, 15, 20, 21) Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur. (15)

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



Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir: (1, 20, 21)

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

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

Öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır. (1, 14, 21)

Yeni bir ajan başlanmadan önce her hastaya uyumsuzluk ile dirençli virusların ayırt edilmesi için antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır. (1, 21)

Tedavi değişikliği gecikmeden yapılmalıdır. (22)

Antiviral direnç saptanan olgularda çapraz direnç göstermeyen farklı bir nükleoz(t)id analoguna geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilmektedir (Tablo 5). (1, 11, 14, 15, 23)

Tablo 5. Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı

Direnç	Yaklaşım
Lamivudin	Tenofovir eklenir
Adefovir (lamivudin naif)	Entekavire geçilir veya eklenir Lamivudin eklenir Tenofovir/emtrisitabine geçilir*
Adefovir (lamivudin dirençli)	Tenofovir/emtrisitabine geçilir*
Entekavir	Tenovire geçilir veya eklenir

*Tenofovir/emtrisitabin HBV tedavisinde onaylı değildir.

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

Uygulanan tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılan ilaca direnç saptanmamışsa öncelikle tedavi uyumu araştırılmalıdır, uyum sorunu yoksa başka bir ilaca geçilebilir (Tablo 6).

Direnç gelişmeksizin konvansiyonel interferon, pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirin erken kesilmesi sonucunda yanıtızlık olan olgularda tedavi ne olmalıdır?

Aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir ilaçla tekrar tedavi başlanabilir. (24)

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir?

Naif hastalarda pegile interferon alfa + lamivudin tedavisinin kronik hepatit B de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir. (25)

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet-etkin midir?

Kronik hepatit B, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gibi yüksek morbidite ve mortaliteli komplikasyonlar ile sonlanabileceğinden, KHB tedavisi maliyet-etkindir. (26, 27, 28)

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

Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir.

İlk seçenek lamivudin olabilir.

Lamivudin dirençli olgularda optimal tedavi ile ilgili yeterince veri yoktur. Adefovir nefrotoksik olduğundan reziduel renal fonksiyonu olan hastalarda kaçınılmalıdır.

Lamivudin ile direnç sorunu göz önüne alındığında direnç gelişme olasılığı daha düşük olduğu için renal transplantasyon adaylarında ilk seçenek entekavir olabilir.

**Tablo 6. Tedavi Yanıtsız Olgularda Yaklaşım**

Uygulanan Tedavi	Yaklaşım
Pegile interferon alfa	Entekavir, tenofovir
Lamivudin	Pegile interferon, entekavir, tenofovir
Adefovir	Pegile interferon, entekavir, tenofovir
Entekavir	Pegile interferon, tenofovir
Tenofovir	Pegile interferon, entekavir

Renal yetmezliği olanlarda adefovir, tenofovir dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. (14, 29, 30, 31)

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Renal transplantasyon yeni yapılmakta ve hasta inaktif taşıyıcı ise ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir HBV DNA takibi yapılır.

HBV DNA pozitif olduğunda ilk tercih, entekavir olabilir, tenofovir kullanılabilir.

Adefovir ve tenofovirin potansiyel nefrotoksitesisi göz önünde tutulmalıdır.

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

Tedavi başlanmış hastalar her 3-6 ayda bir HBV DNA düzeyi ile takip edilir.

Renal transplantasyon sırasında HBV DNA (+) hastalara ise profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır.

Sadece anti-HBc (+) olan hastalar ALT ile takip edilir. ALT yüksekliği saptandığında HBV DNA istenir. HBV DNA (+) gelir ve ilerleyici artış gösterir ise entekavir başlanır.

Renal transplantasyon yapılabildiği uzun süre olmuş ve o zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi yapılmamış hastalarda tedavi kararı, immunosüpresyon sebebi ile ALT düzeyi yanıltıcı olabileceğinden HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir.

Lamivudin başlanmış ve tedavi altında iken direnç gelişmiş hastalarda tedaviye adefovir eklenmelidir.

Pegile interferon alfa böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır. (30, 31, 32, 33)

Karaciğer transplantasyonu aday KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Transplantasyon listesinde olan ve PCR ile HBV DNA pozitifliği saptanan tüm kronik HBV hastalarına mutlaka tedavi başlanmalıdır.

Tedavide nükleoz(t)id analogları kullanılmalıdır.

Adefovirin nefrotoksitesisi göz önünde bulundurulmalıdır. (34)

Entekavir yüksek antiviral etkinliği ve direnç gelişme olasılığının azlığı sebebi ile seçkin ilaç gibi gözükmekle birlikte, tüm özel hasta gruplarında olduğu gibi, bu populasyonda da yeterince çalışılmamıştır. (34)

Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, ciddi yan etkileri, sınırlı etkinliği ve emniyetli alternatifleri sebepleri ile interferon kontrendikedir. (19, 35, 36)

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

Nükleoz(t)id analogu ile kombine olarak uygulanan HBIG'nin transplantasyon sonrası HBV reenfeksiyonunu önlemede etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu saptanmıştır. Tedavi şekli merkezler arası farklılık gösterebilir. (37, 38, 39, 40)

Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

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

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

Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır. (34, 39, 41, 42).

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

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

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

HBsAg pozitif hastalarda, profilaktik antiviral tedaviye kemoterapiden en az 1 hafta önce başlanmalı ve immunosüpressif tedavi bitiminden sonra en az 6-12 ay devam edilmelidir.

Nukleoz(t)id analogları tercih edilmelidir.

İzole anti-HBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), anti-HBc (+)] ALT, HBsAg ve HBV DNA ile takip edilmelidir. ALT yükseldiğinde HBV DNA takibi yapılmalı, HBsAg ve/veya HBV DNA(+) olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır.

Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır. (14, 43, 44, 45)

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

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

HIV enfeksiyonu ile ko-enfekte hastalarda ne yapılmalıdır?

HIV'e yönelik antiviral tedavi gerektirmeyen olgularda seçilecek hepatit B tedavisinde HIV'e etkili olmayan ilaçlar (pegile interferon, adefovir, telbivudin) kullanılmalıdır, Lamivudin ve tenofovir hem HBV'ye hem de HIV'e etkilidir, bu nedenle HIV ve HBV için tedavi gerektiren olgularda tedavi kombinasyonunda yer alabilirler. (11, 14)

Hamilelik

Pegile interferon alfa kontrendikedir. Lamivudin, adefovir, entekavir hamilelik kategori C ve telbivudin, tenofovir kategori B'de yer alır. HIV pozitif hamile hastalarda yapılan lamivudin, telbivudin ve tenofovir tedavilerinin güvenli olabileceği gösterilmiştir. Özellikle hamileliğin son trimestrinde lamivudin kullanan hamilelerde (ek olarak yenidoğana hepatit B aşısı ve immunoglobulini uygulanmıştır), intrauterin ve perinatal

bulaş riskinin azaldığı belirtilmektedir. Hepatit B ile enfekte hamileler hepatik alevlenme yönünden izlenmelidir. (11, 14)

Hepatit B virus enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır?

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır. (27, 46, 47, 48, 49)
- Adölesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılanma yapılmalıdır. (2)
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır. (5)
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır. (2, 5)
- HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır. (2)
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir. (2)
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.
- Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taramalıdır. (2)

KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-39.
2. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
3. Lindh M, Uhnoo J, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 436-50.
4. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-41.
5. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.



6. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62-68.
7. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 109-19.
8. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583-8.
9. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 Suppl 1 : S7-12.
10. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005; 2: 82.
11. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2: 263-83.
12. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 389-420.
13. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008; 48 (5): 1451-9.
14. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50 : 2009 Feb; 50(2):227-42. Epub 2008 Oct 29.
15. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;
16. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 Suppl C : 25C-34C.
17. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
18. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419-27.
19. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
20. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679-93.
21. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-65.
22. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414-19.
23. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 855-59.
24. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 268-74.
25. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
26. Metcalf M, Brown N, Peterson S, et al. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 232-36.
27. Sun X, Qin WX, Li YP, Jiang XH. Comparative cost-effectiveness of antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B: a systematic review of economic evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1369-77.
28. Yang BM, Paik SW, Hahn OS, et al. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 301-8.
29. 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: 400-2.
30. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005; 80: 1086-92.
31. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-37.

32. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049-53.
33. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77: 859-64.
34. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007; 13: 323-6.
35. Marcellin P, Samuel D, Areias J, et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 6-12.
36. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13: 349-60.
37. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004; 9: 921-7.
38. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-7.
39. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 402-9.
40. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13: 374-81.
41. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, Brooks LJ, Esquivel CO. Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 1995; 22: 257-62.
42. Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 264-73.
43. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233-40.
44. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597-603.
45. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-16.
46. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2 (8359): 1099-102.
47. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10: 751-74.
48. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 1-7.
49. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9.