

Akut Hepatit C'nin Tanı ve Tedavisi

Dr. Ömür TABAK (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2), Dr. Hayri POLAT(3) Dr. Sedat IŞIK (1),
Dr. Gökçen GÖKCAN (1)

ÖZET

HCV'nün neden olduğu "Akut C Hepatiti" genellikle asemptomatik seyreder. En önemli özelliği olguların en az %85'inin kronik hepatite dönüşmesidir. Ana bulaşma yolu olan kan ve kan ürünleri ile bulaşma transfüzyon öncesi anti-HCV kontrollerinin yapılması ile azalmıştır. Sağlık çalışanları HCV enfeksiyonu açısından önemli bir risk altındadır. Bulaşık iğne batması ve keskin aletlerle yaralanma sonucu bulaşma riski ~%1.8'dir. "Akut C Hepatiti" interferon veya pegile interferon tedavisine çok iyi cevap verir. Tedavi öncesi spontan klirens nedeniyle en az 12 hafta beklenmelidir.

Anahtar kelimeler: HCV, akut C hepatiti, interferon

SUMMARY

The Diagnose and Treatment of Acute C Hepatitis

Acute C Hepatitis is generally an asymptomatic infection caused by HCV. The most significant fact is that 85% of the cases progress into chronic hepatitis. Transmission by blood and blood products, which is the main way, has declined recently because of control of serums in terms of anti-HCV before transmission. Healthcare workers are at risk regarding HCV infection. Risk of transmission with contaminated needles and sharp injuries is approximately 1.8%. Response to treatment by interferon or pegylated interferon in acute hepatitis C is extremely well. Treatment should be postponed for 12 weeks because of the possibility of spontaneous clearance.

Key words: HCV, acute C hepatitis, Interferon

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), kronik karaciğer hastalığının en sık nedenlerinden birisidir.

HCV prevalansı dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü, bir başka deyişle yaklaşık 210 milyon infekte kişi demektir (1). Ülkemizde ise Akut hepatit C virüsü enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik seyrettiğinden nadiren saptanmaktadır. Ayrıca, akut hepatit C insidansı kanlarda kontrol yapıldığından azalmıştır. Hepatit C'nin, A.B.D. ve diğer birçok ülkede görülen akut viral hepatitlerin yaklaşık %20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki akut viral hepatitleri değerlendiren bir çalışmada ise HCV'nün görülme sıklığı %3 olarak bulunmuştur (2).

Tanı

HCV enfeksiyonunun ilk göstergesi kanda veya karaciğerde HCV RNA'nın varlığıdır. HCV RNA, bulaşmayı takip eden günler içinde sekiz haftaya kadar PCR ile se-

rumda gösterilebilir (3,4). Bununla birlikte, bulaşmadan kısa bir süre sonra HCV RNA'nın negatif bulunması enfeksiyonu ekarte ettirmez.

Serum aminotransferazları bulaşmadan yaklaşık 6-12 hafta (sınırlar 1-26 hafta) sonra yükselir. Serum ALT değerleri değişkendir; 44 hastalık büyük bir seride, ortalama ALT 885 DİL (+1- 554 DİL) olarak bulunmuştur (5).

Anti-HCV (EIA) testleri bulaşmadan sekiz hafta sonra pozitifleşir. Semptomatik hastaların yaklaşık yarısında ilk başvuruda antikor saptanır (3). Subklinik enfeksiyonu olan hastalarda antikor gelişmesinde gecikme olabilir. Anti-HCV pozitifliği bağışık olanlarla kronikleşenleri ayırttırmaz. Anti-HCV seviyeleri bazı hastalarda da ölçülebilen sınırların altına iner (6-8).

Aminotransferazlarda dalgalanma akut enfeksiyondan sonra sık görülüp ALT düzeyleri vakaların %40'ında normale dönebilir. Bununla birlikte, HCV -RNA'nın kaybolmasıyla tanımlanan enfeksiyonun iyileşmesi hastaların %15'inden azında ortaya çıkar. Ayrıca, HCV -RNA kanda saptanmasa bile karaciğerde saptanabilir (9). Bunun için akut enfeksiyondan sonra ALT düzeyinin normale dönmesi enfeksiyonun temizlendiği anlamına gelmez.

Bugüne kadar tanımlanmış kriterler olmamasına karşın yukarıdaki bilgiler ışığında akut hepatit C tanısı için

aşağıdaki kriterlerin kullanılması önerilmektedir: 1 -ALT seviyesinde en az 10 kat artış (total bilirubin seviyesindeki artış ile birlikte veya olmadan), 2-HCV RNA pozitifliği, 3-Önceki 2-12 hafta içinde kuşkulu HCV bulaşma anamnezi, 4-Anti-HCV pozitif veya negatif olabilir ve negatif iken pozitifleşmesi de tanı için önemlidir (10).

Kronik infeksiyonla ayırıcı tanı

Akut hepatit C infeksiyonu ile yeni keşfedilen kronik infeksiyonu ayırdetmek her zaman kolay olmayabilir. Çünkü her iki durumda da hastaların HCV RNA, Anti-HCV pozitifliği ve yüksek aminotransferazları olabilir. Bununla birlikte, çoğu vakada yeni infeksiyonu düşündürecek bulgular (yakın zamanda bulaşma hikayesi, akut hepatit kliniği ve diğer nedenlerin dışlanması) yardımcı olabilir. Tanı için yeni Anti-HCV serokonversiyonu ve HCV-RNA pozitifliği gerekir. Akut viral hepatit düşündürülen semptomlar iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda rahatsızlığı ve seyrek olarak hastaların %25'inden azında görülen sarılıktır. Akut semptomları olan hastaların hastalığı 2-12 hafta sürer. Akut C infeksiyonuna bağlı fulminan hepatit oldukça seyrek (11). Hastada kronik hepatit B infeksiyonunun olması, fulminan hepatit için önemli bir risk faktörüdür (12).

Kronik infeksiyon gelişmesi

Akut hepatit C infeksiyonunun kronikleşme riski yüksektir. çoğu çalışmada, hastaların %80-100'ünde HCV RNA pozitif kalırken, %60-80'inde normalin üstünde seyreden aminotransferaz seviyeleri görülmektedir (4, 13- 16). Genel bir kural olarak, spontan viral temizlenme çoğu hastada bu semptomların başlangıcından sonraki 12 hafta içinde ve genellikle 20 haftayı geçmemek kaydıyla olur (17,18).

Çocuklar ve Rh immunizasyonundan sonra infekte olanlar gibi bazı populasyonlarda daha yüksek spontan HCV RNA temizlenme oranları (~%50) tanımlanmıştır (6,14). Semptomatik akut HCV infeksiyonu ile prezente olanlarda kronikleşme riskinin daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır (14- 17). Ellibir hastalık bir çalışmada spontan temizlenme semptomatik hastaların %52'sinde görülürken, 9 asemptomatik hastanın hiçbirinde görülmemiştir (17). Semptomlar arasında sarılık (%68), bulantı (%34), idrar renginde koyulaşma ve akolik dışkı (%39), sağ üst kadranda ağrısı (%25) ve grip benzeri semptomlar (%55) vardı. Asemptomatik hastalar bilinen bir bulaşmadan sonra test sırasında teşhis edilmişti. Sırasıyla 40 ve 12 hastalık iki seride HCV RNA'da hızlı bir düşüş spontan viral temizlenmenin habercisiydi (18, i 9).

Sonuç olarak spontan temizlenmenin belirleyicileri yaş (40), kadın cinsiyet, sarılıklı seyir, HIV ko-enfeksiyonunun ve immünsüpressif tedavinin bulunmamasıdır (10).

Tedavi

Kronik infeksiyon gelişme riskini azaltmak için genellikle interferon temelli çalışmalar yapılmıştır (20-26).

Transfüzyondan bulaşan akut HCV'li 141 hastayı kapsayan dört randomize çalışmanın meta-analizinde standart interferon monoterapisi alanların tedavi almayanlara göre daha yüksek olasılıklı tedavi sonu virolojik yanıtı (%42'ye karşı %4) ve kalıcı viral yanıtı (KVY) (%32'ye karşı %4) vardı (26). Meta-analizde yer almayan daha yakın bir zamanda yapılmış bu alanda çok önemli bir çalışmada 44 hasta akut infeksiyonun 4 ayı içinde teşhis edilmiş ve interferon alfa monoterapisi (ilk 4 hafta boyunca günde 5 MU, subkutan ve ilave 20 hafta haftada üç kez 5 MU, subkutan) almıştır (21). Hastaların çoğu (%61) genotip 1 ile infekteydi. Tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV RNA negatifleşme oranı %98 olarak bulunmuştur ki bu oran beklenenden çok daha yüksek bir temizlenme oranıydı. Tedaviyi kesen bir hasta haricinde tedavi iyi tolere edildi. Yan etki insidansı kronik hepatit C için yapılan interferon tedavisi sırasında gözlenenlere benzer olup ilk dört hafta sırasında sonraki 20 haftaya kıyasla daha şiddetli değildi. Sonraki bir raporda ortalama 135 hafta boyunca takip edilen 31 hastada HCV RNA'nın saptanmaması kalıcı virolojik yanıtı düşündürmektedir (27).

Bir başka çalışmada ise akut HCV'li 60 hastadan 54'ü hemen tedavi edilmedi (17). Bu alt grupta HCV RNA'nın spontan temizlenmesi 37 (%68) hastada tanıdan ortalama 8 hafta (sınırlar 1-26 hafta) sonra görüldü. Bununla birlikte, HCV RNA relapsı 13 hastada oluştu; bunun için tedavi edilmeyen 54 hastanın sadece 24'ü (%44) ortalama 27 aylık takip sırasında ısrarla HCV RNA negatif kalarak kendini sınırlayan HCV infeksiyonu olarak sınıflandırıldı. Kronik infeksiyon gelişen 20 hastaya yalnız interferon ya da ribavirinle kombinasyonla birlikte interferon verilerek 16 (%80)'sında KVY elde edildi. Yazarlar şu sonuca vardı ki semptomatik akut HCV'li hastalarda spontan temizlenme için 3 ay bekleme stratejisi virüsü spontan olarak temizlenecek kişilerde gereksiz tedaviyi önleyecektir. Onaltı çalışmanın irdelendiği bir meta-analizde tedaviye daha geç başlamanın erken tedavi yanıtı ile benzer oranlara sahip olduğu sonucuna varıldı (28).

Akut HCV tedavisinde pegile interferonların etkinliğini değerlendiren gittikçe artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda kalıcı virolojik yanıt oranları genotip ve viral yüke bağlı olmak üzere ve tedavi infeksiyonun başlangıcından 8-12 hafta içinde başladığında %76 ile %95 arasında değişmektedir. Kamal ve ark.'nın pegile interferon ile yaptıkları bu alandaki en büyük kontrollü çalışmada infeksiyonu 8 hafta içinde çözülmeyen (tedavisiz HCV RNA kaybı) akut HCV infeksiyonlu 175 hastaya randomize olarak haftada bir kez pegile interferon alfa-2b (1.5 mcg/kg/hafta) 12 haftalık bir süre için ilk HCV RNA pozitifliğinden sonraki 8, 12 veya 20. haftalarda başlanıyor. Bu çalışmadaki primer sonlanım noktası tedavi sonrası 24. haftada saptanamayan HCV RNA idi. Çalışma sonucunda tedaviye başlama haftaları olan 8, 12 ve 20 haftalardaki KVY'lar sırasıyla %95, %92 ve %76 olarak bulundu. KVY oranları genotip 2, 3 ve 4' de genotip 1'e göre daha iyi idi. Genotip 1 ve 4' de KVY

oranları 8. haftada başlanarlarda daha iyi idi. Genotip 2 ve 3'te 8 veya 12. haftada tedaviye başlamak arasında fark yoktu. Genotip i ve yüksek viral yüke sahip (>800,000 IU/mL) olgularda tedaviye erken başlamak daha yüksek KVV ile birlikte idi (29).

Seksen dokuz hastalık açık-etiketli bir çalışmada akut enfeksiyon saptandığında pegile interferon alfa-2b (1.5 mcg/kg/hafta) 24 hafta için başlandı. Bu çalışmada tedavi başlangıcının ortanca günü 76 gün idi. Çalışma sonucunda tedaviye uyumlu hastalarda KVV %89 olarak bulunmuştur. Pegile interferonun akut HCV olgularında etkin olduğuna karar verilmiştir (30). Pegile interferon alfa-2b (1.06-1.66 mcg/hafta) ile yapılan 12 haftalık tedavi sonucunda da KVV %74 olarak bulunmuştur (31). Tedavi süresini belirlemek için yapılan ve pegile interferon alfa-2b kullanılan bir çalışmada KVV'lar 8 haftalık kullanım ile %67, 12 haftalık kullanım ile %82 ve 24 haftalık kullanım ile %91 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda tedavi süresini genotip ve 4.haftadaki hızlı virolojik yanıtta göre belirlemenin akılcı olacağı sonucuna varılmıştır (32).

Akut HCV olgularında (genotip 1 ve 4) pegile interferon ile ribavirin kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 20 olguya pegile IFN+ ribavirin, 20 olguya da sadece pegile IFN 12. haftada başlanarak 24 hafta süresince verilmiştir. KVV oranları 14 olguluk tedavisiz kontrol ile karşılaştırılmıştır. KVV oranları kombinasyon grubunda %85, monoterapi grubunda %80 olarak bulunmuştur. Tedavisiz 14 hastanın 5'inde spontan iyileşme saptanmıştır (33).

2002 yılındaki NIH uzlaşma konferansında akut HCV enfeksiyonunda yapılan çalışmalarda yüksek KVV (%83-100) nedeniyle tedavinin gerekli olduğu, tedavi zamanlaması ve rejiminin gelecekteki çalışmalara bırakılması kararlaştırılmıştır (34).

AASLD (The American Association for the Study of Liver Diseases)'nin 2004 rehberi pegile interferonları kullanım kolaylığı nedeniyle önermektedir. Ribavirin kullanımını ise olgu bazında değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir. Spontan iyileşme nedeniyle tedavinin 2-4. aylar arasında başlaması ve en az 6 ay süre ile uygulanması önerilmektedir (35).

Sonuç olarak mevcut çalışmaların ışığında mevcut tedavilerden hiçbiri akut HCV tedavisinde onay almamakla beraber interferon tedavilerinin KVV'yı arttırdığı görülmektedir. Çalışmaların çoğunda interferon alfa monoterapi kullanılmıştır. Bu açıdan akut HCV'de interferon alfa ilk 4 hafta 5 MU/gün, takiben en az 20 hafta haftada 3 kez 5 MU olmak üzere kullanılmalıdır (20). Bu rejimle KVV %98 olarak bulunmuştur. Pegile interferonlar ile de benzer yanıt oranları elde edilebilir.

Tedaviye başlamak için spontan iyileşme açısından 8-12 hafta beklenmelidir. Bu yaklaşımla hastaların en az %20'sinin gereksiz tedavi alması önlenmekle beraber diğer hastalarda KVV oranlarında tedaviyi geciktirmenin olumsuzluğu gözlenmemiştir.

HCV bulaşı sonrası sağlık çalışanlarının izlemi ve tedavisi

Sağlık çalışanlarında kan yoluyla bulaşan hastalıkların başında HBV, HCV ve HIV gelmektedir. Perkütan temas sonrası enfeksiyon riski yaklaşık %1.8 (sınırlar 0-7)'dir. Sağlam olmayan deriden bulaşma ve insan ısırığı ile bulaşma riski bildirilmemiştir. Enfeksiyona neden olan infekte material olarak kan ve immunoglobulin preparatları dökümanite edilmiş iken, kan ürünleri, kanlı sıvılar, semen ve vajinal sıvı da muhtemel bulaş kaynağı olabilmektedir. Tükürük, idrar ve dışkı ise bulaştırıcı olarak kabul edilmemektedir.

Sağlık çalışanlarında HCV (anti-HCV) kontrolü iğne batması, kesici aletlerle yaralanma, mukozal bulaşma ve HCV pozitif kan ürünleri ile temas sonrası yapılmalıdır. HCV pozitif kaynaktan iğne veya kesici aletlerle bulaşma sonrası ortalama enfeksiyon insidansı % 1.8 (sınırlar %0-7)'dir (36). Bugüne kadar sağlam deriden bulaşma bildirilmemiştir. Kanın konjunktivaya sıçraması ile bulaşma tanımlanmıştır.

Sağlık çalışanlarına kuşkulu bir bulaşma olduğunda HCV hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Başlangıçta ve izlem sırasında bazı testler istenmelidir (36):

Başlangıçta istenmesi gerekli testler: anti-HCV, HCV RNA ve ALT.

İzlemde istenmesi gerekli testler: Bulaşma sonrası 4-8.haftalar arasında HCV RNA; 46.aylar arasında anti-HCV, HCV RNA ve ALT

Bugüne kadar bulaşma kuşkusu olanlarda etkinliği ispatlanmış temas sonrası profilaksi bulunmamaktadır. İmmunoglobulin ve antiviral ajanlar önerilmemektedir (34,36). Akut HCV enfeksiyonu doğrulandığında ise 8-12 hafta beklenerek tedaviye başlanmalıdır.

Kaynaklar

- 1- **Quer J, Mur JIE.** Epidemiology. In Viral Hepatitis. Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (Eds). Third Edition, Blackwell Publishing, Massachusetts, 2005, p407-425.
- 2- **Tabak F, Mert A, Ozturk R, Ergin S, Senturk H, Aktuglu Y.** Role of TTV in acute non-A-E hepatitis in Turkey. Scand J Infect Dis 2000;32:447-8.
- 3- **Hoofnagle JH.** Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. Hepatology 1997;26: 15 S-20S.
- 4- **Farci P, Alter HJ, Wong D, et al.** A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1991; 325:98-104.
- 5- **Dement JM, Epling C, Ostbye T, et al.** Blood and body fluid exposure risks among health care workers: results from the Duke Health and Safety Surveillance System. Am J Ind Med 2004; 46:637-48.
- 6- **Wiese M, Grungrieiff K, Guthoff W, et al.** Outcome in a hepatitis C (genotype 1 b) single source outbreak in Germany--a 25 year multicenter study. J He-

- patol2005; 43:590-98.
- 7- **Nikolaeva LI, Blokbina NP, Tsurikova NN, et al.** Virus-specific antibody titres in different phases of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002; 9:429-37.
 - 8- **Wawrzynowicz-Syczewska M, Kubicka I, Lewandowski Z, et al.** Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection* 2004; 32:138-43.
 - 9- **Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, et al.** Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998; 42:570-75.
 - 10- **Chung RT.** Acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:S14-17.
 - 11- **Chu CM, Yeh CT, Liaw YF.** Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: Increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613-17.
 - 12- **Akıncı E, Bodur H.** HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Ed:Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007 kitabında*, Oban Matbaası, İstanbul, 2007, s220-26.
 - 13- **Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al.** Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:639-44.
 - 14- **Kenny-Walsh E.** Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228.
 - 15- **Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al.** Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98:706.
 - 16- **Diepolder RM, Zachoval R, Hoffmann RM, et al.** Possible mechanism involving T lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995; 346: 1006-7.
 - 17- **Gerlach JT, Diepolder RM, Zachoval R, Gruener NH.** Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125:80-88.
 - 18- **Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al.** Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35:104.
 - 19- **Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al.** Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37:60-64.
 - 20- **Jaeckel E, Comberg M, Wedemeyer H, et al.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-7.
 - 21- **Lampertico P, Rumi M, Romeo R, et al.** A multi-center randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994; 19:19.
 - 22- **Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al.** High-dose interferon-alpha 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41:81.
 - 23- **Gursoy M, Gur G, Arslan H, et al.** Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001; 8:70-77.
 - 24- **Camma C, Almasio P, Craxi A.** Interferon as treatment for acute hepatitis C. A metaanalysis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1248-55.
 - 25- **Quin JW.** Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection--a review by metaanalysis. *Aust N Z J Med* 1997; 27:617-8.
 - 26- **Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, et al.** Interferon for acute hepatitis C (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD000369.
 - 27- **Wiegand J, Jackel E, Comberg M, et al.** Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
 - 28- **Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L.** When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39: 1056.
 - 29- **Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al.** Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130:632-38.
 - 30- **Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al.** Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43 :250-56.
 - 31- **De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, et al.** Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrobial Chemother* 2006;57:360-63.
 - 32- **Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al.** Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:923-31.
 - 33- **Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al.** Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39:1721.
 - 34- **National Institutes of Health consensus development conference statement: Management of Hepatitis C: 2002.**
 - 35- **Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB.** Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147.
 - 36- **Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis.** *MMWR Recomm Rep* 2001; 50:1-52.
-