

Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Hepatit C enfeksiyonunun tanısında kullanılan testler nelerdir?

Anti-HCV: Tarama testi olarak kullanılır. Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak “Enzyme Immunoassay” (EIA) testleri kullanılmalıdır. Bu test virus alındıktan sonra ilk 4-10 hafta süresince ve immun sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. Bu nedenle belli hasta popülasyonlarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV RNA testinin çalışılması gerekebilir. Rutin olarak anti-HCV taranmasına gerek yoktur, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır. EIA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler: 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar

- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)“Human immunodeficiency virus” (HIV) ve hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olanlar,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Kan, organ veya doku vericileri,
- Organ transplantasyonu yapılanlar,
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- Hepatit C virusu (HCV) ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra) HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları (I)

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

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

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

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

Biyokimyasal testler: Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. (I)

Karaciğer biyopsisi: Biyopsi karaciğer patolojilerinin diğer nedenlerinin dışlanması, nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesi için gereklidir. Transaminaz düzeyleri dikkate alınmaksızın başlangıçta karaciğer biyopsisi yapılması tedaviye karar vermek için yol göstericidir. (I)
(7, 9, 19, 24, 27, 30, 40, 49, 51, 60, 61, 68)

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunda tedavinin hedefleri nelerdir?

Primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. (III) İkincil amaçlar ise aşağıda sıralanan enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir.

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

KHC enfeksiyonunda tedaviye alınma kriterleri nelerdir?

Tedavinin uygun olduğu grup:

- 18 yaş ve üzeri,
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV RNA'sı olanlar,
- Karaciğer biyopsisinde fibrozis saptananlar veya nekroinflamasyon skoru Ishak sınıflamasına göre 4 veya üzerinde bulunanlar,
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar,
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar,
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar,
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar (I)

Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar:

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

KHC enfeksiyonunda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KHC enfeksiyonunda kalıcı virolojik yanıt olumlu etkileyen faktörler nelerdir?

Tedavi öncesi dönem:

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

Tedavi dönemi:

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

KHC enfeksiyonu olan naif hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

KHC enfeksiyonunun günümüzdeki optimal tedavisi pegile interferon ile ribavirin kombinasyonudur. İki tip pegile interferon vardır: Pegile interferon alfa-2a ve pegile interferon alfa-2b. Pegile interferon alfa-2a 180 μ g/lık sabit dozda, pegile interferon alfa-2b ise 1.5 μ g/kg dozunda haftada bir subkutan kullanılır. (I) Ribavirin genotip 1 ile enfekte HCV enfeksiyonlu olgularda kiloya bağlı dozda, günde iki kez, yemekte, bol



suyla ve ağızdan kullanılır. Vücut ağırlığı 75 kg'ın altındaki kişilerde 1000 mg/gün, 75 kg'ın üstündekilerde 1200-1400 mg/gün dozunda verilmelidir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise ribavirin dozu günlük 800 mg'dır. Genotip 1 ile enfekte hastalarda aşağıdaki gibi kiloya ayarlı doz da kullanılabilir (4): <65 kg için 800 mg, 65-85 kg için 1000 mg, 85-105 kg için 1200 mg ve >105 kg için 1400 mg/gün. (I)

Öneri 1. Genotip 1 ve 4 ile enfekte KHC'li hastalar aşağıdaki şekilde tedavi edilmelidir.

1a. Yukarıdaki dozlarda pegile interferon alfa-2a veya pegile interferon alfa-2b ile beraber günde 1000-1200 mg oral ribavirin kombinasyonu verilmelidir. Ribavirin dozu 13.5 mg/kg'ın altında olmamalıdır (I).

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

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

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

Öneri 2. Genotip 2 ve 3 ile enfekte KHC'li hastalar aşağıdaki şekilde tedavi edilmelidir.

2a. Yukarıdaki dozlarda pegile interferon alfa-2a

veya pegile interferon alfa-2b ile beraber günde 800 mg dozunda ribavirin verilmelidir. (I)

2b. Tedavi süresi 24 haftadır. (I) Genotip 2, 3 ile enfekte hastalarla yapılan küçük çaplı çalışmalarda 12, 14 veya 16 haftalık tedavilerle hızlı virolojik yanıtılarda 24 haftalık tedaviye eşdeğer bir kalıcı virolojik yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Erken virolojik yanıtı göre de tedavide değişiklik yapılması gerekmediğinden tedavi sürerken erken virolojik yanıt takibi yapılmamalıdır. (III)

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

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

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

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

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

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

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

ALT düzeyi normal olan hastaların tedavisi nasıl olmalıdır?

KHC enfeksiyonunda ALT düzeyi normal olan hastalarda pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt ALT düzeyi yüksek olan hastalardan farklı değildir, bu nedenle ALT düzeyi normal olan hastalar tedavi adayı olarak düşünülmelidir. (I) Buna karşın tedavi kararı yalnız ALT seviyesine göre değil yaş, genotip, fibrozis düzeyi, hastanın motivasyonu, semptomlar, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir.

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

Sirozlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

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

HIV ile ko-enfekte hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

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

HCV ile ilişkili ekstrahepatik durumlarda tedavi

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

AHC enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

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

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

Tedavi verilen hastalarda izlem nasıl olmalıdır?

Tedavi verilen hastalar hem tedavi yanıtı hem de olası yan etkiler açısından tedavi süresince izlenmelidir.

Tedavi öncesinde yapılması gerekenler:

- HCV ile birlikte hepatit A virusu (HAV), HBV ve HIV enfeksiyonları HCV enfeksiyonunun seyrini ağırlaştırabileceği için tedaviye başlamadan önce HAV, HBV ve HIV serolojileri bakılmalı, HAV ve HBV için seronegatif olanlar aşılmalıdır. (III)
- Başlangıçta temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, otoantikörler, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi) yapılmalıdır. (II-1)
- Kadın hastalara gebelik testi yapılmalıdır. (III)
- Psikiyatrik, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları açısından değerlendirmeye hasta temelinde karar verilmelidir.

Tedavi süresince izlem:

- Her vizitte detaylı anamnez alınmalı ve fiziksel muayene yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı iki, dört, altıncı haftalarda ve sonrasında dört hafta aralıklarla yapılmalıdır. (I)
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dört haftada bir çalışılmalıdır.
- Tedavinin başında ve tüm hastalarda dördüncü haftada HCV RNA bakılmalıdır. (II-1) Dördüncü haftada negatif olmayanlarda on ikinci haftada, yavaş virolojik yanıt olanlarda yirmi dördüncü haftada HCV RNA testi tekrarlanmalıdır. Tedavi seyrinde ALT yükselmeleri olursa HCV RNA testine tekrar bakılmalıdır.
- Ribavirinin teratojenik etkisi tedavi kesildikten sonra altı ay daha sürdüğü için kadın ve erkek hastaların tedavi süresince ve tedaviden sonraki ilk altı ayda gebelikten korunmaları sağlanmalıdır. (III)
- Tiroid fonksiyon testlerine üç ve altıncı aylarda bakılmalıdır. Tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu varsa tetkik periyodları değiştirilebilir. (II-2)

Tedavi sonrası izlem:

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

Tedavi verilmeyen hastalarda izlem nasıl olmalıdır?

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

(I) (3, 51, 68)

Hepatit C enfeksiyonundan korunmak için neler yapılmalıdır?

- HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral temastır. Bu nedenle kan ve kan ürünleri (immunoglobulin ve pıhtılaşma faktör konsantreleri de dahil), doku ve organ vericilerinde EIA yöntemi ile anti-HCV araştırılması gerekir. (I)
- Enfekte olanlar HCV enfeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir.
- HCV ile enfekte kişi ile aynı evde yaşayan bireylerin traş malzemesi, diş fırçası ve tırnak makası gibi kanla bulaş olasılığı olan kişisel malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda uyarılmaları gerekir. (II-3)

- Sağlık çalışanlarında HCV bulaş riski normal popülasyondan yüksek değildir. Tüm tıbbi girişimlerde yalnızca standart izolasyon önlemlerine uyulması HCV'den korunmak için yeterlidir. (I)
- HCV ile temas sonrasında uygulanabilecek temas sonrası profilaksi aracı yoktur ve İV ya da İM immunoglobulin veya interferon uygulanması önerilmez (II-3-D). Temaslı ve kaynak olan kişide anti-HCV araştırılmalı, eğer kaynakta pozitiflik saptanırsa temaslı kişide ikinci-sekizinci haftalar arasında HCV RNA testi, üç ve altıncı aylarda anti-HCV ve ALT bakılmalıdır. (III)
- HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarının makinalarının ayrılmasına gerek yoktur. Evrensel önlemlere dikkatli bir şekilde uyulmalı, hijyene dikkat edilmeli ve diyaliz makinalarının sterilizasyonu uygun şekilde yapılmalıdır. (III)
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ortak enjektör ve iğne kullanımı ile HCV bulaş olabileceği konusunda uyarılmalıdır. HCV'nin diğer bulaş yolları konusunda da bilgi verilmelidir.
- HCV'nin seksüel temasla bulaş olasılığı düşük olduğu için tek eşli heteroseksüellerde kondomla korunma önerilmemektedir, ancak çok eşlilerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla birlikte HCV'den de korunmak için kondom kullanılması önerilir. (III)
- HCV ile enfekte hastaların eğer bağışık değil iseler HAV ve HBV viruslarına karşı aşılantıları önerilir. (III)
- HCV'nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık %2'dir. Enfekte kadınlarda gebelik kontrendike değildir. Doğum şeklinin (normal doğum ya da sezaryen) bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur, ancak fetal skalp monitörizasyonu ve membran rüptüründen sonra doğumun gecikmesi bulaş olasılığını artırdığı için bunlardan kaçınmak gerekir. Gebelik sırasında interferon ve ribavirin kontrendikedir. Emzirme ile HCV bebeğe bulaşmaz. HCV ile enfekte anneden doğan bebeklere doğumdan sonra ikinci-altıncı aylarda HCV RNA, 18 aydan sonra da anti-HCV bakılmalıdır. Daha erken anti-HCV

bakılması trans-plasental transfer nedeni ile yanlış test pozitifliğine yol açabileceği için önerilmez. (III)

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

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

	İnterferon alfa	Ribavirin
Yan etkiler*	Ateş, üşüme, titreme, miyalji, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, nötropeni, trombositopeni, irritabilite, konsantrasyon kaybı, hafıza bozukluğu, uykusuzluk, somnolans, depresyon, görme bozukluğu, işitme kaybı, kulaklarda çınlama, hipotansiyon, saç dökülmesi, otoantikör indüksiyonuna bağlı tiroid disfonksiyonu, intertisiyel fibrozis, laboratuvar testlerinde bozukluk (alkalen fosfataz, serum üre azotu, laktik dehidrogenaz, kreatinin düzeylerinde yükselme). Nadir, ancak ciddi seyreden yan etkiler; konvülsiyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyon, tiroidit, akut böbrek yetmezliği, akut miyokardit ve ağır enfeksiyonlar	Doza bağımlı hemolitik anemi, kaşıntı, raş, depresyon, uyku bozukluğu, öksürük ve diğer respiratuar semptomlar.
Kan tablosuna göre		
Dozun yarıya indirilmesi veya atlanması**	Trombosit <50000/mm ³ Nötrofil <750/mm ³	Hemoglobin <10 g/dL
Tedavinin kesilmesi	Trombosit <25000/mm ³ Nötrofil <500/mm ³	Hemoglobin <8.5 g/dL

*İnterferon alfaya bağlı yan etkileri azaltmak için parasetamol, steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar ve antidepresif ilaçlar kullanılabilir.
**İnterferon alfa tedavisi için iki hafta içinde yan etkiler düzelse optimal doza tekrar dönülür.

KAYNAKLAR

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 615-24.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
3. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-33.
4. Ballesteros A, Franco S, Fuster D, et al. Early HCV dynamics on peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection: indications for the investigation of new treatment approaches. *AIDS* 2004; 18: 59-66.
5. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9.
6. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
7. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari S, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002; 36: 211-8.
8. Bruno S, Stroffolin T, Colombo M, et al. On behalf of the Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon- is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87.
9. Caliendo AM, Valsamakis A, Zhou Y, et al. Multilaboratory comparison of hepatitis C virus viral load assays. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 1726-32.
10. CDC. Guidelines of management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: 1-42.
11. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47: 19-21.
12. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic



- hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001; 33: 231-40.
13. Chevaliez S, Jean-Michel Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV related liver disease. *Int J Med Sci* 2006 3: 35-40.
 14. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 825-41.
 15. Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260-65.
 16. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Verbaan H. Peg-IFN alfa-2b and RBV for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. *The North-C trial. Hepatology* 2007; 46: 57.
 17. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
 18. De Blasi T, Aguilar Marucco D, Cariti G, Maiello A, De Rosa FG, Di Perri G. Cryoglobulinemia-related vasculitis during effective anti-HCV treatment with PEG-interferon alfa-2b. *Infection* 2008; 36: 285-7. Epub 2007 Oct 25.
 19. Desombere I, Van Vlierberghe H, Couvent S, Clinckspoor F, Leroux-Roels G. Comparison of qualitative (COBAS AMPLICOR HCV 2.0 versus VERSANT HCV RNA) and quantitative (COBAS AMPLICOR HCV monitor 2.0 versus VERSANT HCV RNA 3.0) assays for hepatitis C virus (HCV) RNA detection and quantification: impact on diagnosis and treatment of HCV infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2590-7.
 20. Di Marco V, Craxi A. Antiviral treatment of HCV cirrhosis. *Hepatology* 2005; 2: 35-40.
 21. Diago M, Oliveira A, Sola R, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 899-906.
 22. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed*, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2005: 1141-464.
 23. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
 24. Elbeik T, Surtihadi J, Destree M, et al. Multicenter evaluation of the performance characteristics of the bayer VERSANT HCV RNA 3.0 assay (bDNA). *J Clin Microbiol* 2004; 42: 563-9.
 25. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
 26. Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (RBV) (Copegus) in patients with "difficult-to-cure" characteristics. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Boston, Massachusetts. 2006; 27-31.
 27. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
 28. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV Infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 65-73.
 29. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
 30. Halfon P, Trimoulet P, Bourliere M, Khiri H, de Ledinghen V, Couzigou P, Feryn JM, Alcaraz P, Renou C, Fleury HJ, Ouzan D. Hepatitis C virus genotyping based on 5' noncoding sequence analysis (Trugene). *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1771-3.
 31. Heathcote E.J. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 294-302.
 32. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
 33. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon a 2a (40 kd)/ ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
 34. Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2410-7.
 35. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8.
 36. Kamal SM, Madwar MA, He Q, et al. Peginterferon alfa compared with conventional interferon alfa and ribavirin combination therapy in asymptomatic acute hepatitis C: a randomized trial of treatment onset, duration and cost-effectiveness. *Hepatology* 2004; 40: 178.
 37. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006; 43: 923-31.
 38. Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319-26.
 39. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005; 118: 808-15.
 40. Konnick EQ, Williams SM, Ashwood ER, Hillyard DR. Evaluation of the COBAS Hepatitis C Virus (HCV) TaqMan analyte-specific reagent assay and

- comparison to the COBAS AmpliCor HCV Monitor V2.0 and Versant HCV bDNA 3.0 assays. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2133-40.
41. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD. New York New England Study Team. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 243-9.
 42. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic C. *Postgrad Med J* 2005; 81: 376-382.
 43. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, et al. Hepatitis C - contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat* 2006; 13: 571-3.
 44. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2609-17.
 45. Manns MP, Mchutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
 46. Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 72-80.
 47. Martinot-Peignoux M, Comanor L, Minor JM, et al. Accurate model predicting sustained response at week 4 of therapy with pegylated interferon with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 701-7.
 48. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1043-54.
 49. Morishima C, Chung M, Ng KW, Brambilla DJ, Gretch DR. Strengths and limitations of commercial tests for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 421-5.
 50. Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 733-9.
 51. National Institutes of Health Consensus Statement on Management of Hepatitis C. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV related chronic disease. 2002; 19: 2-52.
 52. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7.
 53. Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605.
 54. Parkes J, Guha I, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 462-74.
 55. Persico M, Perrotta S, Persico E, et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6.
 56. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-4.
 57. Poynard T, Mchutchison J, Manns M, et al. For the Peg-Fibrosis Project Group. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13.
 58. Poynard T, Mchutchison JG, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131-7.
 59. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23.
 60. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4407-12.
 61. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76: 149-58.
 62. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.
 63. Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645-52.
 64. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34.
 65. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-24.
 66. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
 67. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. Updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
 68. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
 69. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, et al. Nonresponder Retreatment Group. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of



- interferon-ribavirin nonresponder patients. Gastroenterology* 2006; 130: 1357-62.
70. Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 536-40.
 71. Uto H, Kurogi J, Takahama Y, et al. Alanine aminotransferase flare-up in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 673-80.
 72. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7.
 73. Wejstal R, Alaesus A, Fischler B et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445-51.
 74. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-78.
 75. Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53: 425-43.
 76. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 832-6.
 77. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1133-49.
 78. Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
 79. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.
 80. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB; for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 2-17.
 81. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.