

Çocuklarda Özel Durumlarda Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C Tedavisi

Nafiye URGANCI

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Kronik hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan özel hasta grupları içerisinde koenfeksiyonlar [delta virüsü (HDV), HCV ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfekte olan hastalar], kronik böbrek yetmezliği ve transplantasyon olguları, immünsüpresif tedavi alan olgular, sirozlu olgular yer almaktadır.

İmmünsüpresyon; HIV, kronik böbrek yetmezliği, kemoterapi, hematolojik hastalıklar ve transplantasyon gibi hastalığın seyrinde ortaya çıkabileceği gibi immünsüpresif ilaçların kullanımı ile iyatrojenik olarak da oluşmaktadır. Tedavide ana ilkeler; hepatik inflamasyonu azaltmak, hepatosellüler karsinom gelişme riskini azaltmak, karaciğer nakli gereksinimini azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve yaşam kalitesini düzeltmektir (1,2).

KOENFEKSİYONLARDA TEDAVİ

HBV/HDV Koenfeksiyonu

Dünya çapında 360 milyon kişi hepatit B virüsü ile kronik olarak enfektedir. Her ne kadar etkin aşılama programları ve transfüzyon öncesi tarama çalışmalarıyla ciddi olarak hepatit B sıklığı azalsa da halen her yıl bir miktar çocuk virüs ile enfekte olarak kronik enfeksiyon geliştirip izlem altına alınmaktadır. HBV enfeksiyonunun doğal seyri değişkendir ve bu seyri virüsün replikasyonu ile konağın immün sistemi arasındaki etkileşim belirlemektedir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hepatit D virüsü (HDV)'nin perinatal yolla da geçebileceği ve bu oranın %9.7 olduğu bildirilmektedir (1,2). Çocuklarda koenfeksiyon sıklığı bilinmemekle birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada delta enfeksiyonu sıklığı %1,76 olarak bildirilmektedir (3). Delta süper enfeksiyonu özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH)'nin sık görüldüğü ülkelerde oldukça önemlidir. Alevlenmelerle seyreder. Hepatit alevlenmelerinde mutlaka HDV düşünülmeli, fulminana neden olacağından alevlenme aşamasında yakın takip ve medikal tedavi oldukça önemlidir. HBV/HDV ile koenfekte çocuklarda tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha ciddi karaciğer hastalığı görülür (4). HDV'ye karşı etkin belirli bir tedavi yoktur. İnterferon tedavisinin çocuklarda etkili olduğu ancak bu olguların iki yıl izlenmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. HDV'nin tedavisinde oral antiviral ajanların etkili olmadığı, etkin tedavinin pegile interferon (PEG-İFN) ile olabileceği belirtilmektedir. 1-2 yıl süresince PEG-İFN ile tedavi sonrası %25-30 kalıcı virolojik yanıt alınacağı ortaya konmuştur. Her ne kadar 12 aylık tedavi 24 aylık tedaviyle kıyaslandığında terapötik etkiden ziyade geçici bir etki görülse de interferon gama (İFN-gama) halen tercih edilen ilaçtır. Kesin net bir tedavisi olmayan delta hepatitinin ancak aşılama ile önlenilebileceği belirtilmektedir (4,5).

HBV/HCV Koenfeksiyonu

HBV/HCV koenfeksiyonu oldukça nadirdir ve literatürde çok az bilgi mevcuttur. Erişkinlerde kronik hepatit B enfeksiyon-

lu hastalarda HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı değişik çalışmalarda %7-15 arasında bildirilmektedir. HBV/HCV ko-enfeksiyonunun karaciğer hastalığının ilerlemesinde etkili olduğu ve hatta hepatosellüler kansere ilerleyebileceği belirtilmektedir. HCV'nin HBV'nin replikasyonunu baskıladığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Genellikle HCV süperenfeksiyonu HBV replikasyonunu inhibe eden bir ko-faktör olarak görülmektedir (6). Koenfekte hastalarda bazen serum HBV DNA düzeyleri dalgalanmalar gösterdiğinden, uygun tedavi yaklaşımını belirlemeden önce baskın virüsün belirlenmesi oldukça önemlidir. Çoğu hastada kronik karaciğer hasarından HCV sorumludur ve bu hastalarda öncelikle kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir. HBV'nin baskın olduğu olgularda ise tedavi bu virüse yönelik olarak düzenlenmelidir; ancak bu olgularda etkin tedavi yaklaşımına ilişkin net veri yoktur (7). Serum HCV RNA'sı, pozitif olan olgularda aktif HCV enfeksiyonunu negatif olan olgularda inaktif HCV enfeksiyonunu belirtmektedir. Serum HBV DNA düzeyi ≥ 2.000 IU/ml olduğunda ise aktif HBV enfeksiyonunu, serum HBV DNA düzeyi < 2.000 IU/ml olduğunda da inaktif HBV enfeksiyonundan bahsedilmektedir (6,7).

Aktif HCV ve aktif HBV enfeksiyonunda öncelikli olarak HCV enfeksiyonu İFN ya da PEG-İFN + ribavirin (RBV) kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Aktif HBV ve inaktif HCV enfeksiyonunda, HBV enfeksiyonu PEG-İFN alfa/beta veya nükleosid analogu (NA), lamuvidin (LAM) 100 mg/gün ya da adefovir (ADV) 10 mg/gün ya da entekavir (ETV) 0.5-1 mg/gün ya da tenofovir (TDF) 245 mg/gün (300 mg/gün) ile tedavi edilmelidir (5,7,8).

Literatürde HCV'nin üzerine HBV dominan olan olgularda interferon tedavisine ribavirinden ziyade LAM eklenmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (6-8).

HBV/HCV/HDV Üçlü Enfeksiyonu

Benzer geçiş yollarına sahip olan HBV, HDV ve HCV enfeksiyonları birlikte görülebilmektedir. Üçlü enfeksiyonun sıklığı %2 olarak bildirilmektedir (9). Kronik karaciğer enfeksiyonlarının yüksek olduğu ülkelerde ise HBV/HDV oranı %26.6, HBV/HCV oranı %7.7 ve üçlü enfeksiyon oranı %30 gibi oldukça yüksek (10) iken ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %0,72 olarak bildirilmektedir (11). Her üç virüsün yol açtığı enfeksiyonlar monoenfeksiyona göre daha fazla oranda kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kan-

sere (HSK) neden olmaktadır (10). HBV, HCV ve HDV ile enfekte hastalarda viral replikasyonun etkileşimi tam olarak bilinmemekle birlikte üçlü enfeksiyonlarda genellikle dominant ve replikatif fazda olan HDV enfeksiyonudur. HDV'nin HBV ve HCV replikasyonunu inhibe ettiği, ancak bazı olgularda HCV'nin baskın olduğu belirtilmektedir. HBV, HCV ve HDV'nin birlikte görüldüğü koenfeksiyonların tedavisinde yeterli klinik çalışmaların olmaması nedeniyle halen geçerli bir tedavi bulunmamaktadır. HDV baskın enfeksiyon olması nedeni ile tek seçenek interferon/PEG-İFN'dur. Nükleozid analogları HBV tedavisinde etkili olmakla birlikte HDV enfeksiyonunda etkili olamamaktadır (12).

HBV/HIV Koenfeksiyonu

Yüksek riskli ülkelerde ve uyuşturucu kullanan adölesanlarda HIV enfeksiyonu göz ardı edilmemelidir. HIV enfeksiyonu HBV için gerekli olan hücrel immüniteyi azaltırken HBV, CD4 hücrelerinde yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin (HAART) tolerabilitesinin azalmasına ve HBV'nin X proteini HIV replikasyonunun artmasına neden olmaktadır. HBV/HIV koenfeksiyonu çok nadir olup yeterli bilgi olmamakla birlikte endemisitesi yüksek ülkelerde HIV/HBV oranının %7,7-19 arasında değiştiği bildirilmektedir. HBV/HIV hastalarında siroz gelişimi HIV negatiflerden daha yüksektir. Kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarı virüsün kendi etkisinden ziyade hepatosit yüzeyinde bulunan HBV antijenine karşı direkt CD8+ sitotoksik T hücre yanıtının bir sonucudur. Bu nedenle HIV/HBV koenfeksiyonu olan kişiler immünsüpre olduğundan karaciğerde inflamasyon daha azdır. HAART tedavisi ile başarılı bir yanıt alındığında HBV'nin gerilediği bildirilmektedir. Viral hepatitler antiretroviral tedavi ile birlikte hepatotoksisite riskini arttırdığından hastalar yakın izlenmeli, HIV'de tedaviye başlamadan önce mutlaka HBV ve HCV enfeksiyonu aranmalıdır. Ayrıca koenfeksiyonlar antiretroviral tedavi başlama zamanını ve seçilecek tedaviyi etkilemektedir (13). HBV/HIV koenfeksiyonu tedavisinde yeterli bilgi birikimi yoktur. Human and Health Services (HHS) pediatrik kılavuzuna göre: 5 yaşından büyük çocuklarda > 500 hücre/ mm^3 , 3-5 yaş arası çocuklarda > 750 hücre/ mm^3 , 1-3 yaş arası çocuklarda > 1.000 hücre/ mm^3 olan olgulara anti-HIV tedavisi verilmeden önce HBV tedavi edilmelidir. İFN-alfa iyi bir seçenek olabilir (14). HIV tedavisinde LAM monoterapisinde, LAM artmış direnç ve dirençli HBV mutasyonlarına neden olduğundan ETV'nin uygun olduğu belirtilmektedir. HBV/HIV

koenfekte olan hastalarda önerilen tedavi TDF'dir (2 yaşından büyük HIV pozitif çocuklarda onaylanmış), ancak renal ve kemik toksisitesine dikkat edilmelidir. TDF monoterapisi de HIV resistansına yol açabileceğinden önerilmemektedir (14,15).

HCV/HIV Koenfeksiyonu

Çocuklarda HCV/HIV koenfeksiyonu ile bilgiler sınırlı olup HIV enfeksiyonlu çocuklarda HCV sıklığı %7,7/13,5 arasında bildirilmektedir (16). HIV/HCV koenfeksiyonunda klinik oldukça değişiktir. Çocuklardaki kliniği erişkinlere benzemekle birlikte daha ağır seyretmektedir. HCV monoenfeksiyonlu çocuklarda hepatik fibrozis ve karaciğer yetmezliği %5'in altında iken koenfekte çocuklarda bu sıklığın arttığı bildirilmektedir. Bu neden koenfekte çocukların izlemi önemlidir (17). HCV/HIV koenfeksiyonunda hangi hastalığın öncelikle tedavi edilmesine karar verilmelidir. Ancak HCV'nin HIV'den önce tedavi edilmesi ileri sürülmektedir. Çünkü kronik hepatit C varlığında antiretroviral tedaviye (ART) bağlı hepatotoksite yüksek olmakta ve ART'den beklenen immün yanıt yeterince gerçekleşmemektedir. ART almayan hastalarda HCV tedavisine daha iyi uyum sağlandığı ve ilaç etkileşimlerinin daha az olduğu bilinmektedir. CD4 T hücre sayısı $>350/\text{mm}^3$ olanlarda öncelikle HCV tedavisi başlanmalı, CD4 sayısı $200-350/\text{mm}^3$ arasında olanlarda HIV RNA 5.000 kopya/mm altında ise yine öncelikle HCV tedavi edilmeli fakat HIV RNA daha yüksek ise ART başlanmasının daha doğru olduğu bildirilmektedir. CD4 sayısı $200/\text{mm}^3$ altında ise HCV tedavisinden önce ART başlanarak CD4 sayısı yükseltilmeli ve HIV baskılanmalı, sonra HCV tedavisi değerlendirilmelidir (18). Çocuklarda HCV/HIV koenfeksiyonu tedavisi için az sayıdaki çalışmalarda PEG-IFN ve RBV kombinasyon tedavisinin uygun olduğu ancak kalıcı virolojik yanıtın koenfeksiyonlu olgulara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. HCV tedavisinde yeni direkt etkili antiviral ilaçların kullanılmaya başlanması ile HCV/HIV koenfeksiyonlarda daha başarılı sonuçların elde edileceği umut edilmektedir. HBV-HCV-HIV enfeksiyonu kan veya perinatal yolla geçmektedir. Adölesan dönemde ise seks ve ilaç kullanımına bağlı geçiş önemli bir sorun olmaktadır. HIV'in yüksek endemisitede olduğu ülkelerde üçlü enfeksiyon oldukça önemli bir sorun olmaktadır. Amerikada HIV'li çocuklarda HBV/HCV sıklığı %1,5 iken Asyalı çocuklarda %3,2- 9,8 olarak bildirilmekle birlikte bu olgularda hangi viral enfeksiyonun daha baskın olduğu belirlenmelidir. ART'de kullanılan ilaçlarla

kronik hepatit C (KHC) tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kronik hepatit B (KHB) tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır (19).

KOMPANSE ve DEKOMPANSE KARACİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ

Kompanse ve Dekompanse Sirozlu Olgularda HVB Tedavisi

Kompanse sirozlu hastalarda amaç hastanın dekompanse olmasını önlemek, dekompanse sirozlu olgularda ise karaciğer transplantasyonunu olabildiğince geciktirmek ve önlemektir. Hepatit B virüsü (HBV)'na bağlı kompanse sirozlu hastalarda alevlenme ve dekompanse riski nedeniyle interferon tedavisi önerilmediğinden oral antivirallerden ETV ve TDF ilk seçenektir. Bunların kullanılmadığı durumlarda LAM monoterapisi veya LAM ile kombine tedavi verilmeli ve tedavinin 24 ve 48. haftalarında HBV DNA düzeyine bakılmalıdır (20,21). Dekompanse sirozu olan tüm KHB'li olgular HBV DNA, hepatit B early antijen (HBeAg) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakılmaksızın tedavi yönünden değerlendirilmelidir (21). Aktif HBV replikasyonu olan (HBV DNA düzeyi >2.000 IU/ml, HBe antijenemisi) dekompanse sirozlu hastalarda tedavinin daha başarılı olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerde tedavi süresi hakkında net bir veri olmamakla birlikte ETV veya TDF'nin uzun süreli olması önerilmektedir (22). Dekompanse sirozlu hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %14-53 iken kompanse sirozda bu oran %85'dir. Bu nedenle bu hastalara HBV DNA düzeyi düşük olsa bile antiviral tedavi başlanmalıdır. Dekompanse sirozlu hastalar LAM veya ADV tedavisi altında karaciğer nakil merkezine gönderilmelidir (22,21). Son yıllarda kompanse/dekompanse sirozlu çocuk olgularda veriler çok az olmakla birlikte IFN verilirken ya çok dikkatli olunması gerektiği ya da uygulamanın mümkün olmadığı 2 yaşından büyük çocuklarda ETV, 12 yaşından büyüklerde TDF'nin güvenle başlanması önerilmektedir (23,24). Sonuç olarak dekompanse sirozlu olgularda yan etkilerinden dolayı IFN kullanılmamalı, HBV DNA ve karaciğer enzim düzeylerine bakılmaksızın antiviral (ETV veya TDF) tedavi uygulanmalıdır (22).

Kompanse ve Dekompanse Sirozlu Olgularda HCV Tedavisi

Çocukluk çağında HCV enfeksiyonunun ana geçiş yolu vertikal olup HCV RNA pozitif annelerden doğan çocukların

%5'inde enfeksiyon gelişmektedir. Bu olguların büyük bir kısmı spontan klirens (%40) geliştirirken, %1-2 siroz geliştiği bildirilmektedir (25,26). Siroz gelişen hepatit C'li hastalarda tedavi zordur ve hematolojik yan etkiler başta olmak üzere yan etkilerin çok olması nedeni ile yakın izlenmeleri önemlidir. Hematolojik yan etkiler için büyüme faktörü kullanılabilir. Özellikle portal hipertansiyonlu, trombosit ve serum albümini düşük olan hastalarda ilacın yan etkileri dikkatlice izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Nakil bekleyen HCV'li olguların nakil sonrası doku reddini önlemek için antiviral tedavinin tanı konulur konulmaz başlanması uygundur. Kompanse sirozlu olgularda İFN/PEG-İFN ve RBV kombinasyonu yan etkilerden dolayı dikkatli ve düşük dozda başlanmalıdır. Dekompanse sirozlu hastalarda İFN kullanılmayacağı için yeni antiviral ilaçların denenmesi ancak şiddetli yan etkiler bildirildiği için çok dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (27). Son yıllarda çocukluk çağı HCV tedavisinde özellikle adolesanlarda da PEG-İFN-RBV ile birlikte telaprevir, boseprevir ve sofosbuvirin kullanılabileceği belirtilmektedir (28).

KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ ve SONRASI HBV, HCV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Karaciğer Nakli ve Kronik Hepatit B Tedavisi

Çocukluk çağında HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer nakli sık iken HBV ile birlikte HCV'nin sebep olduğu karaciğer nakli oranı %1-4 arasında değişmektedir (29). Kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer nakli endikasyonu dekompanse siroz veya HSK'dir. Amerika'da karaciğer nakillerinin %5-10'unun hepatit B ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Avrupa'da HBV ilişkili siroz oranının %24'den 16'lara azaldığı bildirilmektedir. Nakil sonrası nüks, genellikle profilaksinin yetersizliği sonucu gelişir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif karaciğer nakli hastalarının yönetimi üç bölümde incelenebilir; nakil öncesi yaklaşım, nakil sonrası profilaktik yaklaşım ve nakil sonrası tedavi edici yaklaşımdan oluşmaktadır (30).

1. Nakil Öncesi Yaklaşım

Transplantasyondan önce serum HBV DNA düzeyinde yükselme transplantasyon sonrası HBV alevlenme riskini artırır, transplantasyona gidişi engelleyebilir ve hatta transplant sonrası reenfeksiyonda graft reddine, ölüme neden olmaktadır (54). Transplantasyon öncesi hastalar her 3 ayda bir izlenmelidir. Tedavide kullanılan yeni NA'lar HBV rekürsini önemli

derecede azaltmakta ve karaciğer nakli sonrası 5 yıllık yaşam süresini %90'lara kadar çıkartmaktadır. Karaciğer nakline gidecek tüm HBsAg-pozitif hastalara, nakil öncesinde NA ile tedavi verilmelidir. Sıklıkla LAM kullanılmakla birlikte son zamanlarda ilk seçenek olarak dirence karşı genetik bariyeri yüksek ETV veya TDF gibi bir NA önerilmektedir (30,31).

2. Nakil Sonrası Profilaktik Yaklaşım

Karaciğer nakli sonrası tedavi profilaktik veya tedavi amaçlıdır. Karaciğer nakli sonrası HBV nüks oranı %20'nin altında bulunmuştur. Transplant sonrası etkin antiviral tedavi ile HBV nüks oranları %1-2'lerin altına inmiş, 5 yıllık sağ kalım oranı %65-80'lere çıkmıştır. Karaciğer nakli sonrası en az 6 ay boyunca serum anti-HBs düzeylerinin 100 İU/lt üzerinde tutulmasının, HBV enfeksiyonu nüksünü %75'lerden %35'lere düşürebildiği gösterilmiştir. Günümüzde transplant öncesi ve sonrası hepatit B immünglobulin (HBIG) ve LAM kullanımı ile bu risk %0-10 kadar oldukça azalmıştır (31). HBIG uygulaması için ideal süre, ideal doz, ideal aralık, uygulama yolu ve tedavi yöntemi yönünden net, ortak bir yaklaşım yoktur (31,32). HBIG karaciğer nakli süresince, anhepatik fazda, intravenöz (İV) olarak 4.000-10.000 İU; nakil sonrası 3-7 gün süresince, intramüsküler (İM) veya İV 2.000-10.000 İU/gün; nakilden sonra anti-HBs düzeyi 100 İU/lt üzerinde olacak şekilde yüksek doz (10.000 İU/ay) ya da düşük doz (400-2.000 İU/14 gün veya 3.000-6.000 İU/ay veya 10.000 İU/2-3 ay) verilir (62). 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 İU/lt düzeyinde tutulurken; bazen de ilk 14 gün >500 İU/lt, sonra >100-200 İU/lt, 6. aydan sonra ise >100 İU/lt olarak tutulması hedeflenmektedir (33,34). Çocuklarda bu dozun >200 İU/lt üzerinde olması durumunda koruyucu olabileceği bildirilmektedir (35).

Nakil Sonrası Nüks Gelişen Hastalarda Tedavi

Uygun profilaksi uygulanmadığında HBV enfeksiyonu nakil sonrası 6-12 ay içinde %80-100 gibi yüksek oranlarda nüks etmektedir. HBV enfeksiyonu nüksü, genellikle, karaciğer nakli sonrası serumda HBV DNA ve HBsAg'nin yeniden ortaya çıkmasıdır. Nüks gelişiminin önlenmesi amacıyla standart olarak kabul edilen, HBIG ve NA kombinasyonu uygulanmasıdır. NA'ların kullanıma girmesinden sonra tek başına HBIG

profilaksisinden uzaklaşmıştır. Hepatit B immünglobulin ve LAM tedavisi HBV alevlenmesinde önemli azalmalar sağlamış, yaşam süresi uzamıştır. Ancak uzun dönem LAM kullanımı ile ilk bir yılda direnç gelişimi %15 iken immünsüpresif alanlarda %45'e çıkmaktadır. Bu nedenle LAM ilk seçenek olmamalıdır. Günümüzde nüksü önlemek için yüksek genetik bariyerli, direnç oranı düşük, potent olan ETV veya TDV kullanılmalıdır. Son yıllarda HBIG ve ETV veya TDF kombinasyonunun daha iyi bir seçenek olduğu ileri sürülmektedir (32,36).

Delta Enfeksiyonu ile Koenfekte Olan Hastalarda Transplantasyon

HBV ve HDV ile enfekte olan hastaların viral nüks oranları düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmada bu oran %23.5 oranında saptanmıştır. HBIG verilmediği durumda organ reddi olabileceğinden HBV için yapılan tedavi HBV-HDV koenfeksiyonu için de geçerlidir (37).

Karaciğer Nakli ve Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı siroz %25-50 oranı ile Avrupa ülkelerinde karaciğer naklinin en önemli endikasyonudur. Ülkemizde bu oran %10-20 civarındadır. Antiviral tedavideki gelişmelere rağmen nakil anında olguların çoğunda HCV RNA eradikasyonu sağlanamamakta, doku reddi, kısa sürede siroz ve komplikasyonları gibi kötü sonuç ile karşılaşabilmektedir. HCV RNA pozitif hastalarda nakil sonrası nüks gelişmesi de sıktır. Olguların 1/3'ünde nakli izleyen 5 yıl içerisinde fibrozisin ilerlemesiyle siroz meydana gelmektedir. 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. Bu hastaların çoğunda immünsüpresyon ve antiviral tedaviler nedeniyle organ yetmezliği ve ölüm de meydana gelmektedir. Nakil öncesi hastalara PEG İFN-RBV verilmesi ile %30-40 oranında cevap elde edilebilmektedir (38). HCV enfeksiyonuna bağlı ilerlemiş sirozlu olan hastalarda interferon ve RBV tedavisi iyi tolere edilememektedir. Çok az sayıda hastada ilaçlar optimal dozda kullanılabilir. Bazı hastalarda İFN ve RBV tedavisinde, düşük dozlarda başlayıp haftalar ve aylar içinde dozlar yavaşca artırıldığında, hem anemi ve nötropenin daha kontrol edilebildiği hem de tedavinin daha iyi tolere edildiği ve ciddi oranlarda yarar görüldüğü bildirilmiştir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda seçilecek tedavi RBV ile PEG-İFN'dir. Bu ilaçlar nakil sonrası tekrarlayan HCV enfeksiyonu için de

kullanılmaktadır. Karaciğer nakli olan HCV'li hastaların 6'ncı ve 12'inci aylarında hasta stabil olduğunda tedaviye başlanması uygundur. Bununla birlikte nakil sonrası immünterapi de alan bu olgularda İFN oldukça yüksek yan etki gösterebileceğinden bazen immünterapi tedavisi sonlandırılmak zorunda kalabilmektedir. Bu hastalarda öncelikle yeni geliştirilen direkt etkili antiviral ajanların karaciğer nakli sonrası gelişen HCV'de etkili ve güvenilir olduğu belirtilmektedir. Takip ve tedavisi oldukça zor olan bu hastalara karaciğer nakli planlanmadan önce mutlaka nakil öncesi tedavi başlanmalı ve nakil sonrası yakın takip edilerek nüks veya reenfeksiyon olduğunda yeni ajanlarla tedavi edilmelidir. Ancak erken tedaviye nakil sonrası dönemde ilk haftalarda ve aylarda henüz histolojik hasar başlamadan önce başlanması belirtmekle birlikte erken tedaviye başlamanın geç tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (39).

Çocuklarda HCV'ye bağlı karaciğer nakli sık değildir. Son dönem karaciğer hastalıklarından karaciğer nakli yapılan çocuk olgularda HCV nüksü net olarak açıklanamamıştır. Aynı zamanda bu çocuklarda HCV enfeksiyonundan dolayı karaciğer naklinin klinik seyri hakkındaki bilgi de çok azdır (40,41).

Son yıllarda çocuklarda karaciğer nakli sonrası HCV enfeksiyonunda düşük doz PEG-İFN ve RBV yanı sıra proteaz inhibitörlerinden boseprevir de 13 yaşında bir çocuk hastada güvenle kullanılmış ve HCV klirensinin sağlandığı bildirilmiştir (41).

Sonuç olarak kompanse sirozlu hastalardaki HCV enfeksiyonu tedavi edilmeli, hematolojik yan etkilerin yönetiminde büyüme faktörlerinin kullanılması düşünülmelidir. Dekompense sirozlu hastalarda İFN ve PEG-İFN kullanılmamalıdır.

KARACİĞER DIŞI SOLİD ORGAN (KALP, AKCİĞER ve BÖBREK) TRANSPLANTASYONUNDA TEDAVİ

Karaciğer Dışı Solid Organ Transplantasyonunda HBV

Solid organ transplantasyonu sonrası HBV reaktivasyonu sadece HBsAg-pozitif olgularda değil aynı zamanda geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan (anti-HBs/anti-HBc pozitif) olgularda da görülebilmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada kalp nakli olanlarda HBV taşıyıcılık oranının %15-20 olduğu bildirilmektedir (42). İtalya'dan bildirilen yayınlarda kalp ve ak-

ciğer alıcılarının %2,3-3,7'sinde HBsAg-pozitif iken bu oran başka bir çalışmada %17 olarak saptanmıştır. İnaktif HBV'li olguların %50'den fazlasında nakil sonrası HVB reaktivasyon riski bulunduğu ileri sürülmektedir. Sonuç olarak nakil sonrası HBs negatif/anti-HBc pozitif vericide de-novo hepatit oranının %5'den daha az olduğu bildirilmektedir. Ancak yine de tedavi süresince 3-6 ayda bir karaciğer enzimleri, HBsAg ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir (43).

HBsAg pozitif donörlerde özellikle HBe pozitif ise kalp ve akciğer organ transplantasyonu öncesinde antiviral tedavi başlanmalı ve immünsüpresyon süresince devam edilmelidir. Yüksek direnci nedeniyle LAM öncelikli olarak düşünülmelidir. Öncelikli olarak potent bir NA (ETV, TDF) tercih edilmeli immünsüpresif tedavi bitiminden 12 ay sonrasına kadar devam edilmelidir (42,44). Seronegatif olgular da transplantasyondan önce mutlaka aşılanmalıdırlar.

Karaciğer Dışı Solid Organ Transplantasyonunda HCV

Kalp ve akciğer transplantasyonu sonrası HCV'nin klinik seyri hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte akciğer transplantasyonu sonrası bu oranın %1,9 olduğu ileri sürülmektedir. Transplantasyondan sonra İFN tedavisi allograft kaybı riski taşıdığı için kontrendikedir. Bu nedenle HCV enfeksiyonunun transplantasyon olmadan önce tedavi edilmesi uygundur. Kalp nakli sonrası HCV enfeksiyonu olan üç hastanın tedavisinde PEG-İFN/RBV kullanılmasının etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak HBsAg-pozitif hastalarda, transplantasyon öncesinde antiviral tedavi başlanmalı ve immünsüpresyon süresi boyunca uygulanmalıdır. Transplantasyon sonrası İFN veya PEG-İFN kullanılmamalıdır (45).

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ ve BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA HBV ve HCV TEDAVİSİ

Hemodiyaliz Hastalarında HBV

Diyaliz süresi uzadıkça HBV ve HCV enfeksiyonu ile karşılaşma olasılığı artmaktadır. HBV çevresel yüzeylerde yedi günden uzun süre canlı kalabilmektedir. Hemodiyaliz makineleri, diyaliz merkezlerinde kanla kontamine ortamlar, sık parenteral enjeksiyon ve zaman zaman kan ürünleri transfüzyonu gerekmesi bulaşta önemlidir.

Ancak kan ürünlerinin daha detaylı incelenmeleri, enfeksiyon kontrollerinin yapılması ve eritropoetinin sık kullanılması bu hastalardaki HBV enfeksiyon sıklığını azaltmıştır. Uzun süre diyaliz veya transplantasyon ihtiyacı olan son dönem böbrek yetersizliği olan çocuklara erişkinlerden daha az rastlanmaktadır. Erişkinlerde gelişmekte olan ülkelerdeki sıklığı %10-20 iken gelişmiş ülkelerde bu oranın %0-7 arasında değiştiği bildirilmektedir (46). Oysa çocuklarda bu oranın %2,2-2,9 olduğu bildirilmektedir (47).

Hemodiyaliz hastalarının HBV enfeksiyonunda genellikle karaciğer enzimleri normal olmakla birlikte, %80 kronikleşmektedir. Tedavide amaç transplant öncesi ve sonrası dönemde sirozu önlemek ve karaciğer ilişkili mortaliteyi azaltmaktır. İnterferon tedavisi, yan etkilerinin fazla olması, cevap oranlarının düşük olması nedeni ile iyi bir seçenek değildir. Yeni geliştirilmiş korunma yöntemleri ile erken aşılama önerilmektedir. Bu hastalar aşılama ile korunduğundan HBV sıklığı yıllar içerisinde giderek azalmıştır. Bu nedenle hastalara hemodiyalize başlamadan önce dört kez çift doz aşı (40 mg) yapılması önerilmektedir. Her yıl antikor düzeyi kontrol edilmeli ve eğer antikor düzeyi 10 mIU/mL altına düşerse rapel doz yapılmalıdır (48). Karaciğer enzimleri normal olan hastaların hemodiyalizden dolayı viral yükleri düşüktür. Antiviral tedaviler yeterli değildir. İnterferon alfa az sayıda hastada kullanılmış, etkisinin sınırlı ve uzun sürede viral çoğalmada etkisiz olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ciddi yan etkilere neden olacağından kronik böbrek yetersizliğinde önerilmemektedir. Pegile interferon (PEG-İFN) kullanımı yan etki sıklığını azaltmamıştır. Hemodiyaliz hastalarında, LAM'a hızlı direnç gelişme potansiyeli nedeniyle, ilk seçenek olarak ETV düşünülebilir. Telbuvudin kreatinin klirensi düşük ve viral yükü düşük hastalarda uygun tedavidir. LAM'a dirençli olgularda optimal tedavi yaklaşımı için yeterli veri bulunmamaktadır; TDF bir seçenek olabilir. TDF potansiyel nefrotoksitesite nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Antivirallerin tümü için kreatinin klirensine (CCr) göre doz ayarlaması gereklidir (22,49).

Hemodiyaliz Hastalarında HCV

Diyaliz yapılan çocuklarda mortalitenin 30-150 kez daha fazla olduğu ve diyaliz süresi 105 aydan daha uzun süren olgularda anti-HCV pozitifliğinin arttığı bildirilmektedir. Hemodiyaliz sırasında kan transfüzyon sayısında artma, diyaliz süresinin otuz aydan fazla olması, diyalizin şekli ve erkek cinsiyet HCV

olasılığını artırmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde HCV sıklığının %5,6-68 arasında değiştiği belirtilmektedir. Diyaliz hastalarındaki bu yüksek prevalans ve insidansın nedeni nozokomiyal geçişin yanı sıra hemodiyaliz makinelerinin kontaminasyonu yanı sıra personelin kontamine olmuş elleri veya hastalar arasında bazı materyallerin ortak kullanılmasıdır. Hastadan hastaya organ transplantasyonu ile de HCV geçişi rapor edilmiştir (50). Böbrek transplantasyonu yapılanlarda sağkalım, diyalizde kalan HCV'lilere göre daha iyi olmakla birlikte klinik seyir heterojendir. Diyaliz uygulanan hastalarda HCV titresinin düşük saptanmasının nedeni:

1. Diyalizde kullanılan kan ürününde heparinin varlığı
2. Hemodiyaliz esnasında HCV'nin diyaliz membranından kaybedilmesidir.

Bu nedenle hemodiyalizden 48 saat sonra HCV düzeyine bakılmalıdır. Ayrıca hemodiyaliz uygulanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri de düşük olduğundan rutin olarak 3-6 ayda bir anti-HCV/HCV RNA bakılmalıdır (22,50). Son dönem böbrek yetersizliği olan olgularda tedavi oldukça problemdir. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisinde en uygun yaklaşım enfeksiyonun önlenmesidir; ancak enfekte konaktan virüsün elimine edilmesi oldukça zordur. HCV enfeksiyonu hemodiyaliz ve böbrek transplantasyon hastalarında yaşam süresini olumsuz etkilemektedir. İnterferon ve ribavirin hem atılmasında hem de katabolizmasında böbrekler oldukça önemlidir. Kronik böbrek yetersizliğinde serum interferon düzeyi, hem üremiden dolayı baskılanmış hücrel immünitinin onarımı hem de azalmış atılımdan dolayı artmıştır. Son yıllarda 28 klinik çalışmanın meta analizinde standart İFN'da kalıcı virolojik yanıtın %33, PEG-İFN'da ise %31 olarak saptanmıştır (51). PEG-İFN'ların iki formu mevcuttur: PEG-İFN alfa-2a, 40 kDa ağırlığında olup böbrekler tarafından metabolize edilirken; 12 kDa ağırlığındaki PEG-İFN alfa-2b karaciğerde metabolize edilmektedir. "Peg" yapısı inert olup, vücuttan 50-60 günde uzaklaştırılmaktadır. Diyaliz hastalarında 135 µg dozunda verilen PEG-İFN alfa-2a'nın normal böbrek fonksiyonlu hastalarda verilen 180 µg ile benzer serum konsantrasyonları oluşturduğu görülmüştür. Çalışmalarda, diyaliz hastalarında PEG-İFN kullanımında alfa-2a için haftada 135 µg, alfa-2b için 0.5-1.0 µg/kg dozlarının kullanımı uygun görülmüştür. Diyaliz hastalarında yapılan kontrollü çalışmalar sınırlı olmakla birlikte kalıcı virolojik cevap oranı %30-33

olarak saptanmıştır (52). Günümüzde RBV'nin PEG-İFN'larla kombine edilerek kullanılması, normal böbrek fonksiyonlu HCV hastalarının tedavisinde standart tedavi şekli olup bu tedavi ile kalıcı virolojik yanıtın %50'lere çıktığı belirtilmektedir. Ancak RBV'nin diyalizle uzaklaştırılmaması ve birikimi sonucu doza bağımlı hemolitik anemiye neden olmasından dolayı, son yıllarda eritropoietin desteğine yarı doz (200 mg/gün veya hafta 3 kez 200 mg) kullanımını yakın takip ile özellikle hemodiyalizden en az dört saat önce verilmesi önerilmektedir. Son yıllarda direkt etkili antiviral ajanlar da (boseprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir, grazoprevir, elbasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir, ledipasvir, daclatasvir, asunaprevir, beclabuvir) kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle boseprevir, telaprevirin, ribavirin yan etkisi olan hemolitik anemiye karşın daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (53).

Böbrek Naklinde HBV

Böbrek nakli sonrası HBV enfeksiyon oranı tam bilinmemekle birlikte HBsAg pozitiflik oranının %10-20 arasında değiştiği ve nakil sonrası ilerleyici karaciğer hastalığına yol açarak önemli oranda mortaliteden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Hem son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin üremik olmayan hastalardan düşük olması hem de nakil sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle HBV'nin klinik seyri oldukça etkilenmektedir. Nakil sonrası kullanılan yoğun immünsüpresyondan dolayı asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında viral replikasyon artar ve ilk bir yıl içerisinde karaciğer hastalığı ilerleyerek hayatı tehdit edecek boyuta gelebilir. Nakil sonrası graft reddi olabileceği de belirtilmektedir. Nakil öncesi HBsAg taşıyıcısı olanlarda %92, HBsAg negatif olanlarda ise %20 oranında reaktivasyon olduğu bildirilmektedir. HBsAg pozitif nakil hastalarında antiviral tedavi etkilidir. Reaktivasyonda HBV DNA titresi en az 10 kat artarken karaciğer enzim düzeylerinde de artış gözlenmektedir. Bu nedenle HBV tedavisi planlanmalıdır. Tedavi; önleyici ve tedavi edici olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. Önleyici tedavi yaklaşımı; 1-Profilaktik, 2-Preemptif yaklaşım olmak üzere ikiye ayrılır. Profilaktik yaklaşımda riskli tüm hastalara antiviral tedavi verilmektedir. Tedavi öncesi yaklaşımda olgular belirli aralıklarla HBV DNA için yakından izlenmelidir. Nakil yapılan hastalar ilk 1 yıl ayda bir, 1 yıldan sonra 6 ayda bir akut organ reddi yönünden izlenir. HBV DNA titresinde artış olduğunda tedavi başlanır. Böbrek nakilli HBsAg pozitif

olan hastalara hemen tedavi başlanmalıdır. LAM, telbuvidin tercihen TDF ve ETV ilk tercih olmalıdır. Bu antiviraller hem hastanın prognozunu artırmakta hem de HBV'nin reaktivasyonunu önlemektedir. Tedavi süresince 3-6 ayda bir karaciğer enzimleri ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir. LAM transplant sonrası dönemde güvenli bir ajan olup transplant sonrası uzun süreli uygulanan olgularda direnç gelişebilir (54). Tenofovir LAM dirençli olgularda tercih edilmeli ancak potansiyel nefrotoksik olduğu bilinmelidir. Hangi antiviral ajan kullanılacak ise kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Transplantasyon sonrası organ rejeksiyonu riski oluşturması nedeniyle İFN veya PEG-İFN verilmemelidir (22).

Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu

HBsAg-negatif, anti-HBc ve anti-HBs-pozitif alıcılarda rutin olarak antiviral tedavi önerilmez. HBV DNA düzeylerinde artış saptandığında tedavi önerilmelidir.

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 önerilmelidir.

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 aralıklarla en az 12 ay süreyle karaciğer enzimleri ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır. Anti-HBc pozitif alıcılarda ise altı ayda bir alanin aminotransferaz (ALT) ve HBV DNA takibi yapılmalıdır (54,55).

Böbrek Naklinde HCV

Böbrek nakli yapılanlarda HCV sıklığı %6-46 oranında değişmektedir. Anti-HCV pozitif donörlerden alınan organlarda nakil sonrası karaciğer hastalığı ihtimali %0-55, nakil sonrası anti-HCV pozitifliği gelişme olasılığı %14-%100 iken polimerize zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV RNA pozitiflik oranı %57-%96'dır. Anti-HCV negatif alıcılarda nakil sonrası karaciğer hastalığı gelişme sıklığı %1-%30 oranındadır. HCV ile enfekte böbrek nakli olan hastalarda karaciğerle ilişkili mortalitenin

oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir (52). Böbrek nakli sonrası immünsüpresyon tedavi ile HCV RNA titrelerinde artış gözlenmektedir. Bu nedenle Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO-Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzunda böbrek naklinde anti-HCV pozitif donör sadece HCV RNA pozitif hastaya uygulanması gerektiği belirtilmektedir (56). HCV pozitif böbrek nakli olanlarda hala uygun bir tedavi yoktur. HCV ile enfekte böbrek nakli yapılan hastalarda antiviral tedavi ile yapılan çalışmalar oldukça azdır. 17 çalışmanın meta analizinde kalıcı virolojik cevaplar incelenmiş sadece interferon ile %16, interferon ve RBV tedavisi ile %36 ve RBV ve PEG-İFN ile %43 oranında cevap elde edilmiştir (57).

Böbrek nakli yapılanlarda interferon ve PEG-İFN akut rejeksiyona neden olduğundan kullanılmamalıdır. İFN, MHC sınıf 1 antijen ekspresyonunu, T lenfosit sitotoksitesini, doğal katil hücre fonksiyonlarını artırmaktadır. Monoterapi olarak verildiğinde RBV ile erken dönemde alınan biyokimyasal yanıt korunamamakta ve histolojik ilerleme sürmektedir. Ancak hemodiyaliz hastalarında nakil öncesi tedavinin nakil sonrası HCV tedavi gereksinimini ve rejeksiyon riskini ortadan kaldıracığı bildirilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılanlarda sağkalım, diyalizde kalan HCV'lilere göre daha iyi, klinik seyir ise heterojendir (51). Transplant hastalarında ilk aylarda kontrendike olan İFN ve RBV kombinasyonu, graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi için verilen ilaçlar kesilince verilebilir. HCV ile enfekte böbrek nakli yapılan hastalarda yalnız RBV tedavisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Proteaz inhibitörlerinin kullanımı ile etkin ve güvenilir bilgi bulunmamaktadır (22).

HEMATOLOJİK ve ONKOLOJİK HASTALARDA HBV-HCV ENFEKSİYONU

Çoklu Kan Tranzfüzyonu Yapılan Çocuklarda HBV-HCV

Literatürde çocuklarda HBV sıklığı %1-20, HCV %10-30 (58) iken ülkemizde yapılan çalışmalarda HBV pozitifliği %15.5-26.8, HCV sıklığı ise %6.7-24.4 olarak bildirilmektedir (59). Literatürde çok sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda karaciğer inflamasyonunun hafif ve yavaş bir klinik seyir gösterdiği belirtilmektedir. Bu hastalarda gerek hepatit B gerekse de hepatit C'nin tedavi yanıtları sık kan transfüzyonu yapılanlardan farklı değildir. Çocuklarda hepatit B tedavisinde

kullanılan İFN/PEG-İFN ile LAM veya LAM direnç varsa >12 yaşından büyüklerde TDF 300 mg/gün, >16 yaş sonra ETV 0.5 mg/gün önerilmektedir. ADV hem yüksek direnç hem de düşük cevap nedeni ile çocuklarda önerilmemektedir. Çoklu kan transfüzyonu yapılan çocuklarda HCV tedavisi sık transfüzyon yapılmayan olgulardaki gibi İFN/PEG-İFN ile RBV kombinasyon tedavisidir (60).

İmmünsüprese Çocuklarda HBV

İmmünsüpresyon; hematolojik malignite ve kemik iliği tedavisinde kullanılan kemoterapiler, HIV, kronik böbrek yetersizliği, malignite tedavisi gibi hastalıkların seyri sırasında veya immünsüpresif ilaçların (siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, antrasiklin, steroid, metotreksat, merkaptopurin, rituksimab ve infliksimab gibi monoklonal antikorlar) kullanımı sırasında iyatrojenik olarak da oluşabilmektedir.

Hematoonkolojik malignite ile izlenen çocuklarda transfüzyon sayısı ile bağlantılı olarak HBV sıklığı (%19.4-43.5) ortalama %30 iken HCV sıklığı (%38-72) ortalama %54 saptanmıştır (61). Hematolojik maligniteli çocuklarda HBV sıklığı %54, solid tümörlü olgularda %33 oranında bildirilirken (62), ülkemizde HBV pozitifliği %15.5-43, HCV sıklığı %5.8-14 oranında bildirilmektedir (63). Kemik iliği nakli yapılanlarda HBV sıklığı ABD'de %1 iken Avrupa'da %3.5 oranında, HCV sıklığı ise %6-47.5 olarak bildirilmektedir (64).

HBV reaktivasyonu, hafif ve asemptomatik veya ağır hepatosellüler hasar hatta karaciğer yetersizliği ve ölüme sonuçlanabilir. Bu nedenle HBV reaktivasyonunun önlenmesinde antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tüm immünsüpresif ya da kemoterapi (transplantasyon hastaları, sitotoksik kemoterapi, kortikosteroid, rituksimab, anti-TNF-alfa veya diğer monoklonal antikor tedavileri vs) alacak çocuklar HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc açısından taranmalı ve seronegatif olanlar aşılanmalıdır. HBsAg-pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc immünglobulin M (IgM)'ye bakılmalıdır. HBsAg-pozitif kemoterapi ve immünsüpresif tedavi adaylarında HBV DNA düzeylerine bakılmalı, ve HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak kemoterapi başlangıcının bir hafta öncesinden preemtif NA uygulanmalı ve tedavi kesildikten sonra 12 ay daha sürdürülmelidir. LAM düşük viral yükü olan ya da kısa süreli immünsüpresyon kullanacak çocuklarda yeterli olabilirken, anti-HBc (pozitif) HBsAg (negatif) çocuklarda eğer HBV DNA (pozitif) ise HBsAg (pozitif) gibi tedavi

edilmelidirler. HBV DNA (negatif) olgular ise izlenmeli ve HBV reaktivasyonuna göre tedavi verilmelidir. LAM ile profilaksi, HBsAg (negatif), anti-HBc (pozitif) olup rituximab alan çocuklar ya da hematolojik maligniteler için kombine tedavi görenler ya da kemik iliği veya kök hücre transplantlı çocuklar için kullanılabilir (64). HBV DNA düzeyi <2.000 İU/ml olan, immünsüpresif tedavinin 12 aydan kısa sürmesi planlanan hastalarda preemtif LAM tedavisinin yeterli olabileceği, LAM profilaksisinin HBV reaktivasyonunu, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek HBV DNA düzeyi olan ve/veya 12 aydan uzun süre immünsüpresyon uygulanabilecek hastalar için genetik potansiyeli yüksek ETV veya TDF secilmelidir (22,64). HBsAg-negatif, anti-HBs-negatif, ve anti-HBc-pozitif hastalara önce tek doz aşı yapılmalı ve 2-4 hafta sonra aşıya bağlı anti-HBs oluşturmayan hastalarda HBV DNA'ya bakılmalıdır. HBV DNA-pozitif bulunanlar HBsAg-pozitif hastalar gibi tedavi edilmelidir. Kemoterapi ve/veya immünsüpresyon 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 immünsüpresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca izlenmeli, ALT yükselmesi beklenmeden HBV reaktivasyonu doğrulandığında NA tedavisi başlanmalıdır. HBV DNA >2.000 İU/ml olan hastaların tedavisi KHB sonlanıncaya kadar sürmelidir. HBV DNA <2.000 İU/ml olan hastalarda antiviral tedavi, kemoterapi veya immünsüpresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay daha sürdürülmelidir (22).

İmmünsüprese Çocuklarda HCV

İmmünsüprese hastalarda HCV reaktivasyonuna ait literatür verisi yetersizdir. HCV reaktivasyonu HBV'ye göre daha nadir görülmekte, daha düşük mortalite ve morbiteye neden olmaktadır. HCV enfeksiyonu olan immünsüprese hastalarda karaciğer hasarının genellikle daha şiddetli ve hızlı olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle HCV enfeksiyonunun immünsüprese hastalarda hızla siroza ilerleyebileceği unutulmamalıdır. İmmünsüpresif hastalarda hepatit C taraması önerilmemektedir. Anti-HCV pozitif HCV RNA negatif hastalar için takip ve tedavi önerilmemektedir. Kemoterapi alacak olan hastalar anti-HCV açısından taranmalı, eğer pozitif tespit edilirse HCV RNA hastalara kemoterapi tedavisinin hastalığı kötüleştireceği bilgisi verilmeli, mümkünse steroid, rituksimab içermeyen tedaviler uygulanmalıdır (27,65).

SONUÇ

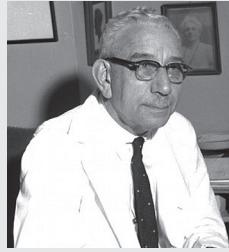
- Özel hasta gruplarında kronik HBV ve HCV enfeksiyonunun tedavisi rehberler eşliğinde düzenlenmelidir.
- Kronik hepatit B'li hastada morbiditeyi arttıran durumlar altta yatan karaciğer hastalığını ya da antiviral tedavi yanıtını etkileyebilir.
- HBV-HCV koenfeksiyonunda öncelikle PEG-İFN ve ribarivin ile tedavi sonrasında NA ile HBV tedavisi düşünülmelidir.
- Hepatit D virüs ile koenfekte hastalardaki amaç HBV ve HDV'nin aynı anda eradikasyonunu sağlamak ve bu amaçla tedavide PEG-İFN kullanmaktır.
- HBV-HIV koenfekte hastalarda monoterapi yerine tenofovir ve emtricitabine ile HIV etkili kombine tedaviler tercih edilmelidir.
- HBV'ye bağlı kompanse ve dekompanse sirozlu olgularda kronik hepatit B'li hastalarda olduğu gibi antiviral tedaviye gereksinim duyulmaktadır.
- Kompanse ve dekompanse sirotik hastalarda oral antiviralden yüksek genetik bariyerli ve etkili olanlar tercih edilmelidir.
- Karaciğer transplantasyonu sonrası temel tedavi, nükleozid analogları ve HBIG'dir.
- Son dönem böbrek yetersizliği olan ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan NA'ların kreatinin klirensi göz önüne alınarak tedavi dozları ayarlanmalıdır. Direnç gelişimini önlemek için yüksek genetik bariyerli ilaçlar kullanılmalıdır.
- HBsAg pozitif olan, sitotoksik kemoterapi ya da bunun gibi immünsüpresif tedavi alacak olan hastalarda eğer kemoterapi 6 aydan uzun sürecekse lamuvidin ya da genetik bariyeri yüksek olan antiviraller tercih edilmelidir.
- Özel grupta HCV pozitif hastaların tedavisi oldukça zor ve özen gerektirdiğinden umut vaat eden direkt etkili anti viral ajanlar akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2012;57:885-96.
2. Sokal ME, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *J Hepatol* 2013;59:814-29.
3. Özgenç F, Ecevit ÇÖ, Erdemir G, et al. Prevalence of hepatitis D co-infection in children with hepatitis B infection: cross-sectional analyses from Western Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:345-8.
4. Abbas Z, Soomro GB, Hassan SM, Luck NH. Clinical presentation of hepatitis D in Pakistani children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1098-103.
5. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:271-81.
6. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-20.
7. Crockett SD, Keefe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13.
8. 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;136:496-504.
9. Horváth G, Tolvaj G, Dávid K. Incidence of hepatitis B, C and D infection in chronic liver diseases. *Orv Hetil* 1992;133:2475-80.
10. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 2005;77:491-9.
11. Cesur S, Kuvat SV, Ciftci 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;17:395-7.
12. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000;7:15-22.
13. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
14. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatric-guidelines>, section accessed February 21st 2013.
15. Healy SA, Gupta S, Melvin AJ. HIV/HBV coinfection in children and antiviral therapy *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:251-63.
16. Abera B, Zenebe Y, Mulu W, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses and risk factors in HIV infected children at the Felgehiwot referral hospital, Ethiopia. *BMC Res Notes* 2014;7:838
17. Turkova A, European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration. Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. Presented at: 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, July 20-25, 2014.
18. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, et al. M. Hepatitis C in children Co-infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:393-99

19. Shivraj SO, Chattopadhyaya D, Grover G, et al. Role of HCV coinfection towards disease progression and survival in HIV-1 infected children: a follow-up study of 10 years. *J Trop Pediatr* 2006;52:206-11.
20. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011;2011:9180171.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
23. Clemente MG, Vajro P. An update on the strategies used for the treatment of chronic hepatitis B in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;16:1-10.
24. Saadah OI, Sindi HH, Bin-Talib Y, et al. Entecavir treatment of children 2-16 years of age with chronic hepatitis B infection. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:41-4.
25. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Longterm course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-7.
26. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, et al. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-23.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
28. Granot E, Sokal EM. Hepatitis C virus in children: deferring treatment in expectation of direct-acting antiviral agents. *Isr Med Assoc J* 2015;17:707-11.
29. Tiao GM, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:218-22.
30. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287-96.
31. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:9189-97.
32. Bzowej N, Han S, Degertekin B, et al. Liver transplantation outcomes among Caucasians, Asian Americans, and African Americans with hepatitis B. *Liver Transpl* 2009;15:1010-20.
33. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:1116-21.
34. Dindoost P, Jazayeri SM, Alavian SM. Hepatitis B immune globulin in liver transplantation prophylaxis: an update. *Hepat Mon* 2012;12:168-76.
35. Su WJ, Ho MC, Ni YH, et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:203-8.
36. Wong TC, Fung JY, Lo CM. Prevention of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:465-72.
37. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, et al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008;28:494-8.
38. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Toon CD, et al. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006803.
39. Fornis X, García-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;39:389-96.
40. Khaderi S, Shepherd R, Goss AJ, et al. Hepatitis C in the pediatric population: transmission, natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2011;20:11281-86.
41. Malik S, Dekio F, Wen JW. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant* 2014;18:E64-8.
42. Chen YC, Chuang MK, Chou NK, et al. Twenty-four year single-center experience of hepatitis B virus infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:910-2.
43. Manickam P, Krishnamoorthi R, Kanaan Z, et al. Prognostic implications of recipient or donor hepatitis B seropositivity in thoracic transplantation: analysis of 426 hepatitis B surface antigen-positive recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16:597-604.
44. Durante-Mangoni E, Vitrone M, Parrella A, et al. Efficacy and safety of tenofovir, entecavir, and telbivudine for chronic hepatitis B in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2016;8:319-25.
45. Sahi H, Zein NN, Mehta AC, et al. Outcomes after lung transplantation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:466-71.
46. Johnson DW, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1598-1603.
47. Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:265.
48. 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;42:1184-92.
49. Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t) ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:35-46.
50. Seck SM, Dahaba M, Gueye E, Ka, Trends in hepatitis C infection among hemodialysis patients in Senegal: results of a decade of prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:1341-5.
51. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008;15:79-88.
52. Sporea I, Popescu A, Sirlu R, et al. Pegylated interferon alpha-2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic hemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006;12:4191-4.
53. van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:721-5.
54. Rodriguez-Castro KI, Morisco F, Rigotti P, et al. Hepatitis C virus infection in end stage renal disease and after kidney transplant. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:340-2.
55. 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.

56. Uhlig K, Berns JS, Carville S, et al. Recommendations for kidney disease guideline updating: a report by the KDIGO Methods Committee. *Kidney Int* 2016;89:753-60.
57. Wei F, Liu J, Liu F, et al. Interferon-based anti-viral therapy for hepatitis C virus infection after renal transplantation: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90611.
58. Chakrabarty P, Rudra S, Hossain MA. Prevalence of HBV and HCV among the multi-transfused beta thalassemic major patients in a day care centre of blood transfusion department of Mymensingh Medical College Hospital. *Mymensingh Med J* 2014;23:235-41.
59. Kocabaş E, Antmen B, Yarkin F, et al. Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection in pediatric patients receiving multiple transfusions in Southern Turkey. *Turk J Pediatr* 1999;41:81-90.
60. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:578-82.
61. Said ZN, El-Sayed MH, El-Bishbishi IA, et al. High prevalence of occult hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies. *Liver Int* 2009;29:518-24.
62. Abdalla M, Hamad T. Hepatitis B virus seroprevalence among children with cancer in Sudan. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:124-6.
63. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:102-5.
64. Francisci D, Aversa F, Coricelli V, et al. Prevalence, incidence and clinical outcome of hepatitis B virus and hepatitis C virus hepatitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2001 and 2004. *Haematologica* 2006;91:980-2.
65. Fioredda F, Gigliotti AR, Haupt R, et al. HCV infection in very-long-term survivors after cancer chemotherapy and bone marrow transplantation: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:481-5.



BURRILL BERNARD CROHN (1884-1983)

Crohn hastalığının Crohn'u 1884 yılında New York, ABD'de dünyaya geldi. Doğumunu gerçekleştiren Dr. Samuel Meltzer daha sonra Amerikan gastroenterolojisinin popüler isimlerinden biri olmuştur. Columbia Üniversitesinde "College of Physicians-Surgeons" eğitimi alan Crohn MD, MA ve PhD derecelerini de kazanır. New York'da Mount Sinai Hospital'da Dr. Emanuel Libman (1872-1946) ile çalışarak bilgi becerisi yanında popüleritesini de arttırmıştır. Crohn 1932'de (AGA) American Gastroenterology Association başkanlığını yürütürken "Terminal Ileitis" başlıklı bildiri sunar (diğer otörler Leon Ginsberg, Gordon Oppenheimer). Daha sonra "Terminal Ileitis" ismini Mayo Clinic'ten Dr. J. Arnold Barga'nın önerisiyle "Regional Ileitis" olarak değiştirmiştir. Bildiride sunumu yapılan olguların çoğu Dr. A. A. Berg'in cerrahi servisinde alındığı için hazırlanan makaleye onun ismi de konur. Crohn hastalığı ilk kez Sir T. Kennedy Dalziel tarafından tanımlanmıştır (Glasgow cerrahi). Burrill Bernard Crohn uluslararası üne sahip, sevilen, sayılan, onurlu bir gastroenterolog idi (a true Mensch).

(William S. Haubich, MD)