

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ALGORİTMALARLA
ÇOCUKLARDA HEPATİT B VİRÜSÜ
ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM

Tanı ve Tedavi Rehberi

Prof. Dr. H. Haldun Emiroğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı
Konya/Türkiye

Doç. Dr. Melike Emiroğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Konya/Türkiye





İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| Sunuş..... | 7 |
| Giriş..... | 9 |
| Kısaltmalar..... | 12 |
| Kanıt düzeyi ve öneri dereceleri..... | 14 |
| HBV Enfeksiyonu Yönünden Taranması Gereken Çocuklar | 15 |
| HBV Enfeksiyonu Tarama Testleri ve Yorumlanması | 16 |
| Çelişkili Sonuçların Olası Nedenleri ve Klinik Önemi | 17 |
| HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri | 18 |
| Akut HBV Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi Endikasyonları ve Öneriler | 19 |
| Kronik HBV Enfeksiyonunda Klinik Evreler | 20 |
| Kronik HBV Enfeksiyonunda İlk Değerlendirme | 21 |
| Histopatolojik Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması | 22 |
| Kronik HBV Enfeksiyonunda İzlem | 23 |
| Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Antiviral Tedavi Başlama Endikasyonları | 24 |
| SUT Kriterleri | |
| Çocuklarda Kullanılabilen Antiviral İlaçlar SUT Kriterleri | 25 |
| Çocuklarda KHB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar | 26 |
| Kronik Hepatit B Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanımlamalar | 30 |
| Kronik Hepatit B Tedavi Değişikliği İhtiyacının Belirlenmesi SUT Kriterleri | 31 |
| Kronik Hepatit B Tedavi Değişikliği Gerektiğinde Seçenekler SUT Kriterleri | 32 |
| Kronik Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Sirozu Tedavisi SUT Kriterleri | 32 |
| KHB Tedavisinin Sonlandırılması ve Takip | 33 |
| Tedavisi Sonlandırılmış Hastada Yeniden Tedavi Başlama Kriterleri | 34 |
| HBV ve HCV Koenfeksiyonu SUT Kriterleri | 35 |
| HDV Enfeksiyonu Yönünden Taranması Gereken HBsAg Pozitif Çocuklar | 36 |
| HDV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler | 36 |
| HDV (Delta Ajanlı HBV) Enfeksiyonu Tanı Kriterleri | 37 |
| HDV Koenfeksiyonu ve Süperenfeksiyonunda Doğal Seyir ve Tedavi Yaklaşımı | 38 |
| HDV Enfeksiyonunda Tedavi Kararı | 39 |
| Kronik HBV + Kronik HDV Enfeksiyonu Tedavisi | 40 |
| HBV ve HIV Koenfeksiyonu | 41 |
| İmmünsüpresif Tedavi Planlanan Hastada HBV Reaktivasyon Riskinin Değerlendirilmesi ve Yönetimi | 42 |
| İmmünsüpresif İlaçların HBV Reaktivasyonu Açısından Risk Düzeyleri | 43 |
| İmmünsüpresif/Sitotoksik Kemoterapi veya Monoklonal Antikor Tedavisi Uygulanmakta Olan Hastalarda Profilaktik Tedavi SUT Kriterleri | 44 |
| HBV Enfeksiyonu ve Karaciğer Nakli-Anti-HBc Pozitif Verici | 45 |
| HBV Enfeksiyonu ve Karaciğer Nakli-HBV Naif Verici | 46 |
| HBV Enfeksiyonu ve Solid Organ Nakli | 47 |
| HBV Enfeksiyonu ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli | 48 |



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| HBV Reaktivasyon Tanı Kriterleri | 49 |
| HBV Reaktivasyonu ile Birlikte Hepatik Alevlenme ve HBV ile İlişkili Karaciğer Yetersizliği Tanı Kriterleri | 50 |
| Korunma: Yenidoğan Dönemi | 51 |
| Korunma: HBsAg Pozitif veya Negatif Anne Bebeklerinde Uygun Bağışıklama Sonrası Kontrol (Doğum tartısı ≥ 2000 g veya < 2000 g) | 52 |
| Korunma: Yenidoğan Dönemi Sonrası Cilt veya Mukozadan Kan ve Vücut Sıvıları ile HBV Bulaş Riskine Karşı Alınması Gereken Önlemler-Sağlık Çalışanı Değil | 53 |
| Korunma: Yenidoğan Dönemi Sonrası Cilt veya Mukozadan Kan ve Vücut Sıvıları ile HBV Bulaş Riskine Karşı Alınması Gereken Önlemler-Sağlık Çalışanı | 54 |
| HBV Aşısı Hatırlatma Dozları | 55 |
| Kaynaklar | 56 |



SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği önceki yıllarda olduğu gibi alanıyla ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacıyla rehberler hazırlamaya devam etmektedir.

Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır. Hepatit B virüsü enfeksiyonu görülme sıklığı ülkemizde 1998 yılında başlayan ve halen devam eden yenidoğan bebeklerin rutin aşılama çalışmaları ile azalsa da halen dünyada önemini korumakta ve 300 milyona yakın HBV enfeksiyonlu kişi olduğu, her yıl bu sayıya 1.5 milyon kişinin eklendiği ve bunların yılda yaklaşık 800.000'inin özellikle siroz ve HCC olmak üzere, HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir.

Akut hepatit B için spesifik bir tedavi yoktur, ancak uygun destek tedavisi verilmelidir. Kronik hepatit B enfeksiyonu çok sayıda parenteral ve oral antiviral ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Son yıllarda erişkinlerde kullanılan ETV ve TDF gibi bazı antiviral ilaçların iki yaş üzerindeki kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda da kullanımına izin verilmesi ile bu ilaçların çocukluk çağı KHB enfeksiyonu tedavisinde ilk tercih edilebilecek ilaçlar listesine eklenmesine olanak sağlamıştır.

Son literatür eşliğinde hazırlanan bu rehberin çocukluk dönemi KHB enfeksiyonu tedavisinde bir eksikliği gidereceğine inanmaktayız.

Koşulsuz destek ile sağlığa hizmet eden tüm meslektaşlarıma selamlar, yarınlar sizinle güzel...

Prof. Dr. Yaşar DOĞAN

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı
Şubat 2023



GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 300 milyona yakın HBV enfeksiyonlu kişi olduğu, her yıl bu sayıya 1.5 milyon kişinin eklendiği ve bunların yılda yaklaşık 800.000'inin özellikle siroz ve HCC olmak üzere, HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir.

Yüksek endemik bölgelerdeki kronik HBV enfeksiyonlarının %50'den fazlasının anneden çocuğa geçiş şeklinde olduğu bilinmektedir. Bulaşma sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme olasılığı çocuğun yaşındaki artış ile birlikte azalarak yenidoğan döneminde %90 iken 5 yaşına kadar %25-30'lara ve ergen veya erişkinlerde ise %5'in altına inmektedir. Türkiye'de 1998 yılından itibaren yenidoğan tüm bebekler HBV aşısı ile aşılanmaktadır. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonu olan tüm annelerin yenidoğan bebeklerine doğumu izleyen ilk 12-24 saat içinde aşı ile birlikte HBIG uygulanmasının bir sonucu olarak kronik HBV enfeksiyonu sıklığında önemli bir düzeyde azalma görülmüştür. Bu sonuç, özellikle kronik HBV enfeksiyonlu çocuk sayısının belirgin düzeyde azaldığı anlamına gelmektedir. Ancak çocuklarda kronik hepatit B tedavisine yönelik ESPGHAN klinik uygulama rehberinde HBV aşısı ve HBIG'in ilk 12-24 saatte uygulandığı tüm başarılı immünoprolaksi uygulamalarına rağmen HBeAg pozitif anne bebeklerinde %90 ve HBeAg negatif anne bebeklerinde ise %98 oranlarında korunma sağlandığı bildirilmiştir. Bu bilgi immünoprolaksi en uygun bir şekilde uygulansa da bebeklerin tamamında korunma sağlanamadığını çarpıcı biçimde göstermektedir. Maalesef, aşı ve HBIG uygulanan bebekler, takiplerinde yaşanan eksiklikler sebebiyle daha geç dönemde tanı almaktadır. Tıp eğitiminde bu konuya hassasiyet gösterilerek, aşı ve HBIG uygulanan yenidoğanların, 9-15 aylık olduklarında tekrar taranmasının sağlanması önemlidir.

HBV yapısında bulunan cccDNA ve integre viral DNA özellikleri nedeniyle yaşam boyu süren kronik bir enfeksiyona yol açmaktadır. HBV enfeksiyonu çocuk ve ergenleri kapsayan pediatrik yaş grubunda çoğunlukla iyi huylu bir seyir göstermekte, siroz ve HCC gibi hastalığın uzun dönem komplikasyonları ise daha çok erişkin döneminde gelişmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu tanı, tedavi ve takibine yönelik bazı rehberler mevcuttur. Kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hastaların yönetimine ilişkin çeşitli rehberler büyük uluslararası dernekler tarafından yayınlanmış olmasına rağmen, kronik HBV enfeksiyonu olan çocuklara klinik yaklaşım erişkinler örnek alınarak geliştirilmeye çalışılmakta ve çoğunlukla uzman görüşlerine dayanmaktadır. Yakın dönemde, HBV enfeksiyonunun fazları ile ilgili tanımlamalarda önemli bazı değişiklikler olmuştur. Örneğin artık immün toleran faz, immün klirens ve inaktif taşıyıcılık terimleri eskiden kalma bir alışkanlık olması durumu dışında kullanılmamaktadır. Yine HBV enfeksiyonunda gerçek bir kür olmamasına bağlı olarak virüsün immünsüpresyon durumlarında reaktivasyon riski nedeniyle eskiden kullandığımız doğal bağışık teriminin de artık çok doğru bir ifade olmadığı anlaşılmıştır.



Akut hepatit B için spesifik bir tedavi yoktur, ancak uygun destek tedavisi verilmelidir. Kronik hepatit B enfeksiyonu oral antiviral ajanlarla tedavi edilebilir. Günümüzde çok sayıda ilaç çalışmaları devam etmekle birlikte, mevcut tedaviler ile gerçek kür sağlanamamakta, ancak fonksiyonel bir kür hedeflenmektedir. Tedaviden amaç, siroz gelişimini önlemek ve ilerlemesini yavaşlatmak, HCC insidansını azaltmak ve uzun süreli sağkalımı iyileştirmektir. Erişkinlerde güvenli ve etkili bir biçimde kullanılmakta olan genetik direnç bariyeri yüksek NA grubundaki ilaçlardan ETV ve TDF'nin 2 yaşından itibaren çocuklarda da KHB tedavisi için kullanımı onaylanmış olup, çocuklarda da ilk tercih ilaçlar haline gelmiştir.

HBV'nin karaciğeri tutan bir enfeksiyona yol açması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların takibi hem enfeksiyon hastalıkları hem de gastroenteroloji uzmanları tarafından yapılabilmektedir. Bu rehberde, çocuk gastroenterolojisi ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına yönelik olarak çocuklarda HBV enfeksiyonundan korunma, HBV enfeksiyonunun tanı, tedavi ve izlemi ile birlikte komorbidite durumlarındaki standart yaklaşım seçeneklerinin sunulması amaçlanmıştır. Rehberin hazırlanmasında kaynak olarak AASLD, APASL, EASL, ESPGHAN gibi uluslararası ve ülkemizin TKAD ve VHSD tarafından erişkin yaş grubu hastalara yönelik hazırlanmış olan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi kılavuzu veya bu yıl yayınlanan Kore'nin ulusal rehberi gibi çeşitli rehberlerden, UpToDate ve literatürde yer alan çeşitli makalelerden yararlanılmıştır. İlgili kaynaklarda çocuk hastalar için herhangi bir öneri bulunmaması durumunda, erişkin hastalar için önerilen yaklaşımlar ve güncel literatür bilgileri verilmiştir. Rehber, meslektaşlarımıza karar verirken kolaylık sağlayacağı düşünüldüğü için düz metin yerine çoğunlukla algoritma, şekil ve tablolar kullanılarak hazırlanmıştır.

Algoritmik rehberin tüm meslektaşlarımıza faydalı olması dileklerimizle...

Prof. Dr. H. Haldun Emiroğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı
Konya/Türkiye

Doç. Dr. Melike Emiroğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Konya/Türkiye

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| AASLD: | Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği |
| ADV: | Adefovir |
| AFP: | Alfa-fetoprotein |
| ALT: | Alanin aminotransferaz |
| Anti-HAV: | Hepatit A virüsüne karşı antikor |
| Anti-HBs: | Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor |
| Anti-HBc: | Hepatit B c (kor) antijenine karşı antikor |
| Anti-HBe: | Hepatit B e (zarf) antijenine karşı antikor |
| Anti-HCV: | Hepatit C virüsüne karşı antikor |
| Anti-HDV: | Hepatit D virüsüne karşı antikor |
| APASL: | Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği |
| APRI: | Aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi |
| AST: | Aspartat aminotransferaz |
| CrCl: | Kreatinin klirensi |
| DNA: | Deoksiribonükleik asit |
| cccDNA: | Kovalent kapalı sirküler DNA |
| 2D-SWE: | 2D Shearwave Ultrason Elastografi |
| EASL: | Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği |
| ESPGHAN: | Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği |
| ETV: | Entekavir |
| FIB-4: | Fibroz-4 skoru |
| HAİ: | Histolojik aktivite indeksi |
| HAV: | Hepatit A virüsü |
| HDAg: | Hepatit D virüsü antijeni |
| HBeAg: | Hepatit B e (zarf) antijeni |
| HBIG: | Hepatit B immünoglobülini |
| HBsAg: | Hepatit B s (yüzey) antijeni |
| qHBsAg: | Kantitatif olarak ölçülen HBsAg düzeyi |
| HBV: | Hepatit B virüsü |

| | |
|------------------------------------|---|
| HCC: | Hepatoselüler karsinom |
| HCV: | Hepatit C virüsü |
| HDAg: | Hepatit D virüsü antijeni |
| HDV: | Hepatit D virüsü |
| HIV: | İnsan immün yetmezlik virüsü |
| HSCT: | Hematopoetik kök hücre nakli |
| IFN: | İnterferon |
| IFN-α-2a: | İnterferon alfa 2a |
| IFN-α-2b: | İnterferon alfa 2b |
| INR: | Uluslararası normalleştirilmiş oran |
| KC: | Karaciğer |
| KD: | Kanıt düzeyi |
| KHB: | Kronik hepatit B |
| LAM: | Lamivudin |
| MRE: | Manyetik rezonans elastografi |
| NA: | Nükleos(t)id analogu |
| NÜS: | Normalin üst sınırı |
| ÖD: | Öneri derecesi |
| PCR: | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PegIFN-α: | Pegile interferon alfa |
| PT: | Protrombin zamanı |
| SUT: | Sağlık Uygulama Tebliği |
| TAF: | Tenofovir alafenamid fumarat |
| TDF: | Tenofovir disoproksil fumarat |
| TE: | Transient elastografi |
| TİTCK: | Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu |
| TKAD: | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği |
| TKS: | Tam kan sayımı |
| TNF-α: | Tümör nekroz faktörü-alfa |
| USG: | Karaciğerin ultrasonografik görüntülemesi |
| VHSD: | Viral Hepatitle Savaşım Derneği |

KANIT DÜZEYİ VE ÖNERİ DERECELERİ¹

| Kanıt Düzeyi | |
|---------------------|---|
| I | Randomize, kontrollü çalışmalar |
| II-1 | Randomize olmayan kontrollü çalışmalar |
| II-2 | Kohort veya vaka-kontrol analizi çalışmaları |
| II-3 | Çoklu zaman serileri, çarpıcı sonuçları olan kontrolsüz deneysel çalışmalar |
| III | Saygın otoritelerin görüşleri, tanımlayıcı epidemiyoloji çalışmaları |

| Öneri Derecesi | |
|-----------------------|--|
| 1 | Güçlü öneri: Önerinin gücünü etkileyen faktörler arasında kanıt kalitesi, hasta için önemli olduğu varsayılan sonuçlar ve maliyet yer almaktadır. |
| 2 | Daha zayıf öneri: Tercihlerde ve değerlerde değişkenlik veya daha fazla belirsizlik, daha az kesinlik durumu, daha yüksek maliyet veya kaynak tüketimi söz konusudur. |

HBV ENFEKSİYONU YÖNÜNDEN TARANMASI GEREKEN ÇOCUKLAR²⁻⁶

**Aşılama geçmişi
ne olursa olsun**

1. HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler
2. HBV enfeksiyonu için yüksek (≥ 8) veya orta (≥ 2) endemik bölgelerde doğanlar*
3. Kendileri veya ebeveynleri HBV'nin endemik olduğu bölgelerden gelenler
4. HBsAg pozitif ve/veya HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerden göçmen olarak gelen annelerden doğan ve bağışıklık durumu kesin bir şekilde belgelenmemiş çocuklar
5. Evlatlık çocuklar
6. İmmünsüpresif tedavi başlanması planlananlar
7. Kan ve kan ürünleri vericileri
8. KC veya KC dışı solid organ ve HSCT verici/alıcıları
9. Açıklanamayan serum aminotransferaz yüksekliği olan çocuklar

**Aşılammamış veya
öncesinde tarama
yapılmadan aşılanmış
olanlar**

1. Aynı evde HBsAg pozitif kişilerin bulunması
2. İntravenöz ilaç bağımlıları
3. Cezaevi mahkumları
4. Kronik KC hastalığı olanlar
5. HIV enfeksiyonu olanlar
6. HCV ile enfekte olanlar
7. Kronik böbrek hastaları, diyaliz alanlar dahil

*Ülkemizde HBsAg seropozitiflik oranı %4 olarak bildirilmiştir.⁷

HBV ENFEKSİYONU TARAMA TESTLERİ VE YORUMLANMASI^{3,4,8,9}

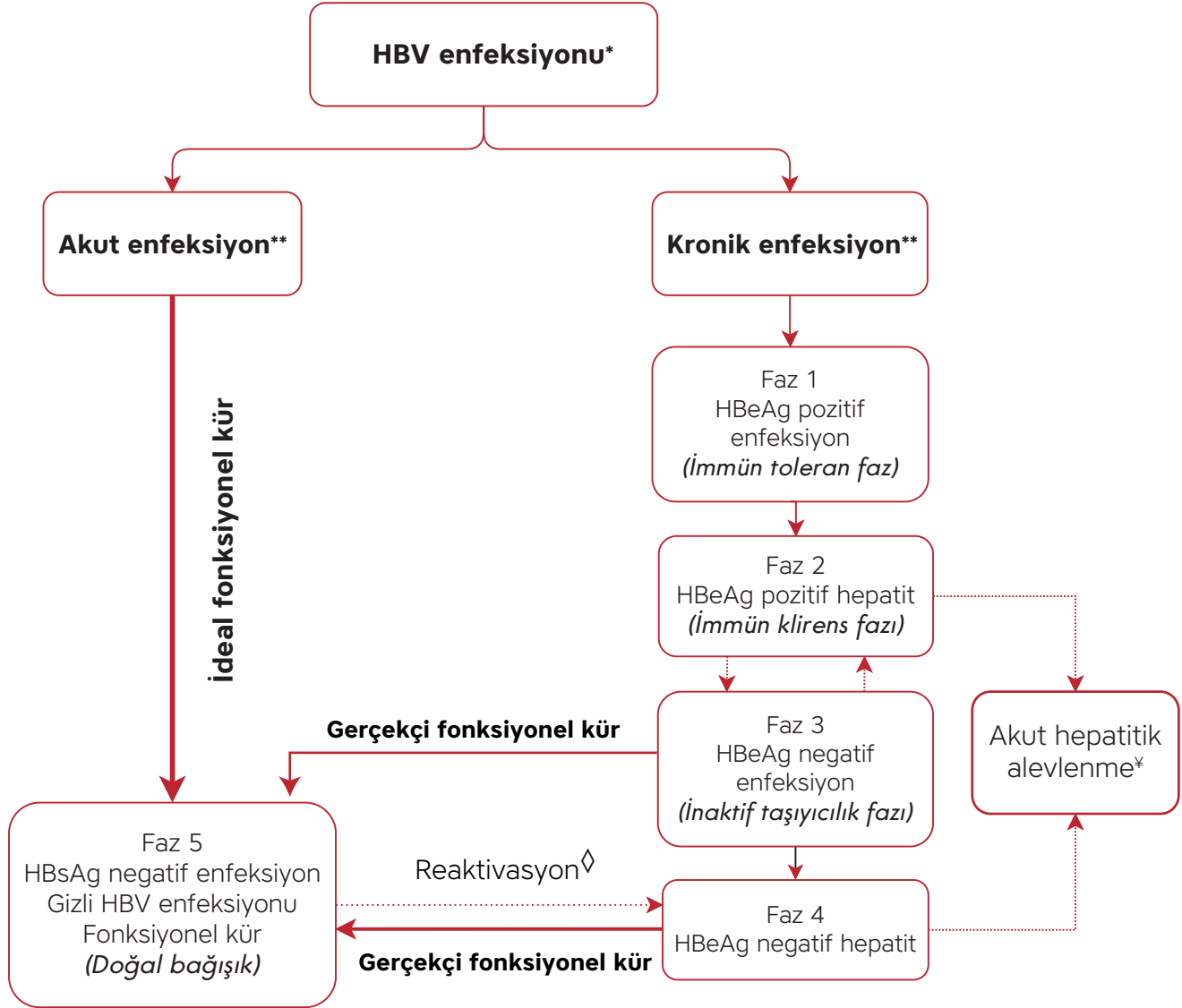
1. HBsAg
2. Anti-HBs
3. Anti-HBc IgG ve IgM

| Testler | Sonuçlar | Yorumlar ve Öneriler |
|---|--|--|
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc total (IgG ve IgM) | Negatif Negatif Negatif | Duyarlı Aşı önerilir. Seronegatif okült HBV enfeksiyonu dışlanamaz. |
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgG | Negatif Pozitif/Negatif Pozitif | Gizli HBV enfeksiyonu (Okült enfeksiyon) KC dokusunda cccDNA pozitif saptandığı için fonksiyonel kür (klinik iyileşme) olarak tanımlanmalıdır. Uzman takibine gerek yok, ancak potansiyel HBV reaktivasyonu açısından riskli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Kemoterapi veya immünsupresif tedavi gibi immün baskılanma durumunda oral antiviral profilaksi açısından değerlendirilmeli ve yakından izlenmelidir. |
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgG | Negatif Pozitif Negatif | Bağışık |
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgM | Pozitif Negatif Pozitif | Akut HBV enfeksiyonu (Kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesi olma olasılığı dışlanmalı) |
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgG Anti-HBc IgM | Pozitif (>6 ay) Negatif Pozitif Negatif | Kronik HBV enfeksiyonu İleri inceleme gereklidir. |
| HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgM | Negatif Negatif Pozitif | Akut hepatit B iyileşme dönemi (Pencere dönemi) (Anti-HBc IgM antikorunun yanlış pozitif olma olasılığı dışlanmalı) |

ÇELİŞKİLİ SONUÇLARIN OLASI NEDENLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ¹⁰

| Çelişkili sonuç | Sıklık | Olası nedenler | Klinik önemi |
|------------------------------------|---|---|--|
| HBsAg negatif ve HBV DNA pozitif | HBsAg negatif (anti-HBc pozitif) bireyler arasında %0.1-3 | Gizli HBV enfeksiyonu S geni mutasyonları Test duyarlılığının yetersizliği | İmmünoşüpresyon durumları dışında HBV reaktivasyonunu önlemeye yönelik antiviral tedavi önerilmemektedir. |
| HBsAg pozitif ve anti-HBs pozitif* | HBsAg pozitif bireyler arasında %2.8-5.8 | İmmün sistemden kaçışa yol açan S geni mutasyonları Heterolog HBsAg serotipleri HBV süperenfeksiyonu | İkili pozitiflik, hastalığın seyrini veya yönetimini etkilemez. Kronik HBV enfeksiyonu için uygun standartlara göre izlenir ve tedavi edilir. |
| HBeAg pozitif ve anti-HBe pozitif | Yaygın (geçici bir durum) | Precore (PC) ve/veya bazal core promotor (BCP) mutasyonları HBeAg negatif durumuna geçiş aşaması Test duyarlılığının yetersizliği | Hastalık evresi, viral replikasyon düzeyleri ve KC histopatolojisine göre belirlenen tedavi yönetimi uygulanır. |
| HBsAg pozitif ve anti-HBc negatif* | HBsAg pozitif bireyler arasında %0.1 | Yetersiz B/T hücre immün yanıtı Vertikal geçiş (geçici) Kor geni delesyonları | İmmün yetersizlik bulgusu olabilir; ancak hastalığın seyrini veya tedavi yönetimini etkilemez. |

*HBV aşısı sonrası ≤ 21 gün içinde yapılan testlerde geçici süreyle zayıf pozitif HBsAg sonuçlarının olabileceği akılda tutulmalıdır.¹¹

HBV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ¹

*HBsAg pozitif ise overt (aşıkâr), negatif ise okült (gizli) enfeksiyon olarak tanımlanır.

**Yeni tanı alan HBV enfeksiyonu hastalarında, akut hepatit B ile kronik HBV enfeksiyonu zemininde akut hepatitik alevlenme ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Akut hepatit B'de;

- HBV DNA $<5.5 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ veya $<10^5$ kopya/mL'dir.
- Anti-HBc IgM $>1/1000$ düzeyinde veya örnek/cutoff (S/CO) oranı ≥ 8 'dir.
- HBsAg, %95 oranında 6 ay içinde negatifleşir.

*ALT $>10 \times \text{NÜS}$ ile birlikte akut hepatitik alevlenme hastaların %10 kadarında görülür. TDF veya ETV tedavisi almakta olan hastalarda daha az sıklıkta rastlanır.¹²

◊İmmünsüpresyon durumlarında, immün sistem tarafından daha önce durdurulan HBV replikasyonunun yeniden başlatılması için sadece bir adet fonksiyonel cccDNA yeterli olabilir.

Parantez içinde eski terminoloji verilmiştir. Daha az sıklıkla görülen seyirler noktalı oklarla belirtilmiştir.

AKUT HBV ENFEKSİYONUNDA ANTİVİRAL TEDAVİ ENDİKASYONLARI VE ÖNERİLER^{1,3,12-14}

Akut HBV enfeksiyonu*, asemptomatik veya semptomatik olabilir. Semptomatik hastalarda ikter, kolestaz, subfulminan veya fulminan klinik gelişebileceği gibi, nonspesifik semptomlarla da seyredebilir.

Yalnızca ciddi akut hepatit B enfeksiyonlu hastalar NA ile tedavi edilmelidir. Bu hastaların KC nakli yapılabilen bir merkezde yoğun bakım koşullarında izlenmeleri önerilir (KD II-2, ÖD 1).

Ciddi akut hepatit B;

- Koagülopati: INR \geq 1.5
- Akut KC yetmezliği bulguları: Ensefalopati ve/veya assit
- Uzamış seyir: \geq 4 hafta süren belirgin sarılık (total bilirubin $>$ 3 mg/dL veya direkt bilirubin $>$ 1.5 mg/dL)

- KC nakli yapılmadığında mortalite oranı $>$ %40'tır.

- Yaşına uygun NA (LAM, TDF veya ETV) tedavisi başlanmalıdır.
- IFN tedavisi kontrendikedir.

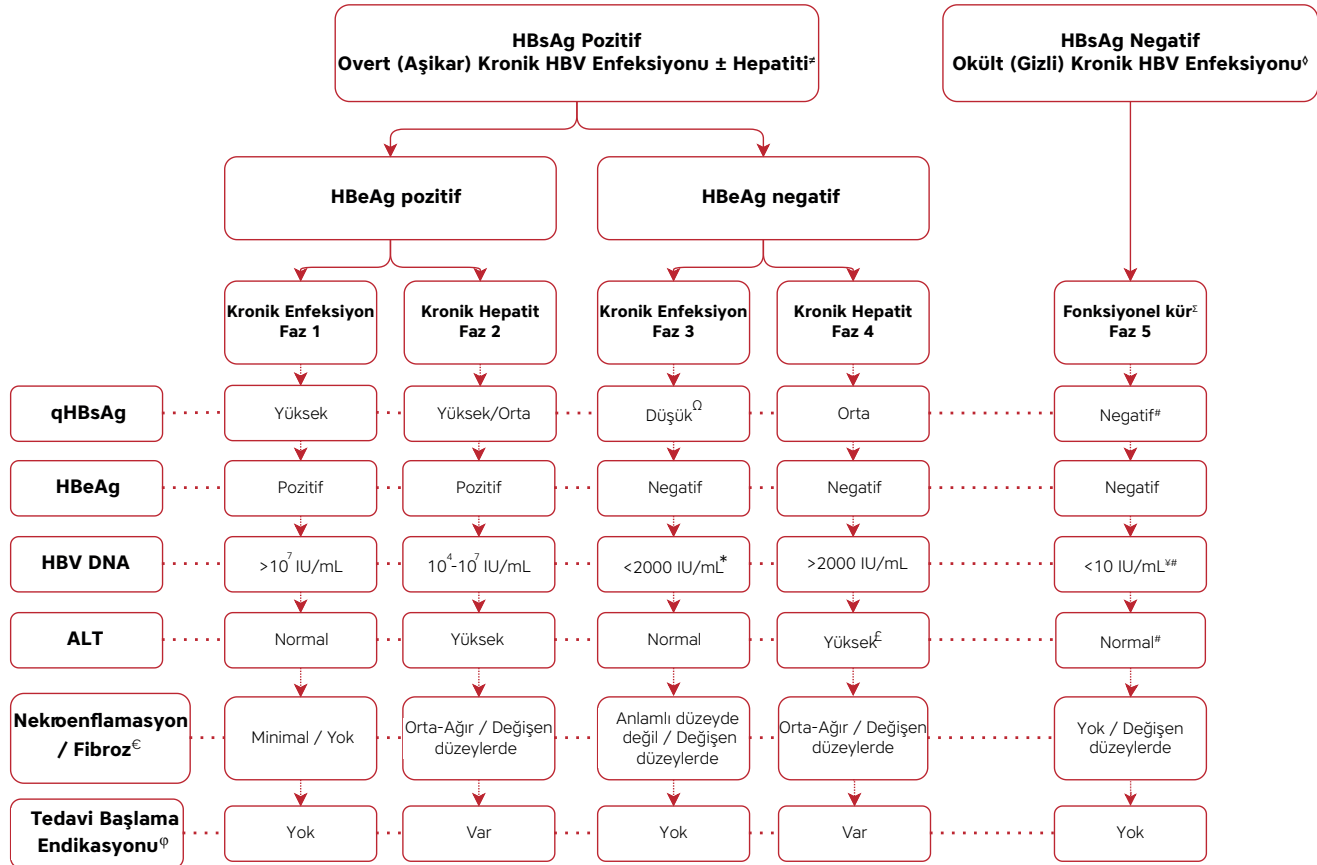
Anti-HBs serokonversiyonu sonrası 3 ay daha sürdürülmelidir.
Anti-HBe serokonversiyonu sonrası 1 yıl daha sürdürülmelidir.

KC nakli olmuşsa sürekli kullanılmalıdır.

*Yeni tanı alan HBV enfeksiyonu hastalarında, akut hepatit B ile kronik HBV enfeksiyonu zemininde akut hepatitik alevlenme ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Akut hepatit B'de;

- HBV DNA $<$ 5.5 Log₁₀ IU/mL veya $<$ 10⁵ kopya/mL'dir.
- Anti-HBcIgM $>$ 1/1000 düzeyinde veya örnek/cutoff (S/CO) oranı \geq 8'dir.
- HBsAg, %95 oranında 6 ay içinde negatifleşir.

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK EVRELER^{1,3,5,9,15}

[†]Kronik HBV hepatiti, kronik enfeksiyona ek olarak KC'de nekroenflamasyon (HBV DNA düzeyi HBeAg pozitif dönemde ≥ 20.000 IU/mL veya HBeAg negatif dönemde ≥ 2.000 IU/mL, ALT düzeyinde yükselme), parankim kaybına yol açan yapım-yıkım süreçleri, stellat hücre aktivasyonu sonucu matriks birikimi (fibroz) ve mikroçevre değişikliklerine bağlı kalıcı hasar ile karakterizedir.

[‡]KC hücrelerinde cccDNA ve integre viral DNA yaşamını sürdürmeye devam ettiği için immünsüpresyon durumlarında (veya spontan) reaktivasyon gelişebilir.

[‡]Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg kaybı gelişmesi gerçekçi fonksiyonel kür, akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesi ise ideal fonksiyonel kür olarak tanımlanmıştır. Gerçek bir kür olmadığı, ancak immün sistem tarafından virüsün fonksiyonları kontrol altına alınmış olduğu için fonksiyonel kür tanımı kullanılmaktadır.¹⁵

^Ω<1000 IU/mL

[#]Yükselirse reaktivasyon düşünülmelidir.

*Bazen 2000-20.000 IU/mL olabilir.

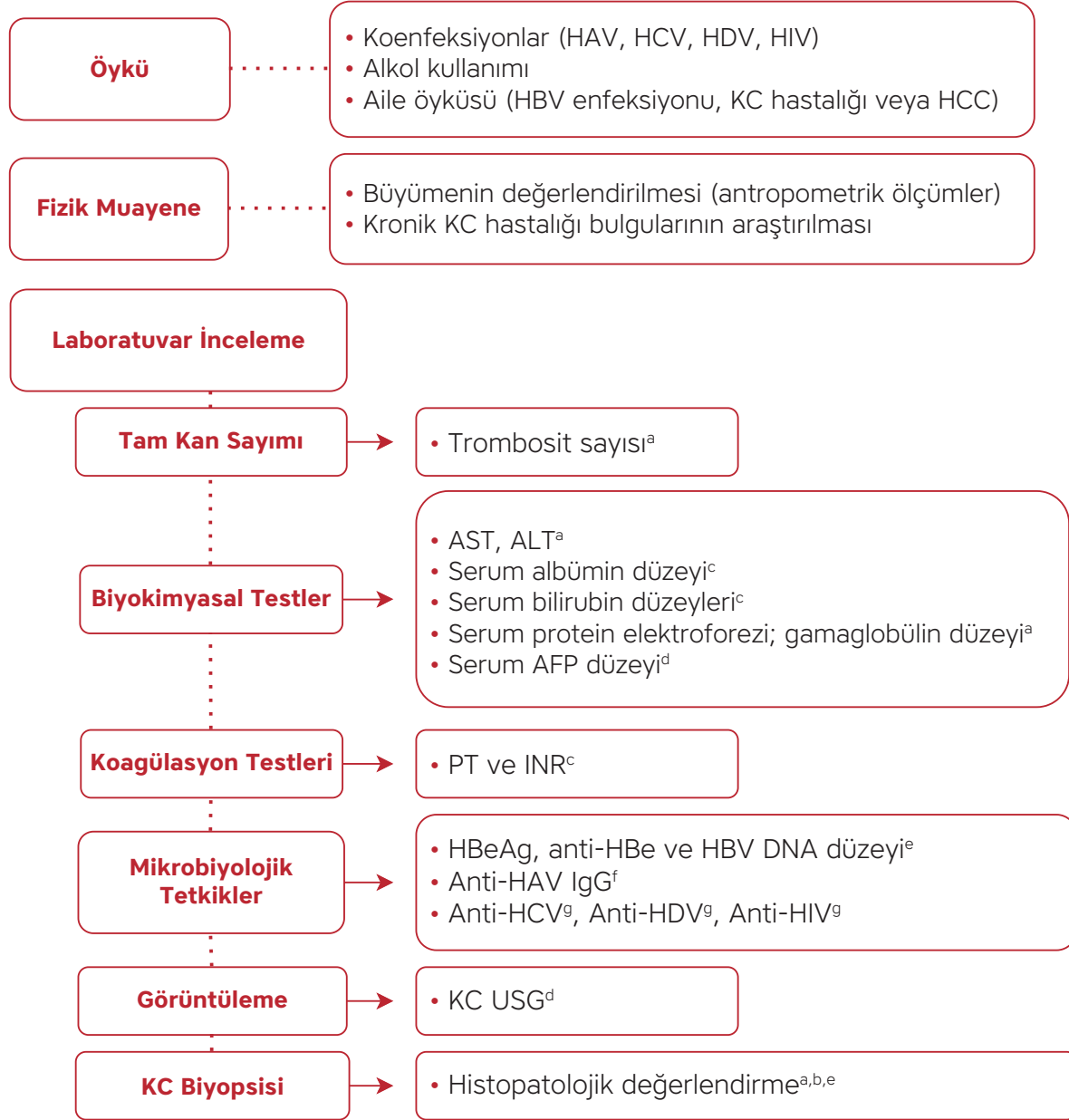
[£]KC'de cccDNA ve integre viral genom pozitifdir. Kronik HBV enfeksiyonu tamamen ortadan kaldırmadığından, HBsAg kaybının, HBV DNA'nın baskılanmasıyla oluşan faydaların ötesinde kronik HBV enfeksiyonunun uzun vadeli komplikasyonlarının önlenmesine katkıda bulunup bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır. HCC, spontan HBsAg kaybindan sonra bile gelişebilir (yıllık oran yaklaşık %0.55). Ancak, HBsAg kaybı küçük yaşlarda ve/veya anlamlı fibroz yokluğunda gelişirse risk daha düşüktür.¹ HBsAg negatifleşmeden önce siroz gelişmiş veya anlamlı fibroz ($\geq F2$ veya Ishak fibroz evresi ≥ 3) varsa HCC riski devam eder, takip edilmelidir.

[£]Devamlı veya aralıklı olabilir. NÜS erkeklerde 35 IU/L ve kızlarda 25 IU/L'dir.³ NÜS ≤ 40 IU/L de kabul edilebilir.¹

[€]HCC tüm fazlarda gelişebilir. Faz 1 hariç, tüm fazlar sirotik evrede olabilir.

[¶]"Kronik HBV enfeksiyonu olan çocuklarda antiviral tedavi başlama endikasyonları - SUT kriterleri" başlıklı bölüme bakınız.

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA İLK DEĞERLENDİRME^{1,3-5,13,16}



^aKC fibroz düzeyinin değerlendirilmesi

^bNekroenflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi

^cKC fonksiyonlarının değerlendirilmesi

^dHCC taraması

^eKlinik evrenin belirlenmesi ve antiviral tedavi kararı

^fHAV aşılması kararı

^gKoenfeksiyonların araştırılması

Not:

- Kronik KC hastalığının diğer nedenleri (Wilson hastalığı, otoimmün hepatit vb) dışlanmalıdır.
- HBV genotipinin belirlenmesi başlangıç değerlendirmesi için gerekli değildir.
- Noninvazif yöntemlerin (MRE, TE, 2D-SWE, FIB-4, APRI) çocuklarda da KC fibrozunu gösterdiğine dair yayınlar olmakla birlikte, rutin kullanım önerisi için yeterli kanıt düzeylerine sahip değildir. Yine de takipte kullanılabilir.¹³

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARININ YORUMLANMASI^{9,13,17-19}

| Ishak | | METAVIR | | Knodell | |
|-------|--|---------|----------------------------------|---------|--------------------|
| 0 | Fibroz yok | F0 | Fibroz yok | 0 | Fibroz yok |
| 1 | Bazı portal alanlarda fibrotik yayılım ± kısa septal fibroz | F1 | Portal fibroz (septa yok) | 1 | Portal fibroz |
| 2 | Çoğu portal alanlarda fibrotik yayılım ± kısa septal fibroz | | | | |
| 3 | Çoğu portal alanlarda fibrotik yayılım ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme | F2 | Portal fibroz ve az sayıda septa | 3 | Köprüleşme fibrozu |
| 4 | Çoğu portal alanlarda fibrotik yayılım ve belirgin köprüleşme [P-P ve/veya portal-sentral (P-S)] | F3 | Siroz olmadan çok sayıda septa | | |
| 5 | Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-S) ve seyrek nodüller (inkomplet siroz) | F4 | Siroz | 4 | Siroz |
| 6 | Siroz | | | | |

Grade (HAI): Histolojik (nekroinflamatuvar) aktivite indeksi, hastalığın ilerleme hızını gösterir.

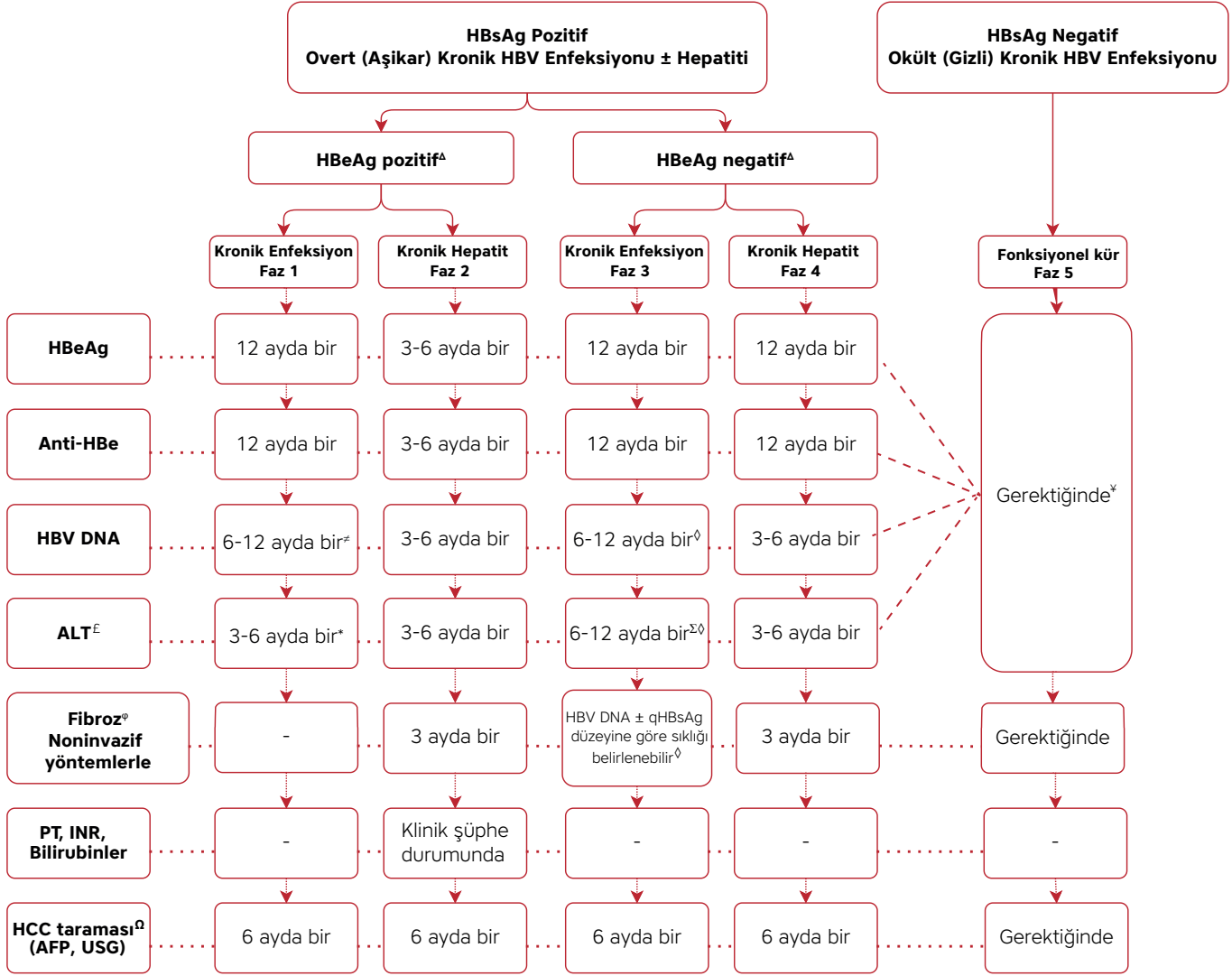
- **Orta-ağır inflamasyon:** Ishak aktivite skoru $\geq 4/18$ (METAVIR aktivite skoru A2 veya A3)
- HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/mL (2.000 IU/mL) veya üzerinde ve ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek olan 2-18 yaş grubu çocuk hastalarda Ishak aktivite skoru ≥ 4 ise tedavi endikasyonu vardır.

Stage: Fibroz evresi hastalığın ne kadar ilerlediğini gösterir.

- Anlamlı (belirgin) fibroz: $\geq F2$ (Ishak fibroz evresi ≥ 3)
- İleri evre fibroz: $\geq F3$ (Ishak fibroz evresi ≥ 4)
- HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/mL (2.000 IU/mL) veya üzerinde olan 2-18 yaş grubu çocuk hastalarda, ALT düzeyine bakılmaksızın Ishak fibroz evresi ≥ 2 ise tedavi endikasyonu vardır.
- Knodell sınıflamasında evre 2 fibroz yer almamaktadır.

Çocuklarda elastografi, APRI, FIB-4 gibi noninvazif belirteçler takipte kullanılabilirle beraber, tedavinin düzenlenmesinde kullanımı ile ilgili yeterli düzeyde bilimsel kanıt yoktur.

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA İZLEM^{1,3,5,6,9,13,20}



^AKronik HBV enfeksiyonu olan erişkinlerde yapılan çalışmalar, obezite ve metabolik sendromun daha yüksek ALT seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Alkol tüketimi ile alevlenmeler arasında ilişki bulunmuştur. Metabolik sendrom, alkol alışkanlığı ve sigara içiciliğinin HCC ve siroza ilerlemeyi etkilediği görülmüştür. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonlu çocuk ve ergenlerin uzun dönem komplikasyon risklerinin azaltılabilmesi amacıyla onların izlemeleri sırasında obeziteye yol açan yanlış beslenme, alkol ve sigara alışkanlıklarından korunmalarına yönelik sağlıklı yaşam tarzı konusunda eğitim ve danışmanlık verilmesi uygun olabilir.^{1,6,21,22} HBV enfeksiyonundan kaynaklanan toplumsal damgalanma, tıbbi uyum ve yaşam kalitesine yönelik psikososyal destek verilmesi de önerilir.⁶

^zHBV DNA düzeyinin yüksek kalması beklenen bir durum olduğu ve hasta yönetimini değiştirmeyeceği için faz 1'de izlemi zorunlu değildir.

^oALT yükselirse HBV DNA istenmelidir.⁵ Bazı hastalarda HBV DNA düzeyleri 2000-20.000 IU/mL arasında saptanabileceğinden, HBV DNA <2000 IU/mL ise 6-12 ayda bir HBV DNA, ≥2000 IU/mL ise ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir HBV DNA kontrol edilmelidir. qHBsAg ölçme imkanı olan hastalarda <1000 IU/mL ve HBV DNA <2000 IU/mL ise 12 ayda bir ALT, 3 yılda bir HBV DNA düzeyi ile birlikte KC fibrozu yönünden noninvazif yöntemlerle kontrol edilebilir. qHBsAg ≥1000 IU/mL ve HBV DNA <2000 IU/mL ise 6 ayda bir ALT, 2 yılda bir HBV DNA düzeyi ile birlikte KC fibrozu yönünden değerlendirilmelidir. HBV DNA ≥2000 IU/mL ise; ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir ALT, en az 3 yıl süreyle yılda bir HBV DNA ve noninvazif bir yöntemle KC fibrozu değerlendirilmelidir. İzlemin ilk 3 yılında herhangi bir tedavi endikasyonu gelişmezse bu evredeki diğer hastalar gibi yaşam boyu takip edilmelidir.

ⁿNÜS erkeklerde 35 IU/L ve kızlarda 25 IU/L'dir.³ NÜS ≤40 IU/L de kabul edilebilir.¹

^EEn geç 6-12 ayda bir kontrol edilmelidir.⁵

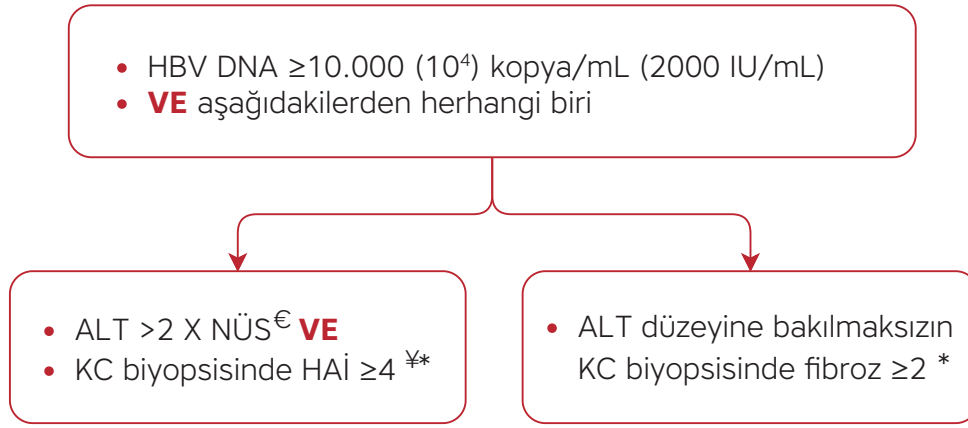
^zKullanılmakta olan ilacın potansiyel istenmeyen etkileri yönünden diğer tetkikler de istenmelidir.

^qİmmünsüpresif dönemlerde reaktivasyon olabileceğinden, bu dönemlerdeki izlem yönünden "İmmünsüpresif tedavi planlanan hastada HBV reaktivasyon riskinin değerlendirilmesi ve yönetimi" başlıklı bölüme bakınız.

ⁿNoninvazif yöntemler (MRE, TE, 2D-SWE, FIB-4, APRI) çocuklarda rutin kullanım önerisi için yeterli kanıt düzeylerine sahip olmasa da takipte kullanılabilir.¹³

⁹HCC tüm fazlarda gelişebilir. Çocuklarda HCC gelişimi açısından yüksek risk gruplarını belirlemek için yeterli veri yoktur. Mümkünse tüm HBsAg pozitif çocukların (siroz olmayanlar da dahil) HCC yönünden 6 ayda bir AFP ve USG ile taranması önerilir. HCC riskinin yaşla birlikte arttığı bilindiğinden, başlangıç değerlendirilmesinde KC enzimleri, AFP ve USG normal olması koşuluyla faz 1'deki küçük çocuklarda daha az sıklıkta kontrol edilmesi de düşünülebilir. HBsAg negatifleşen hastaların da KC'sinde cccDNA ve integre viral genom pozitifdir. Kronik HBV enfeksiyonunun uzun vadeli komplikasyonlarının önlenmesine katkıda bulunup bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır. HCC, spontan HBsAg kaybından sonra bile gelişebilir (yıllık oran yaklaşık %0.55). Ancak, HBsAg kaybı küçük yaşlarda ve/veya anlamlı fibroz yokluğunda gelişirse risk daha düşüktür.¹ HBsAg negatifleşmeden önce siroz gelişmiş veya anlamlı fibroz ($\geq F2$ veya Ishak fibroz evresi ≥ 3) varsa HCC riski devam eder. Yüksek AFP düzeyi, anlamlı fibroz veya sirozu veya ailede HCC öyküsü olanlarda daha sık izlem uygundur.^{1,3,5,20}

KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA ANTİVİRAL TEDAVİ BAŞLAMA ENDİKASYONLARI¹⁹ SUT KRİTERLERİ¹⁹



⁴Spontan HBeAg serokonversiyonu gelişebilecek çocukları tedavi etmekten kaçınmak için serum ALT düzeylerinin en az 6 ay yüksek kalması durumunda tedavi başlanması uygun olsa da bazı çocuklarda ilerleyici fibrozu önleme fırsatının kaçırılması olasılığı dikkate alınmalıdır; ALT >2 x NÜS durumu 3-6 aydır devam çocuklarda tedavinin geciktirilmeden başlanması tercih edilebilir.^{6,13}

Kronik HBV enfeksiyonuna hepatitin eşlik etmediği (ALT, HBV DNA düzeyi ve KC histolojisi açısından yukarıdaki kriterlerin sağlanmadığı), bazı özel durumlarda da antiviral tedavi başlanması önerilmektedir:¹

- HBsAg pozitif sirotik hasta,
- HBV DNA >200.000 IU/mL veya qHBsAg >4 Log₁₀ IU/mL olan 24-28. gestasyon haftasında olan gebe,
- HBV DNA >200 IU/mL olan sağlık çalışanı,
- İmmünsüpresif veya kemoterapi başlanacak hasta,
- Ailede HCC veya siroz öyküsü,
- Ekstrahepatik bulguların varlığı.

[€]ALT; kızlarda 25 IU/L, erkeklerde 35 IU/L normalin üst sınırı olarak kabul edilmelidir.³

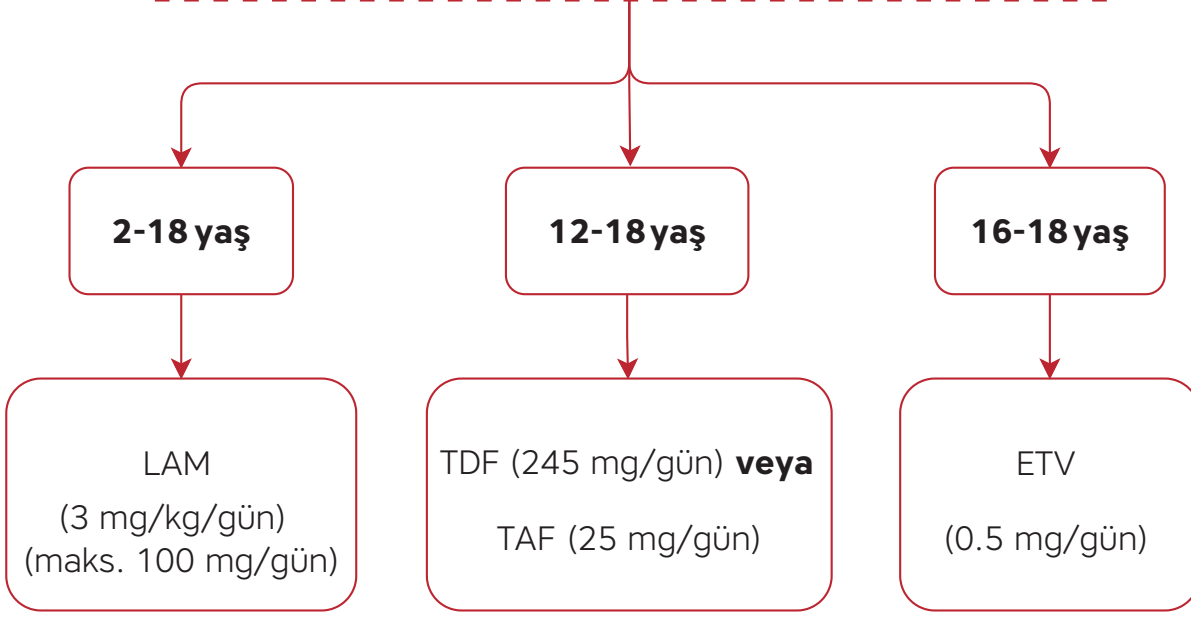
[¥]>18 yaş hastalarda KC biyopsisinde HAI ≥ 6 olmalıdır.²³

***Karaciğer biyopsisinin kontrendike olduğu durumlar:¹⁹**

- PT >3 sn uzama,
- Trombosit sayısı < 80.000 /mm³,
- Kanama eğilimini artıran hastalıklar,
- Kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli,
- Biyopsiye engel olacak konumda yer kaplayıcı lezyon,
- KC sirozu / KC nakli,
- Gebelik,
- Biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluk ve zekâ geriliği (çocuk psikiyatri uzman hekimince düzenlenen ve biyopsi uyumunun olmadığını belirten sağlık kurulu raporuna istinaden).

ÇOCUKLARDA KULLANILABİLEN ANTİVİRAL İLAÇLAR SUT KRİTERLERİ⁹

IFN, Peg-IFN veya NA grubu ilaçlar ile tedaviye başlanabilir.



İlaç raporu düzenlerken dikkat edilecekler:

- Oral antiviral tedavilerde ilk rapor süresi en fazla 6 ay olup, sonrakilerde 1 yılı geçemez.
- Her yenilenen raporda, HBsAg pozitifliği veya HBsAg negatifliği ile birlikte anti-HBs negatifliği de belirtilmelidir.

ÇOCUKLARDA KHB TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR^{1,3,19, 24-28}

| İlaç* | LAM | ETV | TDF | Peg-IFN-α-2a |
|--|---|---|---|--|
| Etki Mekanizması | Revers transkriptazın DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek HBV DNA sentezini azaltırlar: Replikasyon şablonunda pregenomik RNA'ya dönüştükten sonra virüsün negatif zincirinden pozitif zinciri sentezlenir. NA'lar yalancı nükleozid veya nükleotid olarak virüsün negatif zincirine bağlanarak sentezi sonlandırır ve pozitif zinciri oluşamaz. Böylece replikasyon susturulur. Fakat protein üretimi susturulmadığı için HBsAg pozitif devam eder. | | | Hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşim sonucu antiproliferatif ve immünolojik mekanizmalar üzerinden antiviral etki gösterir. |
| | Nükleozid analogu | | Nükleotid analogu | |
| Yaş | ≥2 yaş | ≥2 yaş ^Δ | ≥2 yaş [§] | ≥3 yaş |
| Doz | 3 mg/kg/gün (Maksimum: 100 mg/gün) | 10-29 kg; 0.015 mg/kg/gün, günde tek doz ≥30 kg; 0.5 mg/gün LAM deneyimi veya LAM direnci; yukarıda önerilen doz x 2 (Maksimum: 1 mg/gün) | 10-34 kg; 8 mg/kg/gün, günde tek doz ≥35 kg; 300 mg/gün (Maksimum: 245 mg tenofovir disoproksil + 55 mg fumarat = 300 mg/gün) | 104 mcg/m ² /hafta (180 mcg/1.73 m ² x vücut yüzey alanı)/hafta (Maksimum: 180 mcg/hafta) [¶] |
| Ülkemizde bulunan formlar[#] | 100 mg film tablet | 0.5 mg film tablet, 1.0 mg film tablet | 245 mg film tablet (245 mg tenofovir disoproksil + 55 mg fumarat = 300 mg TDF) | 135 mcg/0.5 mL hazır şırınga 180 mcg/0.5 mL hazır şırınga |

| İlaç* | LAM | ETV | TDF | Peg-IFN-α-2a |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| Uygulama Yolu | PO | | | SC |
| Gıdalarla Etkileşim | Yok | Aç uygulanmalı (yemeklerden 2 saat önce veya sonra) | Besinlerle birlikte alınmalı (yağlı gıdalar biyoyararlanımını artırır) | - |
| Tedavi Süresi | Belirsiz ^g | | | 24 hafta ^h |
| Böbrek Yetersizliği | CrCl <50 mL/dakika ise doz ayarlanmalı | | | CrCl <30 mL/dakika ise doz ayarlanmalı |
| KC Yetersizliği | Doz ayarlama gerekmez ^e | Doz ayarlama gerekmez | | ALT 5-10 x NÜS; doz azalt (78 mcg/m ² /hafta) ALT ≥10 x NÜS; tedaviyi kes |
| Avantaj/Dezavantaj | Oral kullanım, diğer NA ilaçlara göre daha ucuz maliyet / Tedavi süresi ile artan yüksek direnç oranı, ilaç etkileşimleri ^a | Oral kullanım, düşük direnç oranı / Yüksek maliyet, ilaç etkileşimleri ^a | Oral kullanım, saptanmış direnç yok / Yüksek maliyet, ilaç etkileşimleri ^a | Direnç yok, HBsAg kaybı oranı daha yüksek, tedavi süresi belirli / Yüksek maliyet, kullanım zorluğu, potansiyel yan etki ve kontrendikasyon durumlarının daha fazla olması |
| Tercih edilebileceği durumlar | <ul style="list-style-type: none"> • 2-11 yaş; KHB • 2-18 yaş; düşük viral yükü olan hasta veya kısa süreli immünsüpresif tedavi alacaklarda reaktivasyon profilaksisi | <ul style="list-style-type: none"> • ≥16 yaş; KHB • 2-15 yaş; LAM tedavisi almakta iken 24. haftada HBV DNA ≥50 IU/mL (≥300 kopya/mL) olması • TDF kullanımı önerilmeyen durumlar | <ul style="list-style-type: none"> • ≥12 yaş; KHB • 2-11 yaş; LAM tedavisi almakta iken 24. haftada HBV DNA ≥50 IU/mL (≥300 kopya/mL) olması durumu • ETV kullanımı önerilmeyen durumlar | - |

| İlaç* | LAM | ETV | TDF | Peg-IFN- α -2a |
|---------------------------------------|---|---|---|---|
| Kullanımı önerilmeyen durumlar | <ol style="list-style-type: none"> 2-11 yaş; LAM tedavisi almakta iken 24.haftada HBV DNA \geq50 IU/mL (\geq300 kopya/mL) olması | <ol style="list-style-type: none"> LAM deneyimi (>12 hafta) LAM direnci (Tedavi altında viremi, Dirençli mutasyonların saptanması) | <ol style="list-style-type: none"> Böbrek hastalığı; <ul style="list-style-type: none"> GFR <60 mL/dakika/1.73 m² Hipofosfatemi <2.5 mg/dL Albüminüri (Dipstik ile proteinüri, İdrar albümin / kreatinin >30 mg/g) Hemodiyaliz Kemik sorunu; <ul style="list-style-type: none"> Osteoporoz veya osteopeni Geçirilmiş travma ile ilişkili olmayan kemik kırığı Uzun süreli steroid veya kemik yoğunluğunu etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı | <ol style="list-style-type: none"> Aşırı duyarlılık Otoimmün hepatit Child-Pugh >6 (sınıf B ve C) dekompanse siroz Gebelik ve emzirme Hemoglobinopati Otoimmün hastalık öyküsü (tiroidit, immün trombositopeni, sistemik lupus eritematozus) Ağır psikiyatrik bozukluk Kontrol altına alınamamış tiroid hastalığı (hiper / hipotiroidizm) Kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon, supraventriküler aritmi, göğüs ağrısı) Büyüme geriliği Epilepsi Böbrek yetersizliği (CrCl <30 mL/dakika) |
| Tedavi Sırasında İzlem | <ol style="list-style-type: none"> Semptom var ise amilaz Klinik şüphe varsa laktik asit düzeyi | <ol style="list-style-type: none"> Klinik şüphe varsa laktik asit düzeyi | <ol style="list-style-type: none"> Başlangıçta CrCl ve kemik dansitesi Serum kreatinin, CrCl ve fosfor düzeyleri, idrar glukozu ve proteini (yılda en az 1 kez) Kemik kırığı öyküsü veya osteopeni riski olan hastalarda tedavi sırasında kemik dansitesi Klinik şüphe varsa laktik asit düzeyi | <ol style="list-style-type: none"> TKS (ayda bir) TSH (3 ayda bir) Otoimmün, iskemik, nöropsikiyatrik ve enfeksiyöz komplikasyonlar yönünden klinik izlem Büyüme eğrisi izlemi Bazal EKG |

İlaç dozları HBV enfeksiyonu içindir.

*IFN- α -2b; ≥ 1 yaş, 6 milyon IU/m² (haftada 3 kez, SC) kullanılabilmeyle birlikte, üretici firma tarafından üretimi durdurulmuş olup Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da sınırlı miktarlarda bulunabilmektedir.

Peg-IFN- α -2b; üretici firma tarafından üretimi durdurulmuştur.

ADV; ≥ 12 yaş, 10 mg tablet/gün kullanılabilmeyle birlikte, direnç gelişmesi ve istenmeyen yan etkileri nedeniyle tercih edilmemelidir. Ancak ADV başlanmış hastalarda SUT kriterlerine göre koşul aranmaksızın çocuğun yaşı göz önüne alınarak TDF, ETV veya TAF'a geçilmesi mümkündür.

TAF; SUT kriterlerine göre ≥ 12 yaş çocuklarda gereğinde başlanabilmesi uygun bulunmuş olsa da ilgili klinik araştırma (NCT02932150) sonlanmadığı için çocuklarda kullanımı konusunda henüz yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.²⁹

Telbivudin; çocuk yaş grubunda onaylanmadığından uygulanamaz.³⁰

⁴SUT kriterlerine göre ≥ 16 yaş çocuklarda ETV kullanımı uygun bulunduğu için 2-15 yaş grubundaki çocuklarda LAM tedavisi almakta iken 24 üncü haftada HBV DNA düzeyi ≥ 50 IU/mL (300 kopya/mL) olması durumunda TITCK'dan endikasyon dışı onay alınmasının ardından kullanılabilmesi mümkündür. Ülkemizde oral solüsyon formu henüz yer almadığı ve piyasada mevcut ticari form olan 0.5 mg içeren film tabletlerin parçalanması önerilmediğinden sadece ≥ 30 kg olan çocuklarda kullanımı uygundur. Herhangi bir endikasyon nedeniyle film tabletin uygulayıcı tarafından parçalanarak verilmesi gerektiğinde bütünlüğü bozulmuş olan tabletlere çift kat eldivenle temas edilebilir.

LAM-deneyimli/dirençli hastalarda ETV tercih edilmemeli, ancak kullanılması durumunda ise doz 2 katına yükseltilmelidir (maksimum doz 1 mg/gün).^{3,25} LAM-deneyimli tanısında minimum kullanım süresi >12 hafta olarak kabul edilmektedir.³¹

⁵SUT kriterlerine göre ≥ 12 yaş çocuklarda TDF kullanımı uygun bulunduğu için 2-11 yaş grubundaki çocuklarda LAM tedavisi almakta iken 24 üncü haftada HBV DNA düzeyi ≥ 50 IU/mL (300 kopya/mL) olması durumunda TITCK'dan endikasyon dışı onay alınmasının ardından kullanılabilmesi mümkündür. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ≥ 2 yaş (Ocak 2019) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ≥ 12 yaş için onaylanmıştır. Ülkemizde toz formu henüz yer almadığı ve piyasada mevcut ticari form olan 245 mg içeren film tabletlerin parçalanması önerilmediğinden sadece ≥ 35 kg olan çocuklarda kullanımı uygundur.³⁰

⁶Vücut yüzeyi (m²) aralıklarına göre 0.51-0.53, 0.54-0.74, 0.75-1.08, 1.09-1.51 ve >1.51 önerilen dozlar (mcg/hafta) sırasıyla 45, 65, 90, 135 ve 180 olarak bildirilmiştir.²⁸

⁶Dekompanse KC hastalığı olan hastalardaki güvenlik ve etkinliği belirlenmediği için dikkatli kullanılmalıdır.²⁴

⁷Tedavi süresi hastanın HBeAg, HBV DNA, ALT ve qHBsAg düzeyleri ile siroz varlığı durumlarına göre değişebilmektedir. Ayrıntılı bilgi için "KHB tedavisinin sonlandırılması ve takip" başlıklı bölüme bakınız.

⁸Tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra tedavi endikasyonlarını yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir interferon tedavisi daha verilebilir.¹⁹

⁹İlaç etkileşimleri (özellikle CYP3A4 indükleyiciler) yönünden arama motorlarından (örnek: <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>) yararlanılması önerilir.

¹⁰Ağustos 2022 tarihinde ülkemizde KHB tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar için geçerlidir.

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TANIMLAMALAR^{1,3,9,13,16}

Biyokimyasal yanıt

Serum ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesidir.

Virolojik yanıt

- NA tedavisi alanlarda PCR yöntemi ile ölçülen HBV DNA düzeyinin saptanamayacak kadar azalmasıdır. Hastalığın şiddetine ve aldığı NA tipine göre HBV DNA düzeyinin 3-6 ayda bir takibi önerilir.
- IFN- α tedavisi alan olguda tedavi sonunda, tedaviden 6 ve 12 ay sonra HBV DNA <2.000 IU/mL olmasıdır.

Kısmi virolojik yanıt

NA tedavisi alan olguda tedavinin başlangıcından 12 ay sonrasında HBV DNA düzeyinde $>1 \text{ Log}_{10}$ IU/mL azalma ile birlikte saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Primer yanıtızsızlık

NA tedavisi alan olguda tedavinin başlangıcından 3 ay sonrasında HBV DNA düzeyinde $<1 \text{ Log}_{10}$ IU/mL azalma olmasıdır.

Kalıcı virolojik yanıt

Tedavi kesildikten sonra >12 aylık izleminde HBV DNA <2.000 IU/mL olup, klinik relaps da (ALT $>2 \times$ NÜS) görülmemesidir.

Serolojik yanıt

- HBeAg pozitif olguda HBeAg kaybı ile birlikte anti-HBe serokonversiyonu olmasıdır.
- HBsAg pozitif olguda HBsAg kaybı ile birlikte anti-HBs serokonversiyonu olmasıdır.

Histolojik yanıt

Fibroz evresinde kötüleşme olmaksızın HAI'de ≥ 2 puan düzelme **VEYA** Metavir fibroz evresinde ≥ 1 puanlık azalma olmasıdır.

Tam yanıt

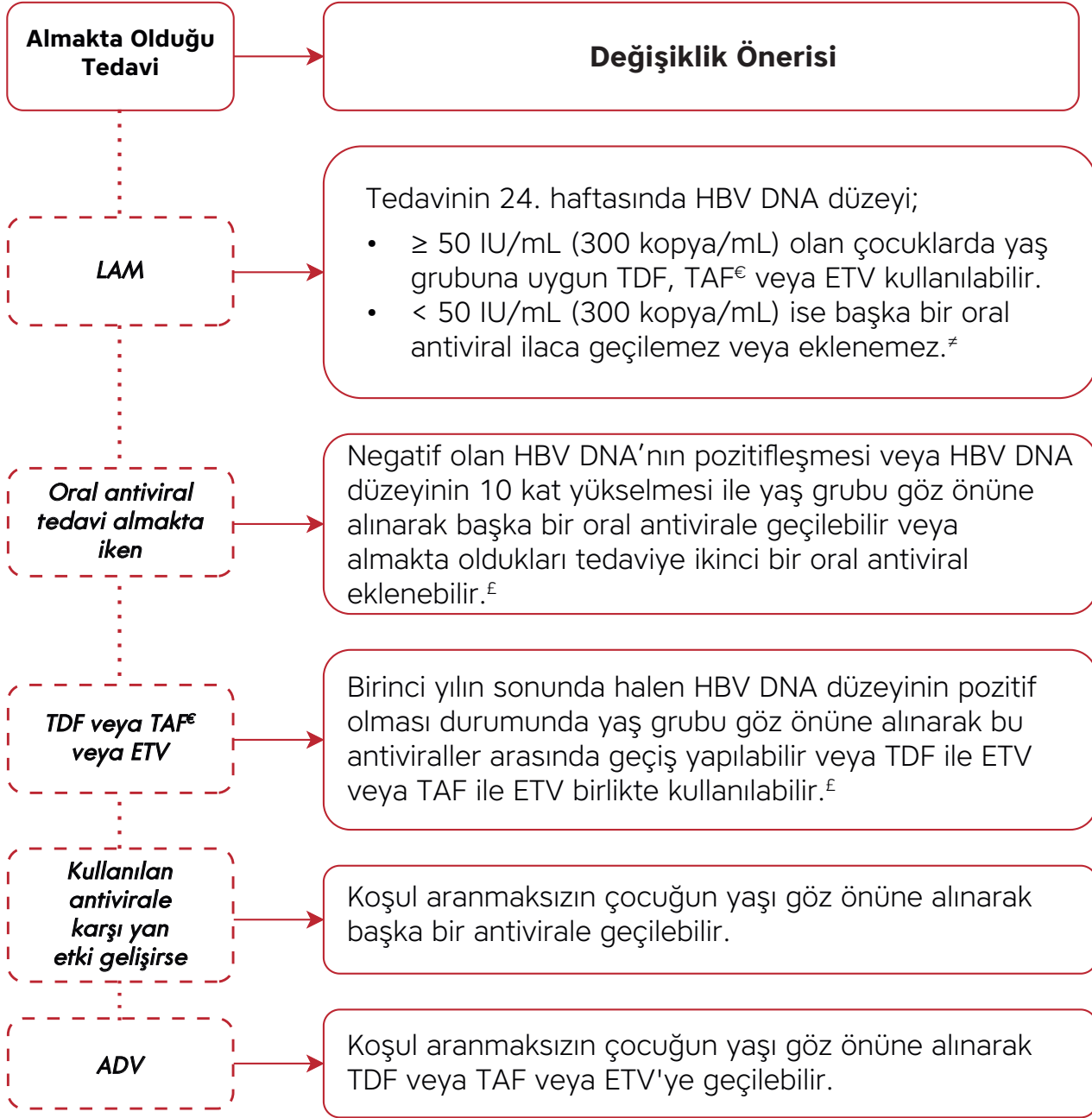
Kalıcı virolojik yanıt ile birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Virolojik kırılma (breakthrough)

Antiviral tedavi altında iken, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde $>1 \text{ Log}_{10}$ IU/mL (>10 kat) artış olması (>1 ay sonra sonuç teyit edilmektedir) **VEYA** PCR testi ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesidir. Tedaviye uyumsuzluk veya ilaca dirençli mutant HBV enfeksiyonuna bağlı olabilir.

KRONİK HEPATİT B TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ İHTİYACININ BELİRLENMESİ

SUT KRİTERLERİ^{3,4,19}



^zETV ve TDF ≥ 2 yaş, vücut ağırlığına göre doz ayarlanarak kullanılabilir.³

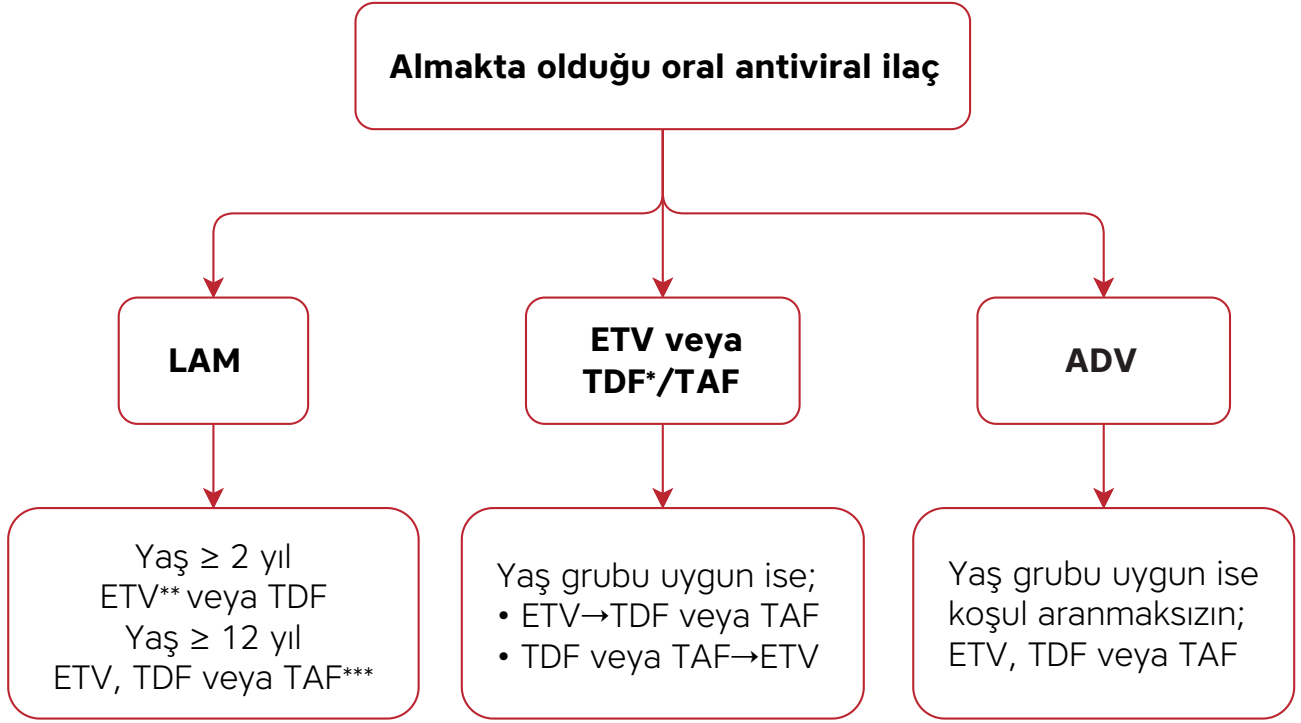
Ancak, SUT kriterlerine göre, endikasyon dışı onam ile alınmalıdır.

[€]TAF'in çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur.³

[£]ETV monoterapisinde biyokimyasal ve HBeAg için serolojik yanıt oranları ETV ve TDF kombinasyon tedavisine göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak başlangıç HBV DNA düzeyi $\geq 10^8$ IU/mL olan HBeAg pozitif hastalarda kombinasyon tedavisi ile virolojik yanıt oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başlangıç HBV DNA düzeyi $< 10^8$ IU/mL olan hastalarda ise kombinasyon tedavisi önerilmemektedir.⁴

Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi gerekçesi mevcut raporda veya düzenlenecek yeni raporda belirtilmelidir.

KRONİK HEPATİT B TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ GEREKTİĞİNDE SEÇENEKLER SUT KRİTERLERİ^{3,19}



*Böbrek hastalığı (GFR<60 mL/dakika, hipofosfatemi <2.5 mg/dL, albüminüri, hemodiyaliz) veya kemik sorunu (osteoporoz, geçirilmiş travma ilişkili olmayan kemik kırığı, uzun süreli steroid veya kemik yoğunluğunu etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı) olan hastalarda TDF kullanılmamalıdır.¹

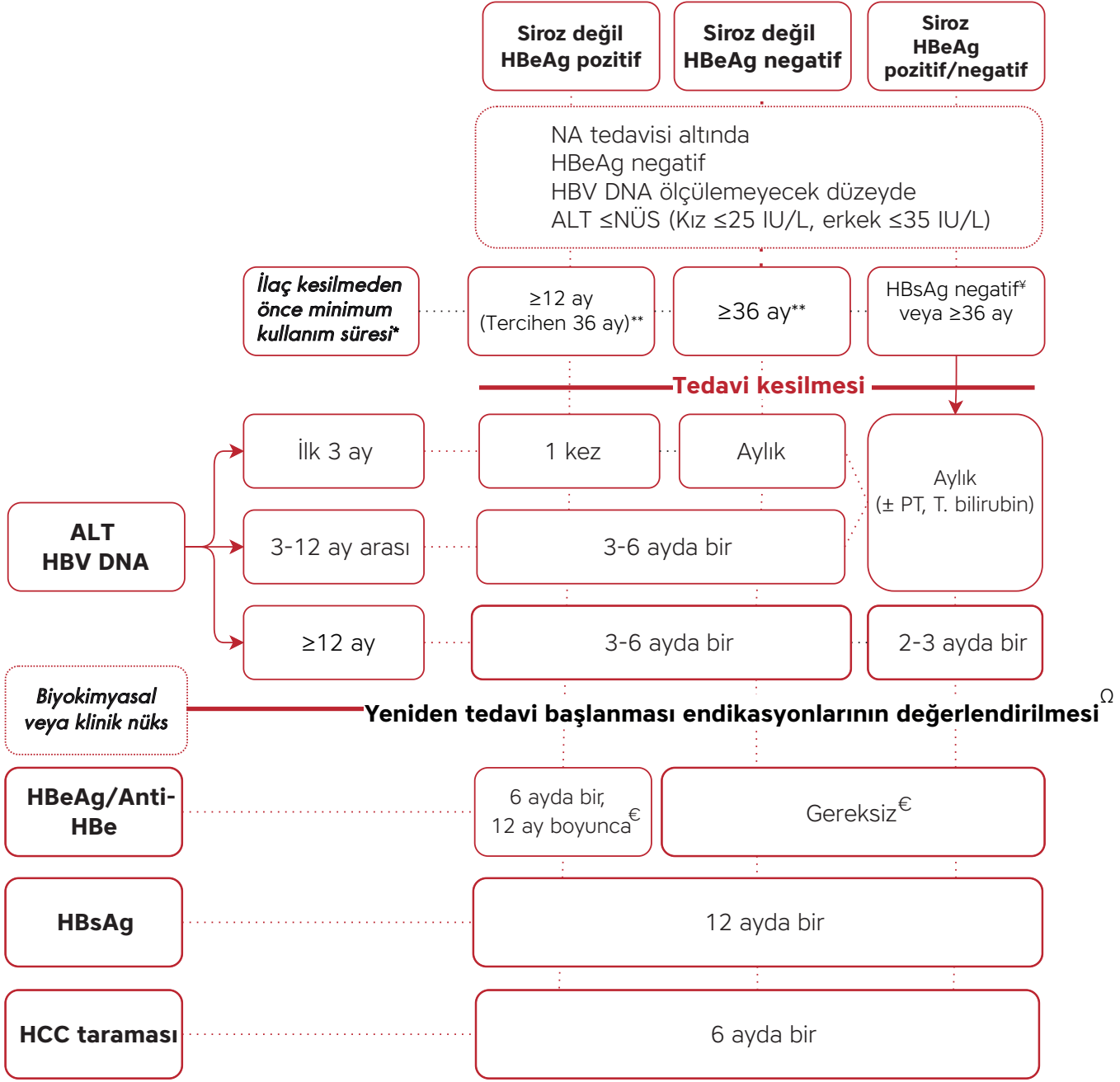
**LAM deneyimi varsa standart dozun 2 katı uygulanır.³ LAM deneyimi tanımı için minimum kullanım süresi > 12 haftadır.³¹

***SUT kriterlerine göre ≥12 yaş çocuklarda gereğinde başlanabilmesi uygun bulunmuş olsa da ilgili klinik araştırma (NCT02932150) sonlanmadığı için çocuklarda kullanımı konusunda henüz yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.^{29,30}

KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER SİROZU TEDAVİSİ SUT KRİTERLERİ¹⁹

- KC sirozunda HBV DNA pozitif olan hastalarda tedaviye başlanılabilir; (Bu durum raporda belirtilir).
- Tedavi süreleri, HBV DNA pozitif olanlar için kronik hepatit B tedavisinde olduğu gibidir.

KHB TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI VE TAKİP^{3,19,32}



*Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay sürdürülür.

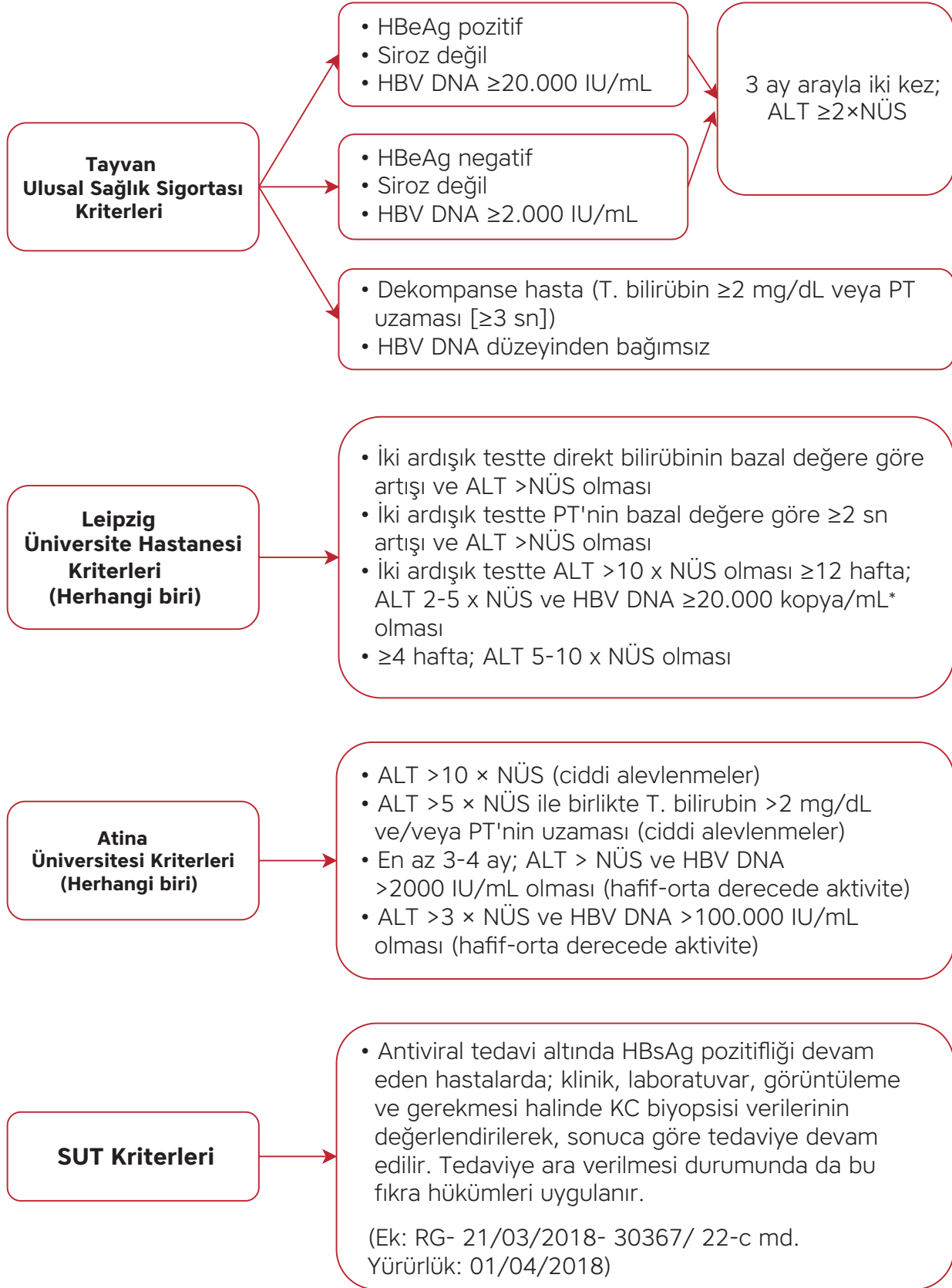
**Tedavi kesilmesi kararı verilirken ölçülebiliyorsa, qHBsAg <1000 IU/mL olması tercih edilmelidir.

¥HBsAg seroklirensi olan (<%10) hastalarda da en az 6-12 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilir.

^Ω"Tedavisi sonlandırılmış hastada yeniden tedavi başlama kriterleri" başlıklı bölüme bakınız.

[€]Non-sirotik HBeAg pozitif hastalarda gerekli görüldüğünde 12 aydan sonra da istenebilir. Non-sirotik HBeAg negatif ve sirotik HBeAg pozitif/negatif hastalarda gerekli olduğu durumlarda istenmesi uygundur.

TEDAVİSİ SONLANDIRILMIŞ HASTADA YENİDEN TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ³²



*1 IU/mL = 5.6 kopya/mL

HBV VE HCV KOENFEKSİYONU¹⁹

HCV RNA pozitif hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.

IFN-α veya PegIFN-α (HBV tedavisi için önerilen dozlarda VE RBV (3-18 yaş dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1.200 mg/gün))

**HBeAg pozitif KHB /
HBeAg negatif KHB**

Genotip 1 ve Genotip 4 için HCV tedavi süresi toplam 48 haftadır. Diğer genotipler için en fazla 24 hafta tedavi önerilir.

±NA tedavisi*

RBV kontrendike ise tek başına IFN-α veya PegIFN-α kullanılabilir.
Tek başına RBV kullanım endikasyonu yoktur.

**12-18 yaş daha önce tedavi almamış çocuklarda; doğrudan etkili antiviraller kullanılabilir.
Genotip tayini gerekmeksizin tedavi süresi Glekaprevir + Pibrentasvir ile toplam 8 haftadır.**

*HBV enfeksiyonu için önerilen dozda verilen IFN-α veya PegIFN-α tedavisinin HBV enfeksiyonu üzerine etkisi gözlenerek, gerekirse NA eklenmesi düşünülebilir. Başlangıçtan itibaren NA ile kombinasyonu da tercih edilebilir.

** Doğrudan etkili antivirallerin kullanımı:¹

- HCV'nin doğrudan etkili antiviraller ile tedavisi HBV'nin reaktivasyonuna neden olabilir. HBV tedavisi için standart kriterleri karşılayan hastalar NA tedavisi almalıdır (KD: II, ÖD: 1).
- Doğrudan etkili antiviraller ile tedavi gören HBsAg pozitif hastalar, tedavi sonrası 12. haftaya kadar eş zamanlı NA profilaksisi almalı ve yakından izlenmelidir (KD: II-2, ÖD:2).
- Doğrudan etkili antiviral tedavi uygulanan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar HBV reaktivasyonu yönünden yakından izlenmelidir (KD: II, ÖD: 1).

HDV ENFEKSİYONU YÖNÜNDEN TARANMASI GEREKEN HBsAg POZİTİF ÇOCUKLAR*^{3,33,34}

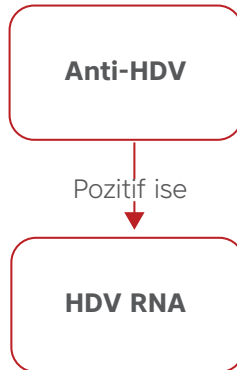
1. HDV enfeksiyonunun yüksek endemik olduğu bölgelerde doğanlar**
 - Afrika (Batı Afrika)
 - Asya (Orta ve Kuzey Asya, Vietnam, Moğolistan, Pakistan, Japonya, Tayvan)
 - Pasifik adaları (Kiribati, Nauru)
 - Orta Doğu (bütün ülkeler)
 - Doğu Avrupa (Doğu Akdeniz bölgeleri, Türkiye)***
 - Güney Amerika (Amazon havzası)
 - Diğer (Grönland)
2. Damar içi ilaç bağımlıları
3. HCV veya HIV ile enfekte olanlar
4. HBV DNA düşük veya saptanamayacak düzeyde olanlarda açıklanamayan transaminaz yüksekliği
5. Geçmişte yoğun kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
6. Hemodiyaliz hastaları
7. Sağlık çalışanları

*HDV akut HBV ile koenfeksiyon veya KHB hastalarında süperenfeksiyon olmak üzere, iki farklı yolla KC'yi enfekte edebilir. Her iki tipinde de diğer viral hepatitlere kıyasla fulminan hepatit riski artar. Koenfeksiyon sırasında HDV, yetişkin hastaların %95'inde bağışıklık sistemi tarafından temizlenir. Ancak, bağışıklık sisteminin HDV'yi etkili bir şekilde ortadan kaldırma yeteneği sebebiyle fulminan hepatit ve KC yetmezliği gelişme riski daha yüksektir. KHB'li hastalarda HDV süperenfeksiyonu, akut hepatitten sorumludur, KC dekompansemanına kadar gidebilir. HDV süperenfeksiyonu, KHB hastalarının %80'inde kronik enfeksiyona yol açar. Kronik hepatit D hastalarında, KHB hastalarına göre siroz ve HCC geliştirme riski üç kat daha fazladır. HDV enfeksiyonu genellikle HBV replikasyonunda bir azalmaya yol açar. Bununla birlikte, HBV replike olduğunda, HBV DNA yükü, inflamatuvar aktivite ve KC hastalığının şiddeti ile ilişkilidir.³⁵

** HDV insidansını bildiren ülkelerin verilerine göre düzenlenmiştir ve epidemiyolojik çalışmaların çoğu 20 yıldan daha öncesine aittir. Birçok ülkenin verisinin olmadığı da akılda tutulmalıdır.

*** Ülkemizde yapılan çalışmalarda kronik HDV süperenfeksiyonu sıklığı %2.8 ve çocuklarda %1.76 olarak bildirilmiştir.^{36,37}

HDV ENFEKSİYONU TANISINDA KULLANILAN TESTLER^{3,9,34}



Biyopsi yapılan hastada KC dokusunda immüno-histokimyasal boyama ile HDAg'nin gösterilmesi veya serumda HDAg ve anti-HDV IgM incelemelerinin pozitif sonuçlanması durumlarında akut HDV enfeksiyonu (akut HBV + akut HDV koenfeksiyonu veya kronik HBV + akut HDV süperenfeksiyonu) tanısı konulabilir; ancak serumda HDAg'nin erken evrede ve kısa süreli pozitif olması ile birlikte hem HDAg, hem de anti-HDV IgM'nin yaygın kullanımlarının olmamasından ötürü HDV enfeksiyonu tanısı için öncelikle anti-HDV ve pozitif çıkması durumunda ise HDV RNA istenmesi yeterlidir.

HDV (DELTA AJANLI HBV) ENFEKSİYONU TANI KRİTERLERİ^{34,38-41}

| | Akut HBV Enfeksiyonu | Akut HBV + Akut HDV Koenfeksiyonu | Kronik HBV + Akut HDV Süperenfeksiyonu | Kronik HBV + Kronik HDV Enfeksiyonu |
|----------------|----------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Anti-HAV IgM | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif |
| HBsAg | Pozitif | Pozitif | Pozitif | Pozitif |
| HBV DNA | Pozitif | Pozitif ^z | Pozitif ^z | Pozitif ^z |
| Anti-HBc IgM | Pozitif | Pozitif | Negatif | Negatif |
| Anti-HBc Total | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif |
| Anti-HCV | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif |
| HCV RNA | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif |
| Anti-HDV Total | Negatif | Pozitif | Pozitif | Pozitif |
| Anti-HDV IgM | Negatif | Pozitif ^e | Pozitif ^y | Pozitif ^a |
| HDV RNA | Negatif | Pozitif | Pozitif | Pozitif |
| Serum HDAg | Negatif | Pozitif [*] | Pozitif [*] | Negatif |

^zHDV viremi sırasında, HBV replikasyonunun baskılanması sonucu HBV DNA düzeyi azalarak negatif bulunabilir.³⁹⁻⁴¹

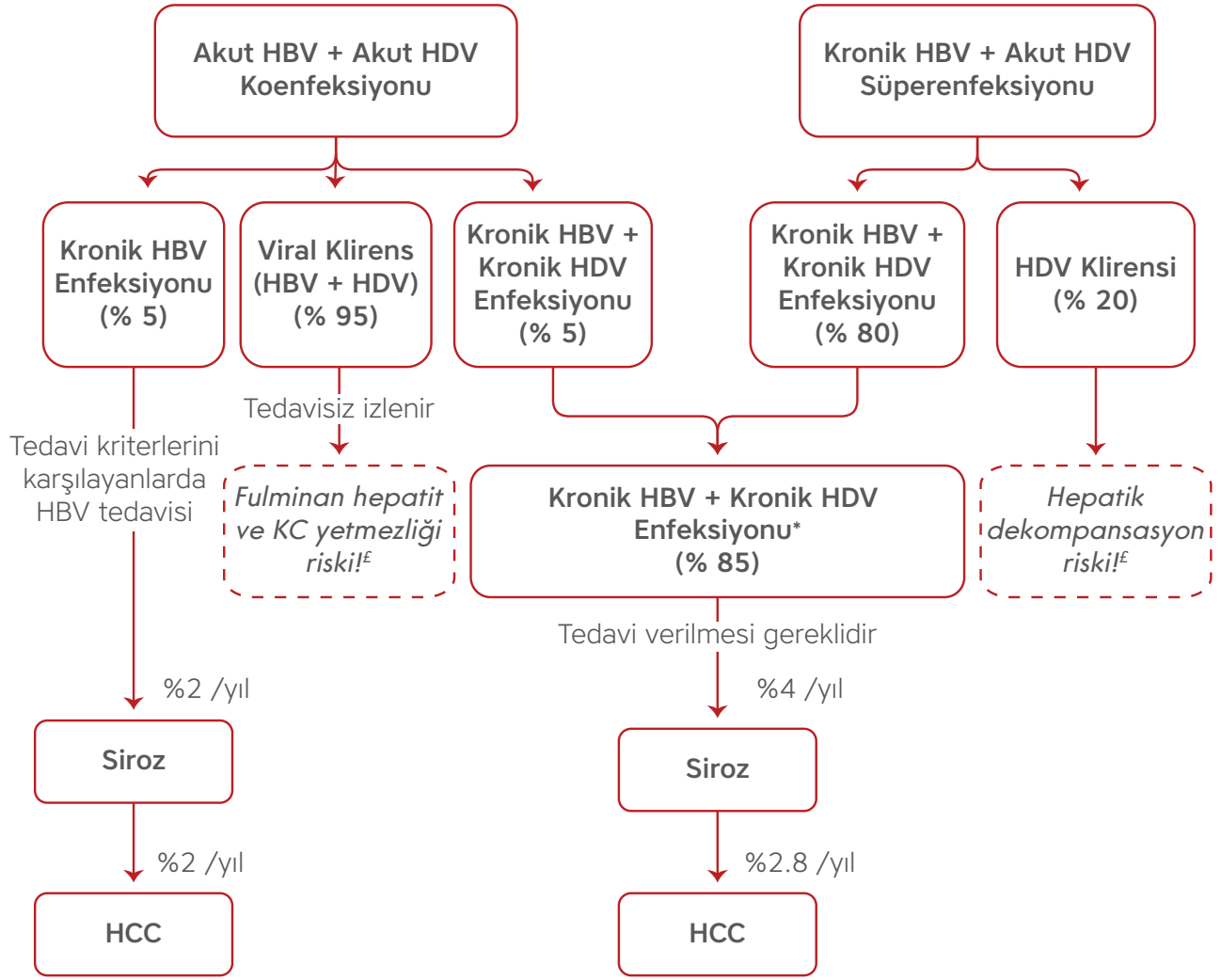
^eGeçici, tek belirteç olabilir.

^yHızla artan ve kalıcı titreler

^aDeğişken titreler, genellikle yüksek

^{*}Serum HDAg erken evrede ve kısa süreli pozitif olup, sıklıkla yakalanamaz.³⁸

HDV KOENFEKSİYONU VE SÜPERENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYİR VE TEDAVİ YAKLAŞIMI^{Δ3,9,35}

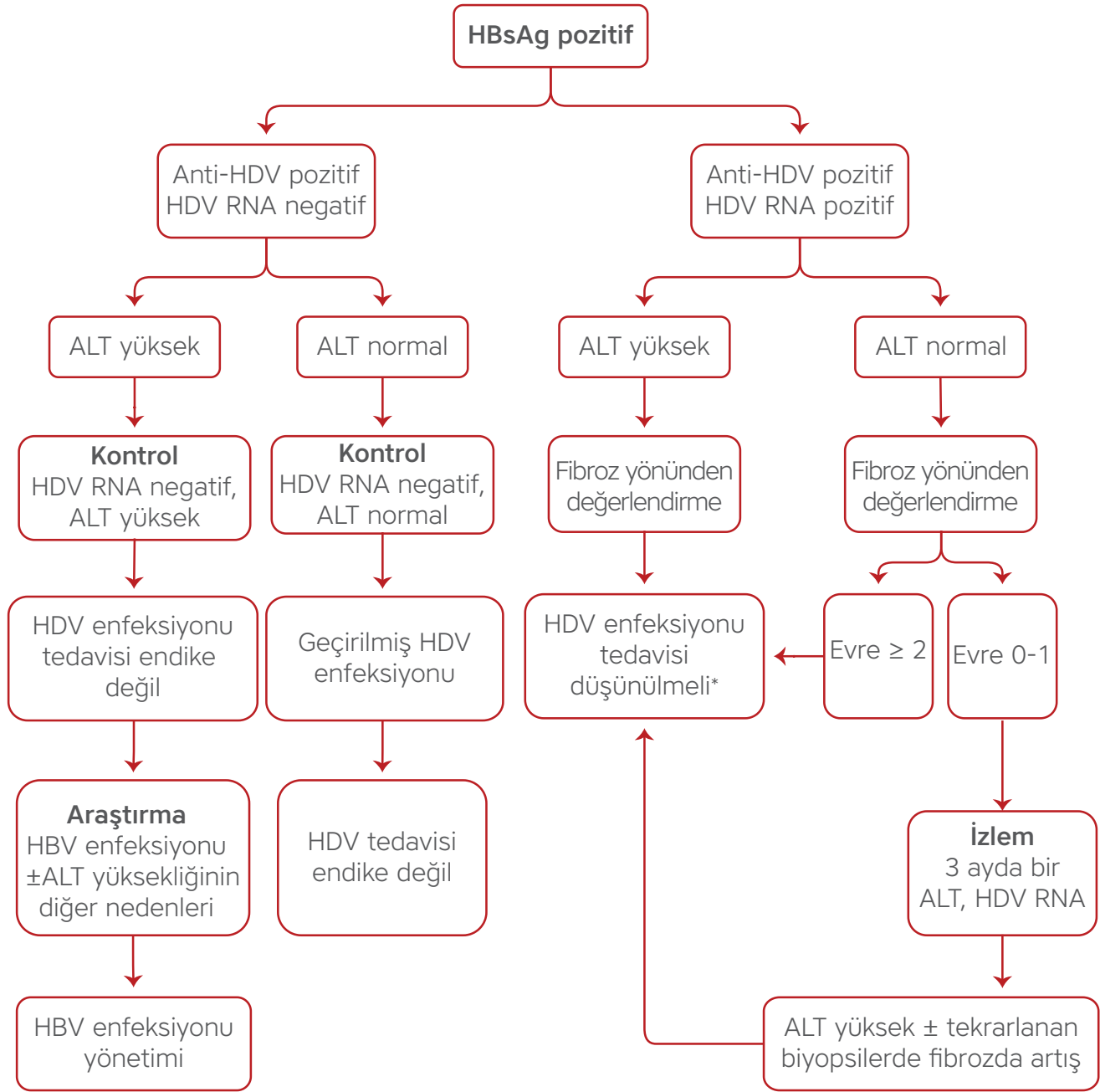


^ΔHBV enfeksiyonundan korunma önerileri HDV enfeksiyonu için de geçerlidir. HBV enfeksiyonuna karşı yapılan uygun bağışıklama HDV enfeksiyonundan korunmada da etkili olmaktadır. Ancak uygun immünoproflaksiye rağmen annenin HBeAg pozitif olması durumu ve/veya yüksek HBV DNA viral yükü ile ilişkili olarak bebeğe HBV enfeksiyonu bulaşması riski tamamen önlenemediği için HDV enfeksiyonunun bulaşması riskine karşı da dikkatli olunmalıdır.

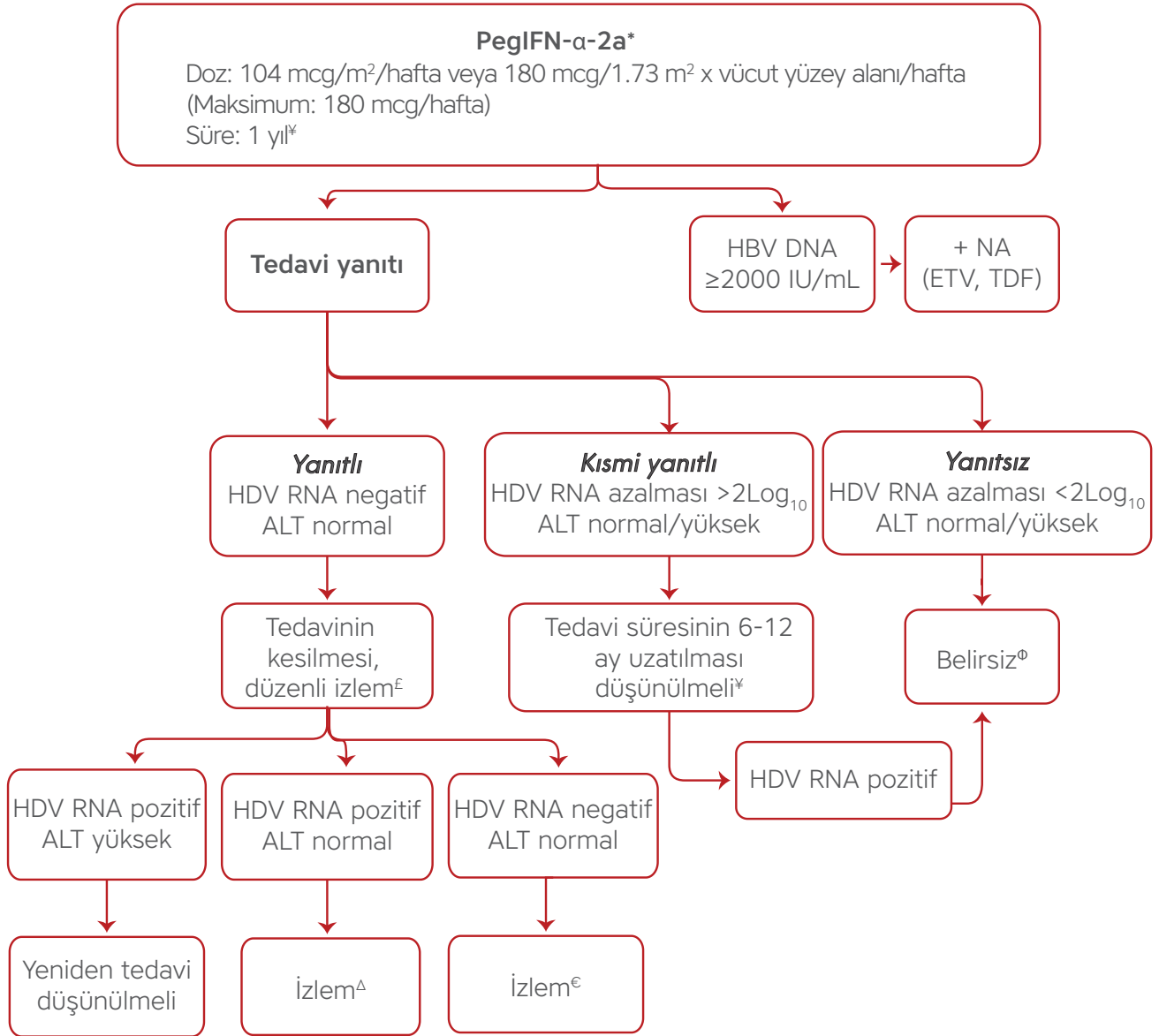
^f HBV ilişkili olduğu düşünülürse NA verilebilir. HDV ilişkili olduğu düşünülürse IFN tedavisi verilmez; kontrendikedir. Bu hastaların KC nakil merkezlerinde yoğun bakım koşullarında izlenmesi gereklidir.

*HBV veya HDV viral replikasyon düzeyleri açısından biri diğerine göre daha baskın (HDV RNA artmış, HBV DNA azalmış veya HDV RNA azalmış, HBV DNA artmış) olabileceği gibi her ikisi de benzer düzeylerde bulunabilir. Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde her iki virüsün replikasyon düzeylerinin bilinmesi önemlidir. HBV replikasyonu baskılanmış (HBV DNA negatif) veya azalmış (HBV DNA < 2000 IU/mL) olan hastalarda (sirozlu hastalar hariç) NA verilmesi HDV enfeksiyonu tedavisinde faydalı bulunmadığı için gereksizdir. HBV DNA ≥ 2000 IU/mL saptanan hastalarda ise HDV enfeksiyonu tedavisine (IFN-α/PegIFN-α) ilaveten NA (ETV, TDF) tedavisinin de eklenmesi gereklidir.

HDV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ KARARI^{34,42,43}



* Kronik HDV enfeksiyonu (kronik HBV + kronik HDV enfeksiyonu) olan hastalarda HDV enfeksiyonuna yönelik tedavi verilir. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi endikasyonu da varsa her iki enfeksiyona yönelik tedavi düzenlenmelidir. Biyopsi yapılan hastada KC dokusunda immüno-histokimyasal boyama ile HDAg'nin gösterilmesi veya serumda HDAg ve anti-HDV IgM incelemelerinin pozitif sonuçlanması durumlarında akut HDV enfeksiyonu (akut HBV + akut HDV koenfeksiyonu veya kronik HBV + akut HDV süperenfeksiyonu) tanısı konulabilir; ancak HDAg'nin erken evrede ve kısa süreli pozitif olması ile birlikte hem HDAg, hem de anti-HDV IgM'nin yaygın kullanımlarının olmamasından ötürü akut HDV enfeksiyonu tanısının her zaman doğru bir şekilde konulabilmesi zordur.⁹

KRONİK HBV + KRONİK HDV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ^{3,42-44}

*HDV enfeksiyonunun tedavisinde FDA tarafından onaylanmış herhangi bir ilaç henüz bulunmamaktadır.

¶Delta ajanlı kronik hepatit B tanısı konmuş anti-HDV pozitif hastalarda pegile interferonlar, kronik hepatit B'deki kullanım süresi ve dozunda kullanılabilir. Kronik hepatit B tedavisi için çocuklarda pegile interferon tedavi süresi 24 haftadır. Bu grup hastalarda 24 haftalık tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra tedavi başlanabilmesi için gerekli koşulları yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir pegile interferon tedavisi daha verilebilir.¹⁹ Bu nedenle HDV enfeksiyonu tedavisi için TİTCK'ya endikasyon dışı onay başvurusu yapılabilir.

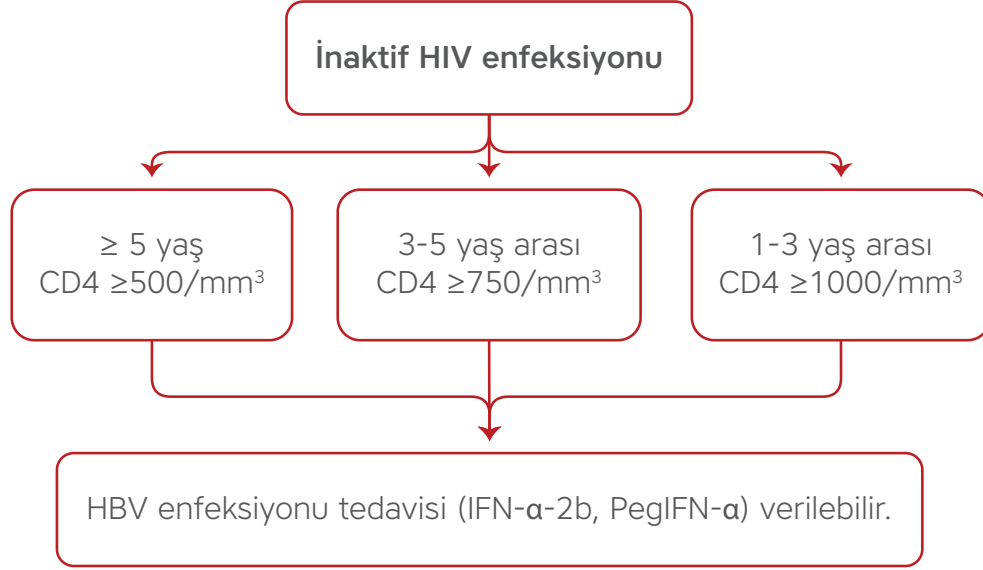
£6 ay boyunca 2 ayda bir ALT, HDV RNA kontrolü gereklidir.

Δ3 ayda bir ALT, HDV RNA kontrolü gereklidir. ALT yükselmesi durumunda yeniden tedavi başlanması düşünülmelidir.

€3-6 ayda bir ALT, HDV RNA ve 6 ayda bir HBsAg kontrolü gereklidir.

®Bu durumdaki erişkin hastalar için klinik çalışmalara katılmaları tavsiyesi olmakla birlikte, çocuk hastalar için önerilmiş herhangi bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır.

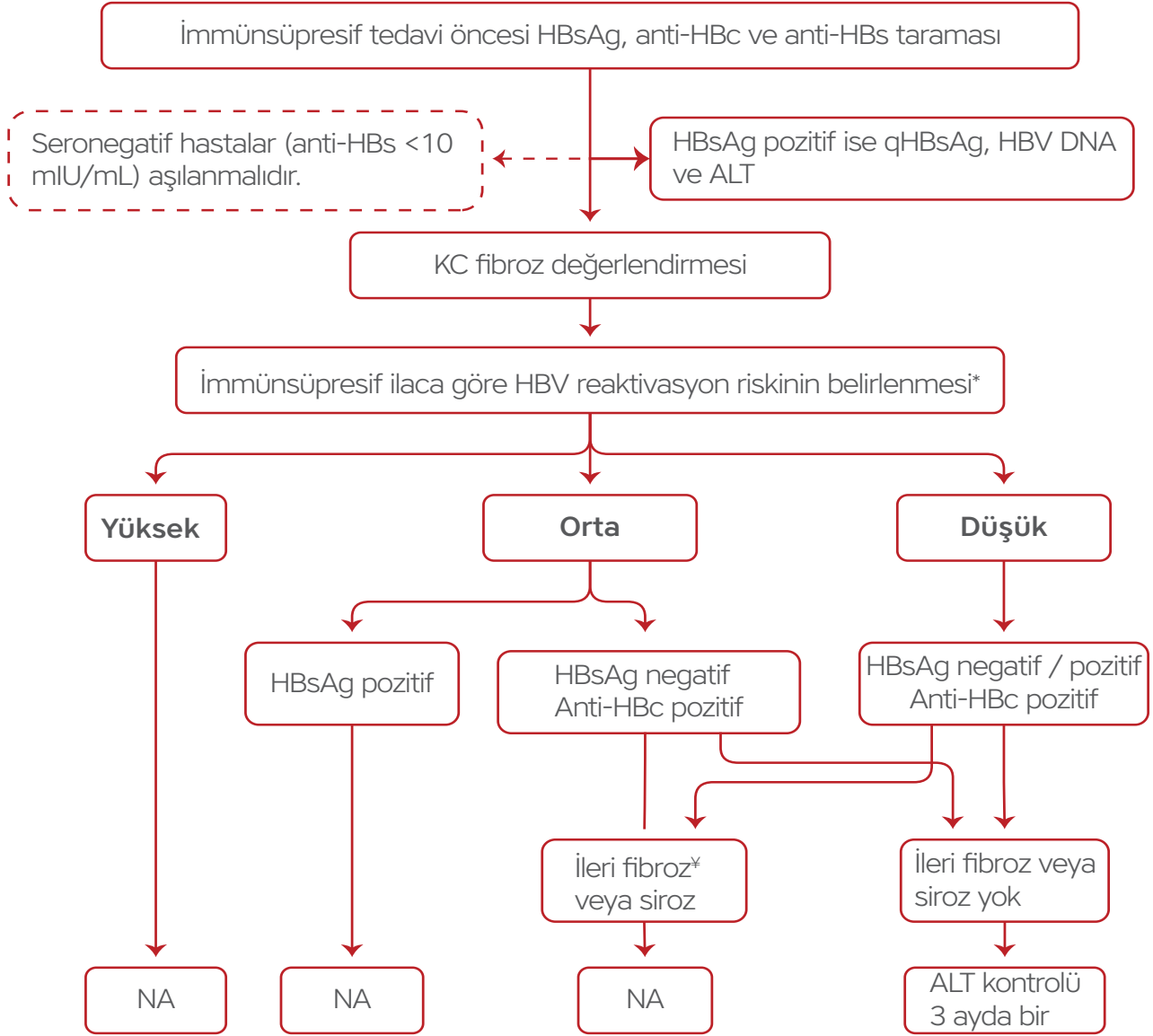
HBV VE HIV KOENFEKSİYONU¹³



Aktif HIV enfeksiyonu¹

- HIV/HBV koenfekte hastalarda, fibroz progresyonu, siroz ve HCC riskindeki artıştan dolayı CD4 hücre sayısından bağımsız olarak ART'nin başlanması önerilmektedir.
- HIV/HBV koenfeksiyonu olanlar, HIV ve HBV'ye karşı antiviral aktiviteye sahip TDF veya TAF içeren ART almalıdır. Ancak, HIV/HBV koenfekte hastalarda TAF kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. ETV'nin, HIV'e karşı güçlü bir etkinliği yoktur.
- HIV/HBV koenfeksiyonu olan kişilerde, HBV reaktivasyon hepatitini takiben ciddi hepatit alevlenmeleri ve dekompanseasyon riski nedeniyle TDF veya TAF içeren ART kesilmemelidir.
- ART sırasında ilaç toksisitesi (kemik yoğunluğu, böbrek ve KC) yakından izlenmelidir.
- KC sirozu ve düşük CD4 sayımı olan kişiler ART'ye başladıktan sonraki ilk aylarda, immün rekonstitüsyon sendromu ve ardından KC enzimlerinin alevlenmesine bağlı
- KC dekompanseasyonu açısından yakından izlenmelidir.
- TDF veya TAF (veya ETV) monoterapisi HIV direnci mutasyonlarına neden olabileceğinden, bu ilaçlar HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmadan önce tüm HBsAg pozitif hastalar HIV açısından taranmalıdır.

İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ PLANLANAN HASTADA HBV REAKTİVASYON RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ⁴⁵



*"İmmünsüpresif ilaçların HBV reaktivasyonu açısından risk düzeyleri" başlıklı bölüme bakınız.

HBsAg pozitif olanlarda, tedavi başlamadan önce ileri fibroz veya siroz yoksa ve HBV DNA düzeyi < 2.000 IU/mL ise **VE** HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif ise, immünsüpresif tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra NA tedavisinin sonlandırılması yönünden değerlendirme yapılabilir. Rituksimab için bu süre en az 18 ay olmalı ve bu sürenin sonunda profilaksinin kesilmesinin ardından da en az 12 ay boyunca reaktivasyon yönünden izlenmelidir.¹

* ≥F3 veya Ishak fibroz evresi ≥4.

İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLARIN HBV REAKTİVASYONU AÇISINDAN RİSK DÜZEYLERİ* 15,45,46

| HBV serolojisi | | |
|------------------------------|---|--|
| Risk Düzeyi | HBsAg pozitif | HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif |
| Yüksek Risk (>%10) | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20 monoklonal antikorları: Rituksimab • Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog) • Kortikosteroid (yüksek doz): Prednizon ≥ 4 hafta, ≥ 20 mg/gün • Anti-CD52 ajan: Alemtuzumab • Yüksek potensli TNF-α inhibitörleri: Adalimumab, infliksimab, golimumab sertolizumab • Antrasiklinler: Doksorubisin, daunorubisin • HBV/HCV koenfeksiyonu için direkt etkili antiviral ilaçlar (qHBsAg ≥ 10 IU/mL, siroz/siroz değil) | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20 monoklonal antikorları: Rituksimab • Allojenik hematopoetik kök hücre nakli |
| Orta Risk (%1–10) | <ul style="list-style-type: none"> • Sitotoksik sistemik kemoterapi ilaçları (antrasiklinler hariç) • Düşük potensli TNF-α inhibitörleri: Etanersept • Kortikosteroid (orta düzeyde doz): Prednizon ≥ 4 hafta, 10–20 mg/gün • Sitokin temelli ilaçlar: Abatasept, ustekinumab, sekukinumab, tofasitinib, barisitininib • İmmünofilin inhibitörleri: Siklosporin • mTOR inhibitörleri: Everolimus, temsirolimus • Tirozin kinaz inhibitörleri: İmatinib, nilotinib, dasatinib • İmmün checkpoint inhibitörleri: Nivolumab, pembrolizumab | <ul style="list-style-type: none"> • Sitotoksik sistemik kemoterapi ilaçları (antrasiklinler hariç) • Antrasiklinler: Doksorubisin, daunorubisin • Kortikosteroid (yüksek doz): Prednizon ≥ 4 hafta, ≥ 20 mg/gün • Sitokin temelli ilaçlar: Abatasept, ustekinumab, sekukinumab, tofasitinib, barisitininib • İmmünofilin inhibitörleri: Siklosporin • mTOR inhibitörleri: Everolimus, temsirolimus • Tirozin kinaz inhibitörleri: İmatinib, nilotinib, dasatinib • Yüksek potensli TNF-α inhibitörleri: Adalimumab, infliksimab golimumab, sertolizumab, • Otolog hematopoetik kök hücre nakli |
| Düşük Risk (<1%)v | <ul style="list-style-type: none"> • Antimetabolitler: Azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid, hidroksiklorokin, hidroksiüre • İmmünomodülatör ilaçlar: Talidomid • Kortikosteroid (düşük doz): Prednizon < 10 mg/gün • qHBsAg < 10 IU/mL sirotik olmayan hastalarda HBV/HCV koenfeksiyonu için direkt etkili antiviral ilaçlar • Eklem içi steroid enjeksiyonları (çok düşük risk) | <ul style="list-style-type: none"> • Antimetabolitler: Azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid, hidroksiklorokin, hidroksiüre • İmmünomodülatör ilaçlar: Talidomid • Orta doz (prednizon 10–20 mg/gün) veya düşük doz prednizon < 10 mg/gün kortikosteroidler • Düşük potensli TNF-α inhibitörleri: Etanersept |

* Çocuk yaş grubunda kullanılabilen ilaçlardır.

İMMÜNSÜPRESİF/SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ VEYA MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİSİ UYGULANMAKTA OLAN HASTALARDA PROFLAKTİK TEDAVİ SUT KRİTERLERİ¹⁹

- HBsAg pozitif
- HBsAg negatif, HBV DNA pozitif ve/veya anti-HBc pozitif

ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve KC biyopsisi koşulu aranmaz.

İmmünsüpresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilmelidir.

Proflaktik antiviral tedavinin tercihen sitotoksik veya immünsüpresif tedaviden 7 gün önce başlanması önerilir.³ En geç immünsüpresif tedavi ile birlikte başlanmalıdır.⁴⁷

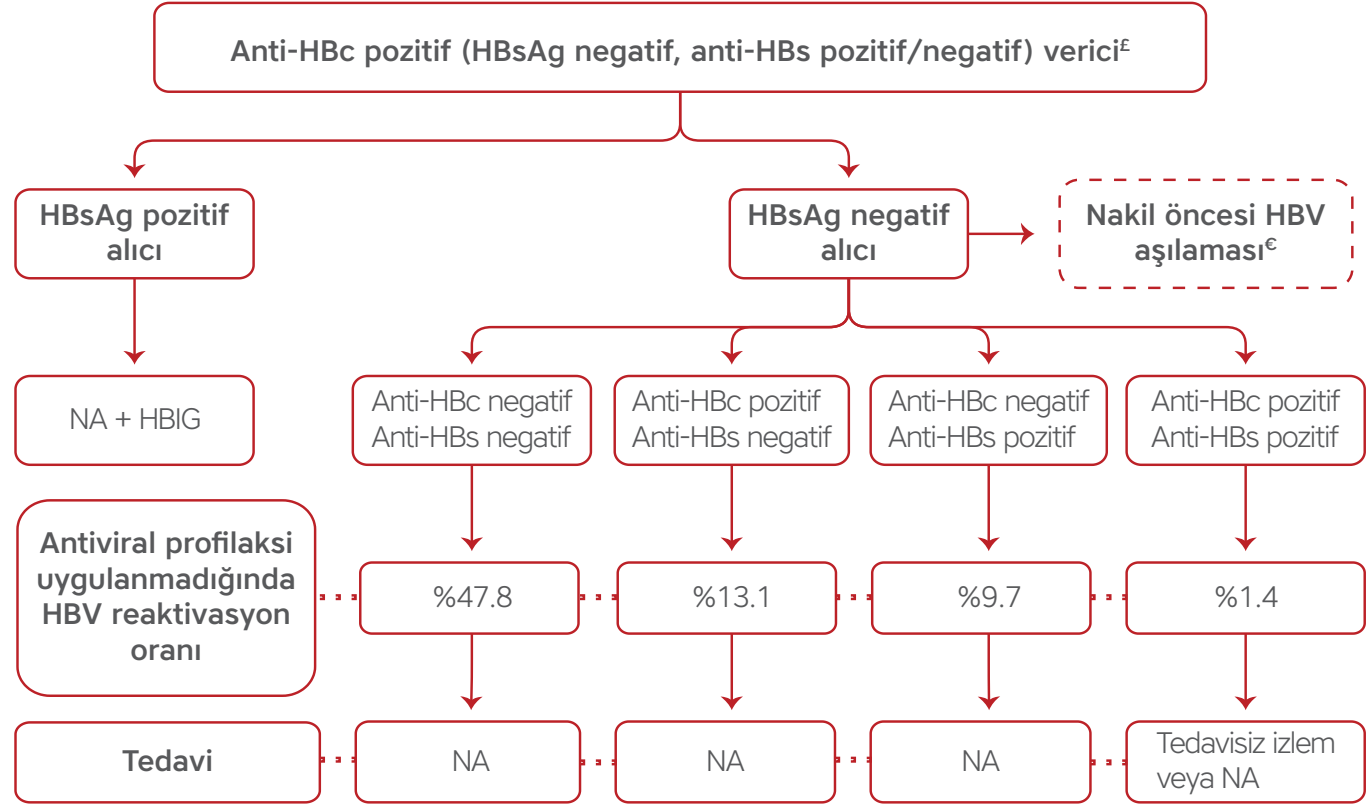
Çocuğun yaşı başlamak için uygun ise genetik direnç bariyeri yüksek bir NA (ETV veya TDF) tercih edilmelidir.

LAM, düşük viral yükü olan veya kısa süreli immünsüpresyon gerektiren çocuklar için yeterli olabilir.

Diğer tedavisi süresince ve bu tedavisi kesildikten sonraki en fazla 12 ay boyunca kullanılabilir.* Bu süre, devam eden immünsüpresif tedavinin tipi veya süresine göre değişebilir.

* Rituksimab için bu sürenin en az 18 ay olması gerektiği bildirildiğinden, rituksimab kullanan hastalarda 12 aydan sonra da NA proflaksisine devam edilebilmesi için TITCK'ya endikasyon dışı onay başvurusu yapılması önerilir.

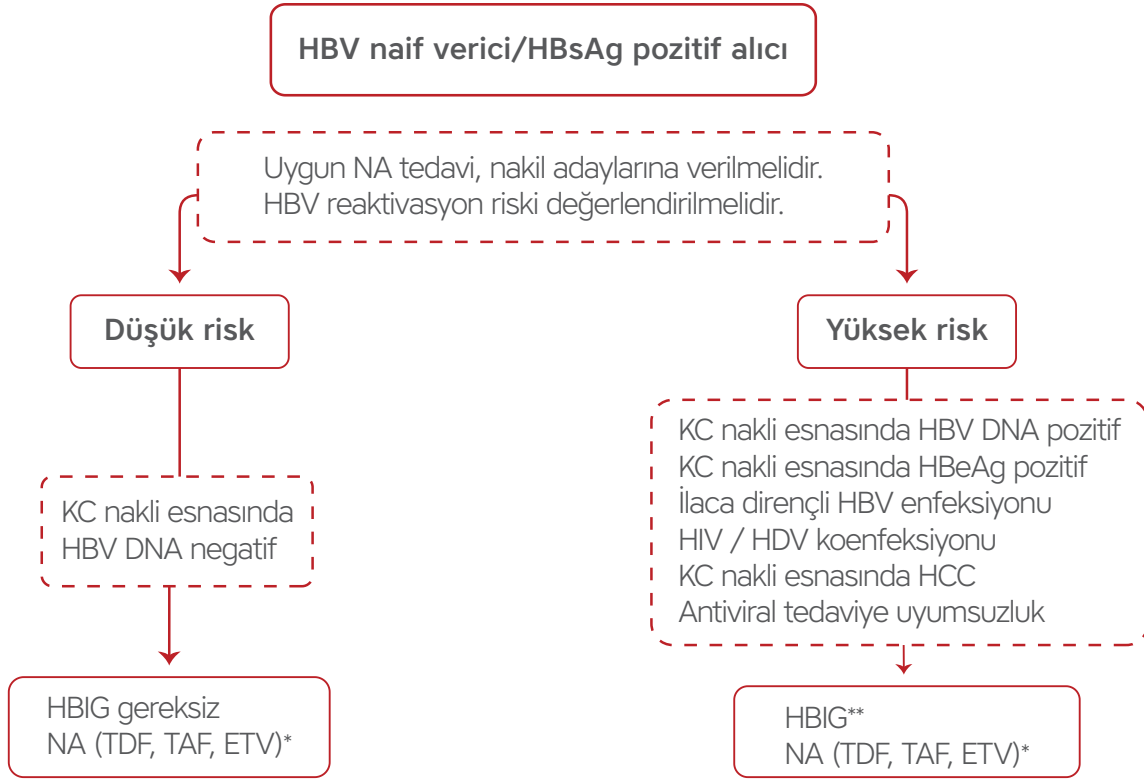
HBV ENFEKSİYONU VE KARACİĞER NAKLİ^{15,50}



[€]Anti-HBs <10 mIU/mL olan alıcılara aşılama sonrası yeterli antikor düzeyi (<10 mIU/mL) oluşmaması durumunda ikinci bir tam seri aşılama uygulanmalıdır.

[£]Nakil sonrası uzun yaşam beklentisi nedeni ile çocuk hastalarda **HBc-pozitif** KC greftleri **tercih edilmemelidir**. Sadece acil durumlarda, her hastaya özel fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra aile onamı alınarak KC nakline gidilmelidir. KC naklinden 2-4 hafta sonra HBV DNA, ilk 1 yıl boyunca 3 ve daha sonra 6 ayda bir olmak üzere HBsAg ve HBV DNA, sonrasında ömür boyu yılda bir anti-HBc ve anti-HBs kontrolü yapılmalıdır.

HBV'ye bağlı KC hastalığından dolayı KC nakli yapılan hastalar veya anti-HBc pozitif kişiden KC alan hastalara; biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi ya da HBV DNA bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilebilir.¹⁹

HBV ENFEKSİYONU VE KARACİĞER NAKLİ^{15,50}

*KHB'li KC nakli olan hastalarda ömür boyu NA kullanılmalıdır. Genetik direnç bariyeri yüksek NA ilaçlar tercih edilmelidir.

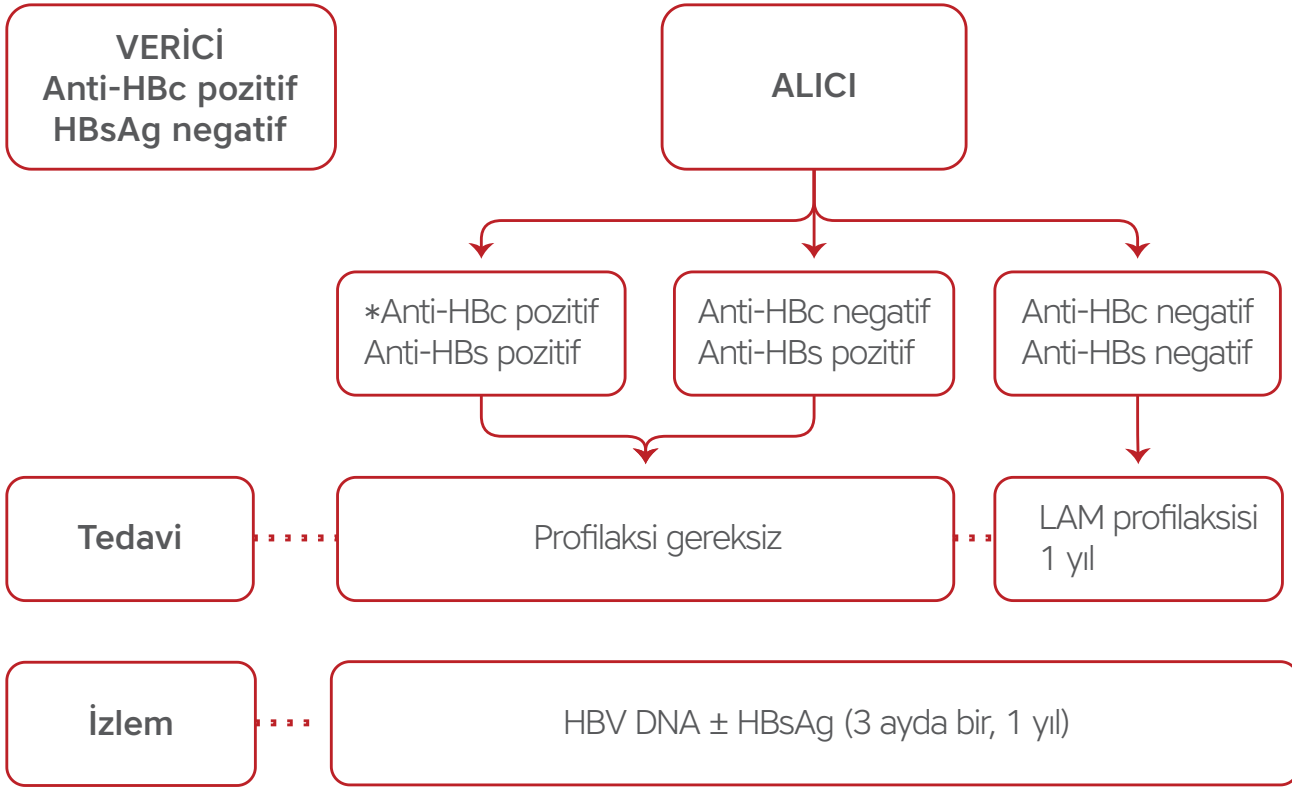
**Anhepatik fazda 10.000 IU IV; daha sonra 600-1000 IU/gün IV/IM dozunda; ilk hafta her gün; sonraki 3 hafta, haftada 1; sonraki ilk yıl her ay. Birinci yılın sonunda HBIG profilaksisi kesilebilir. İlk 1 yıl anti-HBs düzeyi >100 mIU/mL olmalıdır.

Düşük risk grubu hastalarda KC naklinden 1 yıl, yüksek risk grubu hastalardan KC nakli öncesi HCC olanlarda KC naklinden 10 yıl, diğer yüksek risk grubu hastalarda KC naklinden 5 yıl sonra HBIG tedavisi sonlandırılır. Delta virüs veya HIV ile koenfekte olan hastalarda ise KC naklinden sonra ömür boyu HBIG tedavisi devam eder. KC naklinin anhepatik fazında; yüksek risk grubu hastalarda 10.000 IU, düşük risk grubu hastalarda 5.000 IU HBIG kullanılması halinde bedelleri kurumca karşılanır.

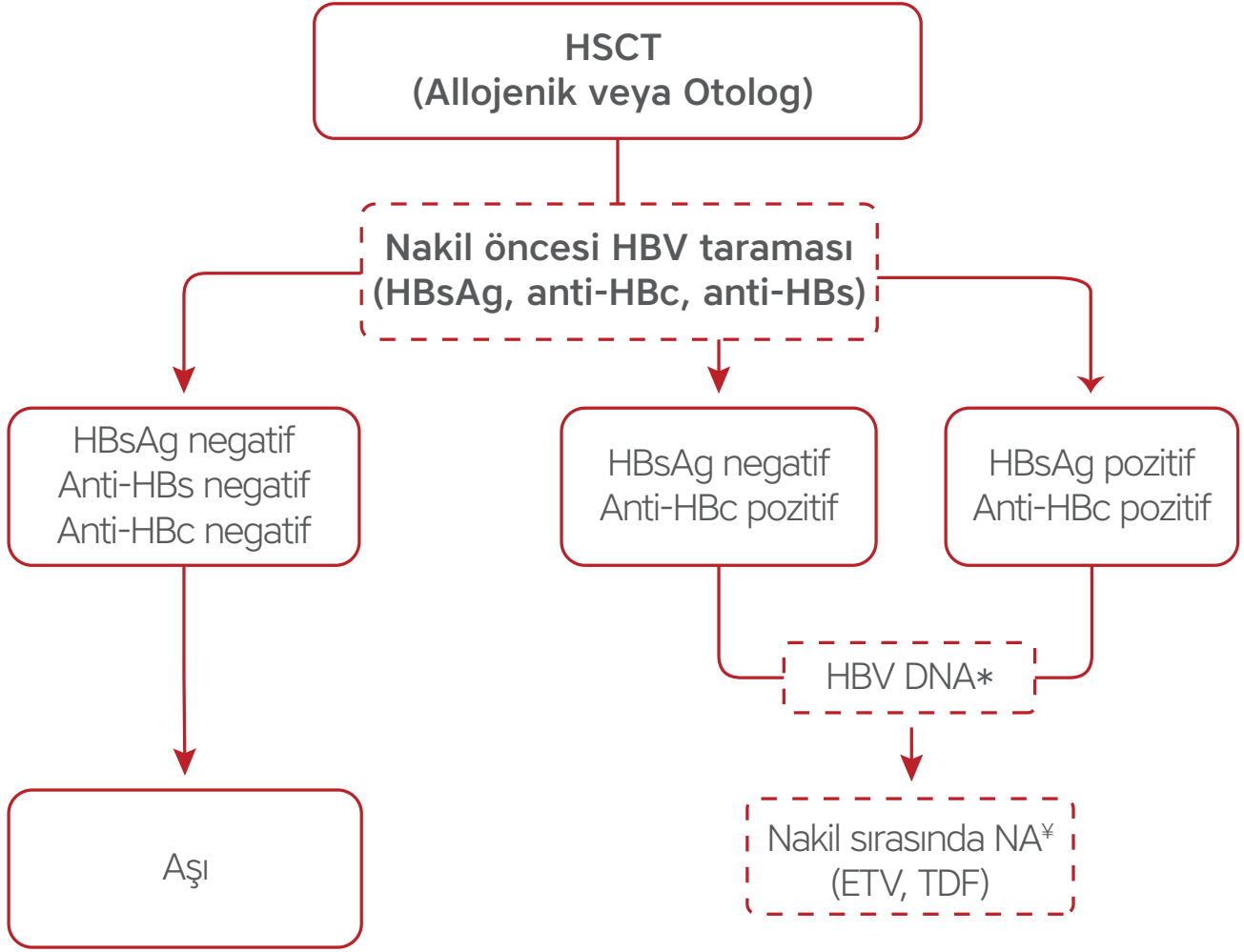
Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalara KC naklinden sonra;

- 1) 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Nakilden 7 gün sonra HBsAg ve anti-HBs düzeyine bakılır. HBsAg negatif olması durumunda ve/veya anti-HBs düzeyi >100 IU/L ise aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisi uygulamasına geçilir.
- 2) Nakilden 7 gün sonra HBsAg pozitif olması durumunda ve/veya anti-HBs düzeyi <100 IU/L ise 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Nakilden 14 gün sonra anti-HBs düzeyine tekrar bakılır. Anti-HBs düzeyi >100 IU/L ise aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisine geçilir.
- 3) Nakilden 14 gün sonra anti-HBs düzeyinin <100 IU/L olması halinde 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Bu sürenin de sonunda anti-HBs düzeyinden bağımsız olarak aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisine geçilir. HBIG idame tedavileri için düzenlenen her reçetede HBsAg veya HBV DNA sonuçları yer almalıdır. HBsAg veya HBV DNA sonucunun pozitif olması durumunda HBIG tedavisi sonlandırılır.¹⁹

HBV ENFEKSİYONU VE SOLİD ORGAN NAKLİ⁵¹



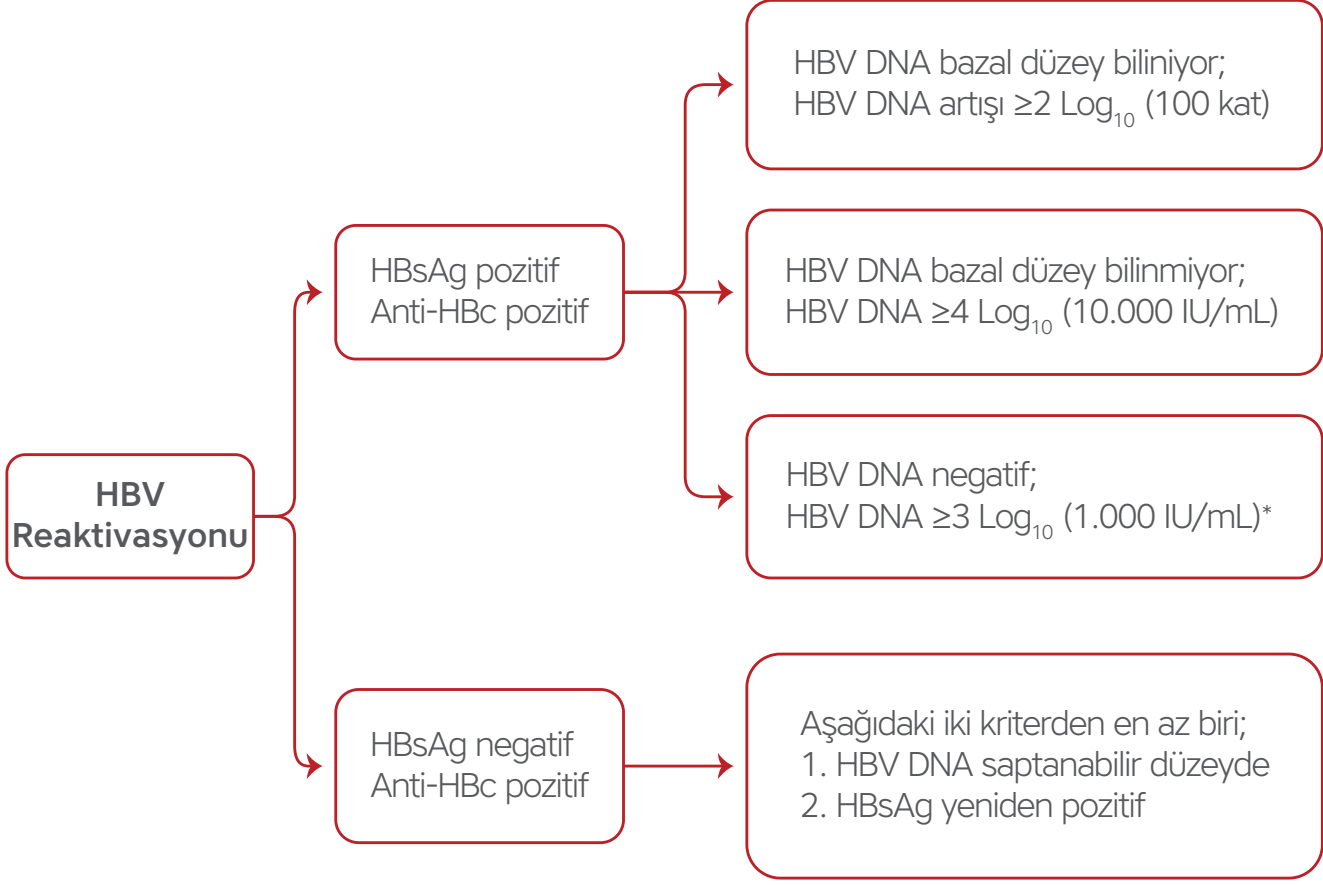
*HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar, nakil sonrasında reaktivasyon yönünden izlenmeli; gerekirse yaşına uygun NA (TDF, ETV) başlanmalıdır. Nakil yapılan solid organ böbrek ise potansiyel nefrotoksisite riskinden kaçınmak amacıyla TDF yerine ETV (direnc yoksa) tercih edilmelidir.^{1,15} TDF (çocuk yaş grubunda TAF kullanımı konusunda bilgiler henüz yeterli düzeyde olmadığından) böbrek nakli olan çocuklarda sadece NA direnci durumunda ve çok dikkatli bir şekilde kullanılabilir.¹

HBV ENFEKSİYONU VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI^{15,48}

* HBV DNA sonucu yaklaşımı değiştirmemekle birlikte, hastada gelişebilecek reaktivasyonun izleminde değerli olabilir.

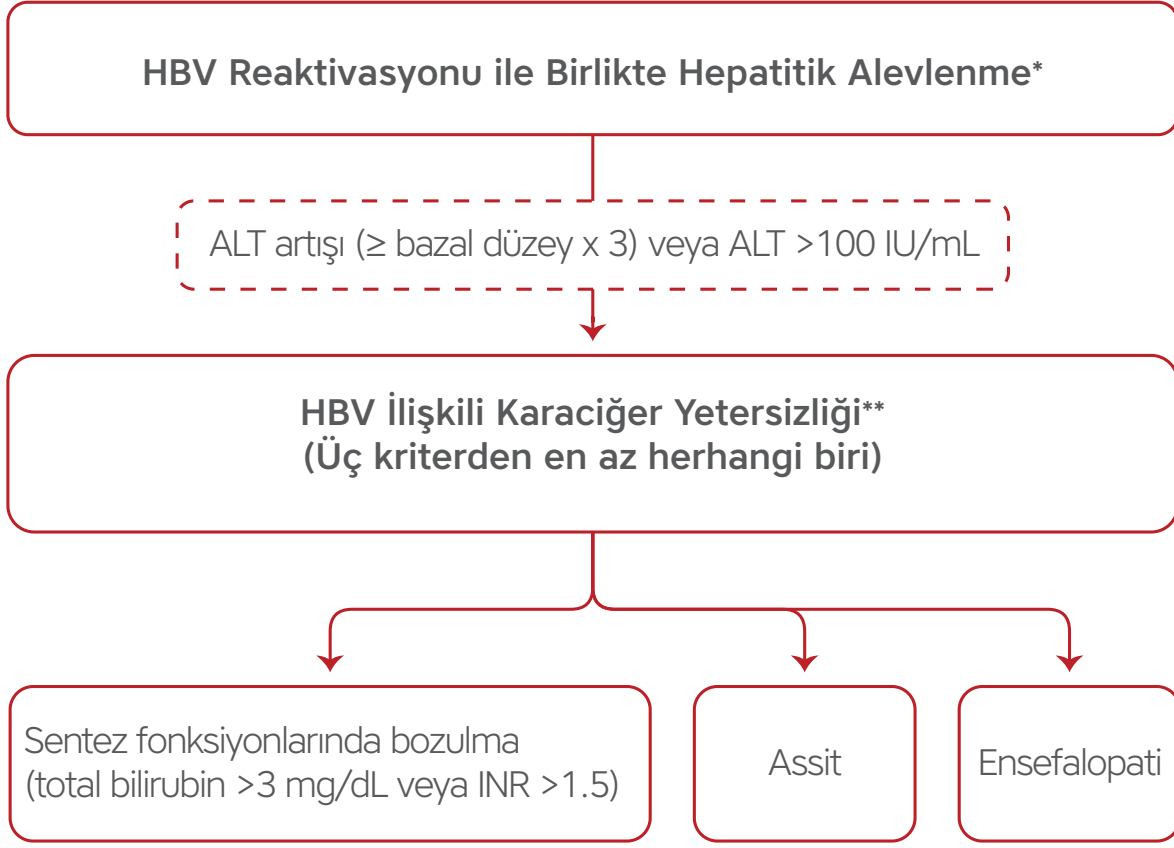
‡ Profilaktik NA tedavisi nakilden sonra en az 12 ay sürdürülmelidir. Ancak bu süre, devam eden immünsüpresif ilaç ve süresine göre değişebilir.

HBV REAKTİVASYONU TANI KRİTERLERİ^{3,48}



HBV ilişkili akut hepatitik alevlenme = HBV reaktivasyonu + ALT ≥ 3 x bazal düzey veya >100 IU/L

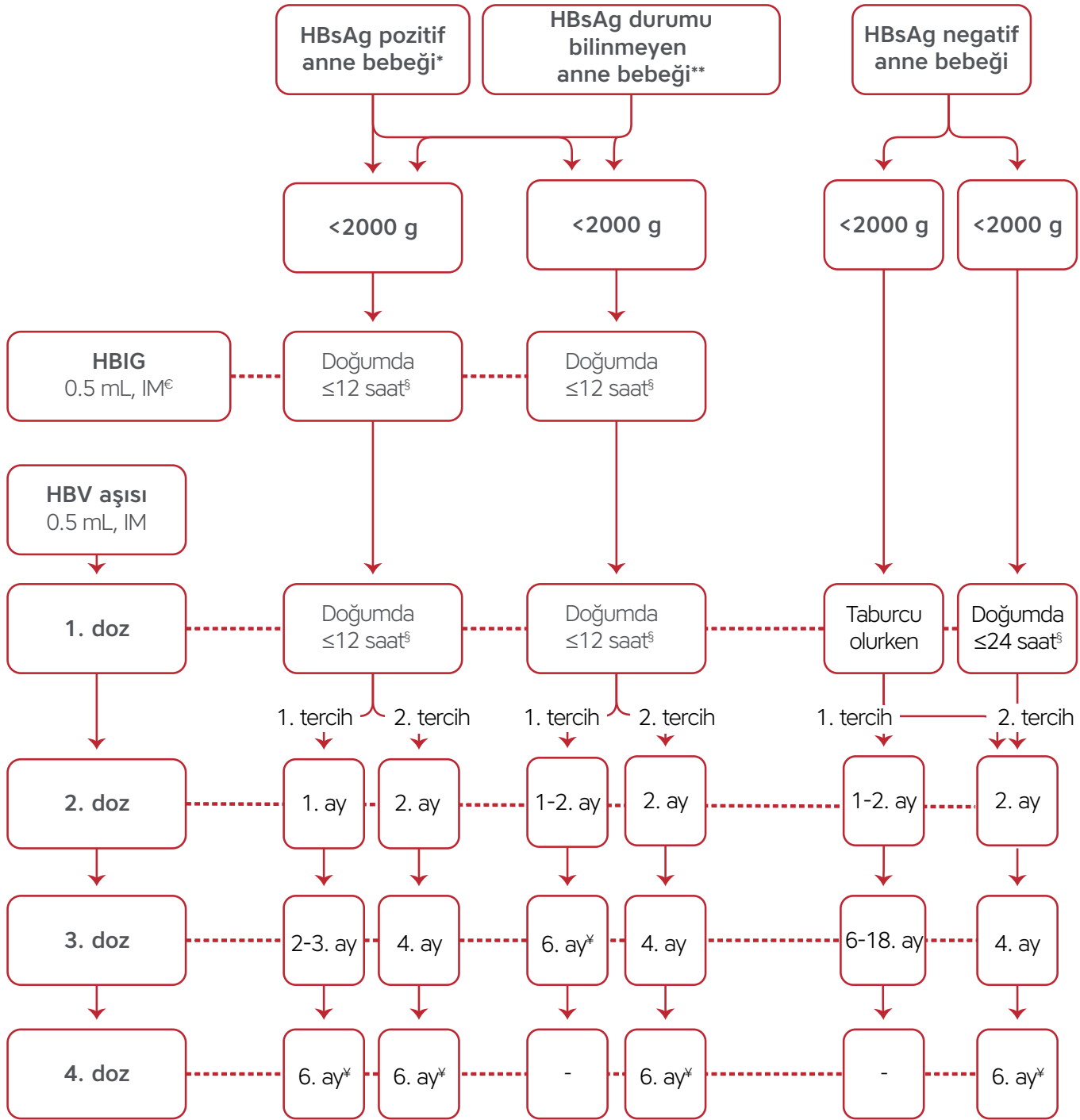
*HBV DNA >100 IU/mL.⁴⁵

**HBV REAKTİVASYONU İLE BİRLİKTE HEPATİTİK ALEVLENME VE
HBV İLİŞKİLİ KARACİĞER YETERSİZLİĞİ TANI KRİTERLERİ³**

*Akut hepatitik alevlenme sırasında HBV DNA düzeyi azalan (iyi alevlenme) non-sirotik hastalar HBeAg serokonversiyonu gelişebileceğinden NA tedavisi başlanması kararını vermeden önce 3-6 ay boyunca yakın takiple izlenebilir. Ancak akut hepatitik alevlenme sırasında yükselen ve yüksek HBV DNA düzeyi olan (kötü alevlenme) hastalarda hepatik dekompanseasyon gelişebileceği için acil NA tedavisi başlanması gerekir. Sirotik hastalarda ise akut hepatitik alevlenme her zaman acil tedavi gerektirir. Şiddetli alevlenmeler (dekompanseasyon, köprüleşme nekrozu, AFP >100 ng/mL) siroza ilerlemeye eğilimli olduğundan alevlenmenin önlenmesi için zamanında tedavi, alevlenmeyi tedavi etmeye tercih edilmelidir. Bu nedenle immünsüpresan veya kemoterapi alacak hastalarda tarama, izleme ve profilaktik antiviral tedavi zorunludur.^{1,3,6,12,49}

**HBV ilişkili KC yetersizliği gelişen hastaların KC nakil merkezlerinde yoğun bakım koşullarında izlenmesi gereklidir.

KORUNMA¹² Yenidoğan Dönemi



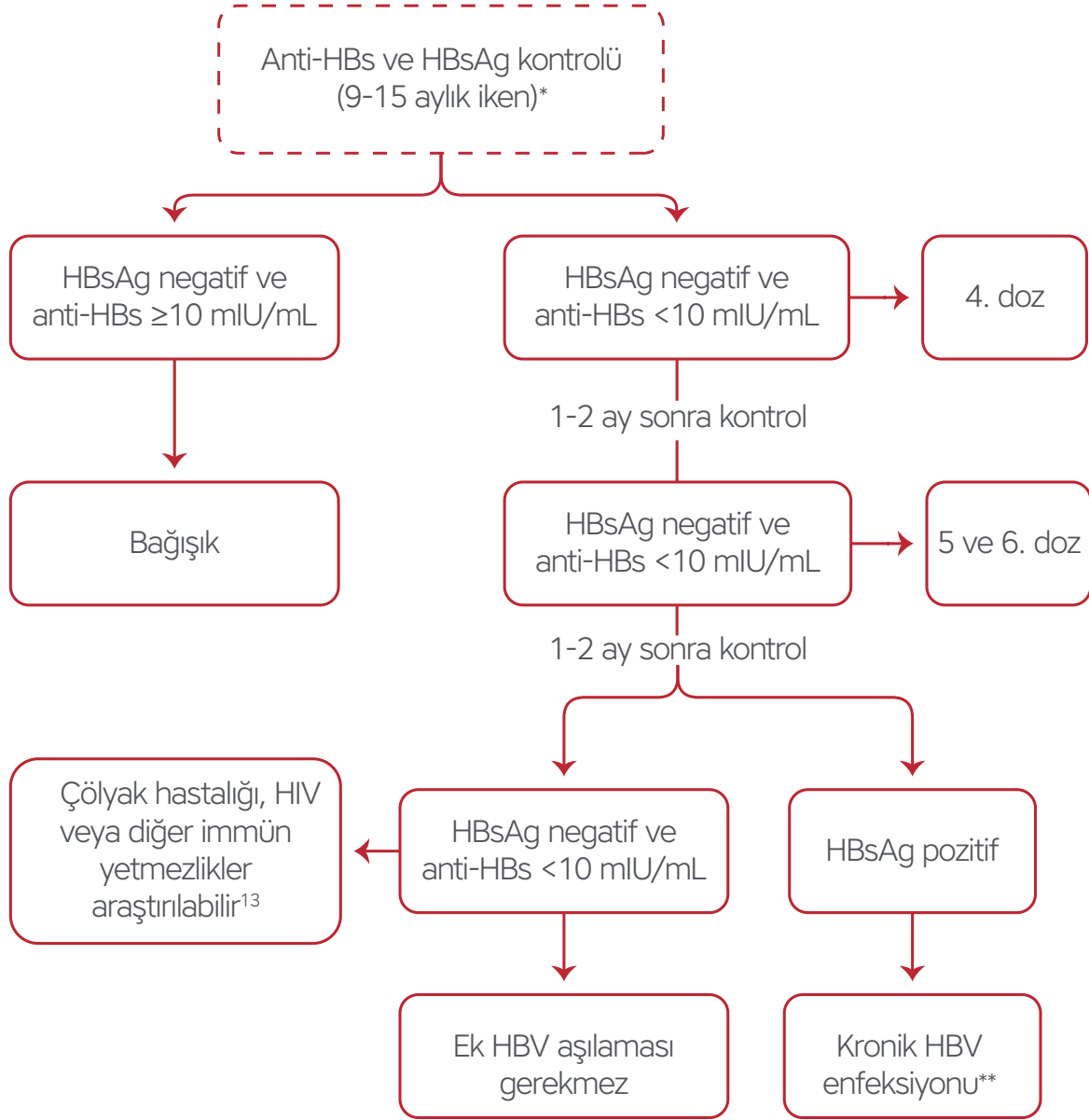
*HBV tedavisi endikasyonu olmayan HBsAg pozitif gebelerde 24-28. gestasyonel haftalarda HBV DNA ve mümkünse qHBsAg düzeyi bakılmalıdır. Eğer HBV DNA >200.000 IU/mL veya qHBsAg >4 Log₁₀ IU/mL ise 24-28. haftalarda TDF başlanmalı ve doğum sonu 12. haftaya kadar devam edilmelidir. TDF tedavisi altında emzirme kontrendike değildir.¹

**Doğum için başvuran anneden ivedilikle HBsAg istenmelidir.

€ Aşıdan farklı bir anatomik bölgeye uygulanmalıdır.

§ 25 saat-7 gün arasındaki uygulamaların etkinliği hakkında bilgiler sınırlı düzeyde; 7 günü geçmemelidir.

*Son aşı dozu 24 hafta (164 gün) öncesi uygulanmamalı; karma aşı (difteri ve tetanoz toksoidleri, aselüler boğmaca, inaktif poliovirüs ve hepatit B aşılarını içeren kombine aşı) olarak uygulanmaktadır.

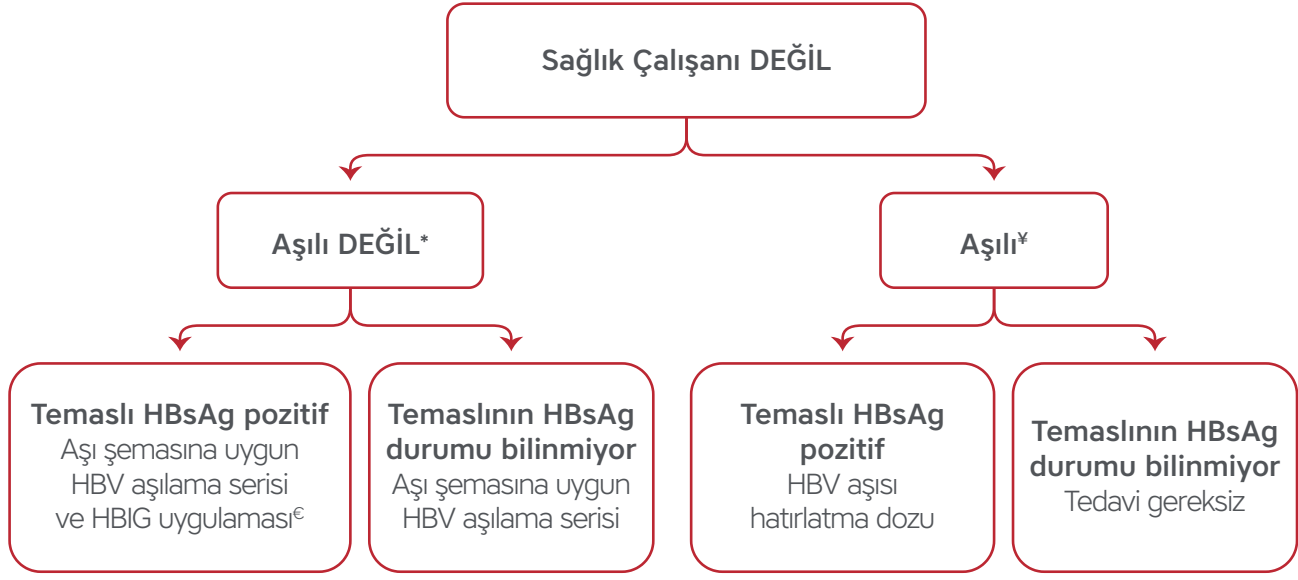
KORUNMA^{13,52}HBsAg Pozitif veya Negatif Anne Bebeklerinde Uygun Bağışıklama Sonrası Kontrol
(Doğum tartısı ≥ 2000 g veya < 2000 g)

*HBIG uygulananlarda pasif anti-HBs transferi sonucu anti-HBs en az 4-6 ay boyunca pozitif saptanabilir. Yalancı anti-HBs pozitiflik olasılığını en az düzeye indirmek ve geç başlangıçlı HBV enfeksiyonlarını saptama olasılığını en üst düzeye yükseltmek için test 9 aydan önce yapılmamalıdır.^{3,52}

**İlk 12-24 saat içinde aşı ve HBIG uygulanmasına rağmen HBeAg pozitif anne bebeklerinde %10, HBeAg negatif anne bebeklerinde ise % 2 oranlarında olmak üzere HBV enfeksiyonu bulaşabilmektedir.¹³

KORUNMA⁵²

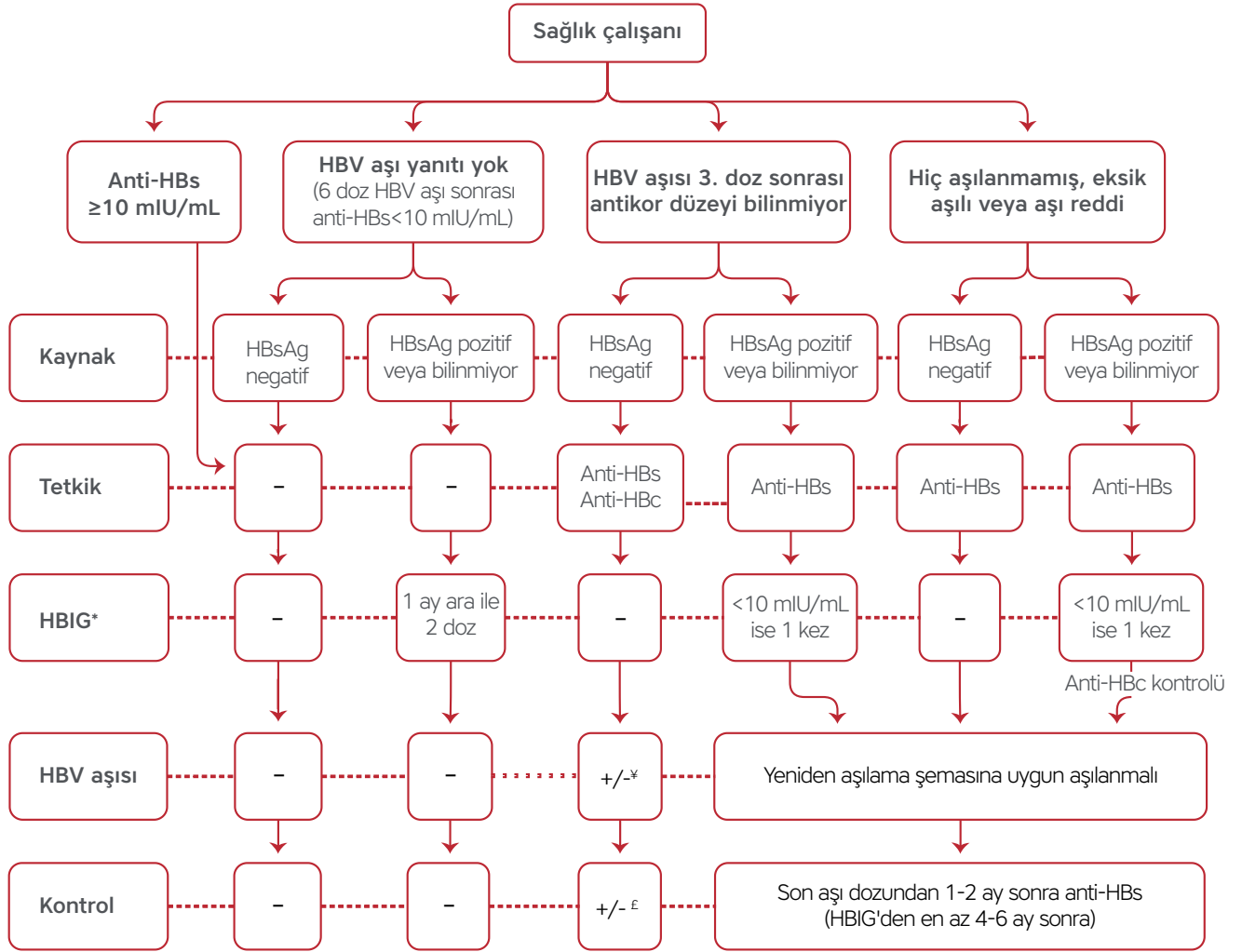
Yenidoğan Dönemi Sonrası Cilt veya Mukozadan Kan ve Vücut Sıvıları ile HBV Bulaş Riskine Karşı Alınması Gereken Önlemler



*Aşılama sürecinde, ancak aşı şemasına uygun olarak aşılama serisi tamamlanmamış ise tamamlanmalı ve belirtildiği gibi tedavi alınmalıdır.

*HBV aşı serisinin tamamlandığına dair kayıt mevcut, ancak aşılama sonrası anti-HBs pozitif test sonucu yok.

[€]Klinik uzman hekimler tarafından ve vaka başına profilaktik olarak 0.02-0.06 mL/kg/doz erişkinlerde maksimum 1.600 ünite, çocuklarda maksimum 800 üniteyi aşmamak üzere reçete edilebilir.¹⁹

KORUNMA⁵²Yenidoğan Dönemi Sonrası Cilt veya Mukozadan Kan ve Vücut Sıvıları ile
HBV Bulaş Riskine Karşı Alınması Gereken Önlemler

*Klinik uzman hekimler tarafından ve vaka başına profilaktik olarak 0.02-0.06 mL/kg/doz erişkinlerde maksimum 1.600 ünite, çocuklarda maksimum 800 üniteyi aşmamak üzere reçete edilebilir.¹⁹

[¥]Yeniden aşılanır.

[£]6 ay sonra HBsAg ve anti-HBc kontrol edilir.

HBV AŞISI HATIRLATMA DOZLARI^{§11,13,52}

İmmün sistemi normal çocuklarda gereksiz

Spesifik hasta grupları için son aşı dozundan 1 ila 2 ay sonra anti-HBs kontrolü önerilir:

- Hemodiyaliz hastaları (ve ayaktan hemodiyaliz gerekebilecek diğer kişiler),[€]
- HIV enfeksiyonu olanlar,^Δ
- Diğer bağışıklığı baskılanmış hastalar (HSCT alıcıları veya kemoterapi alanlar, vb),^Δ
- HBsAg pozitif kadınlardan doğan bebekler ve HBsAg durumu bilinmeyen kadınlardan doğan bebekler (test HBsAg ve anti-HBs'den oluşmalıdır),[¥]
- Perkütan yaralanmalardan veya mukozal veya sağlam olmayan cilt maruziyetlerinden mesleki olarak maruz kalma riski altındaki kişiler (belirli sağlık hizmetleri ve kamu güvenliği çalışanları, vb),
- HBsAg pozitif kişilerle aynı evde yaşayanlar,
- Çölyak hastalığı^Δ

[§]Birincil aşı serisinden sonra serum anti-HBs yanıtı (≥ 10 mIU/mL) geliştirmeyenlerde kronik HBV enfeksiyonu olasılığı açısından HBsAg istenmelidir. **HBsAg negatifse;**

- Tek doz HBV aşısı uygulanabilir ve ardından 1-2 ay içinde anti-HBs testi yapılabilir;
 - Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL ise başka teste gerek yoktur.
 - Anti-HBs < 10 mIU/mL ise, ikinci aşı serisi tamamlanarak, son dozdan 1-2 ay sonra anti-HBs testi tekrarlanır.
- İkinci bir serinin tamamını yaparak, ardından son dozdan 1 ila 2 ay sonra anti-HBs testi tekrarı da bir seçenek olabilir.
- Aşıya yanıt vermeyen (nonresponder) demek için ≥ 6 doz HBV aşısından sonra anti-HBs < 10 mIU/mL olmalıdır. Aşıya yanıt vermeyenler, HBV enfeksiyonunu önlemeye yönelik önlemler hakkında bilgilendirilmeli ve yanıt vermeyenlere, maruz kalmaları durumunda temas sonrası uygun profilaksi uygulanmalıdır.

[¥]HBIG hala dolaşımda mevcut olabileceğinden, 9 aydan önce seroloji kontrolü yapılmamalıdır; aşıya bağlı geçici (< 21 gün) HBsAg pozitifliği olasılığı nedeniyle HBV aşısının son dozundan sonraki dört haftadan daha erken yapılmamalıdır.

[€]Hemodiyaliz hastalarının HBV aşısına yanıtı azalmış olabilir. Yeniden aşılama ihtiyacını belirlemek için birincil HBV aşı serisinin son dozundan 1-2 ay sonra anti-HBs önerilir. Ayrıca, yıllık anti-HBs kontrolü ile < 10 mIU/mL olduğunda bir doz HBV aşısı uygulanmalıdır.

^ΔHBV aşısına karşı bağışıklık yanıtı, özellikle bağışıklığı baskılanmış çocuklarda azalır. Bununla birlikte, aşılama sonrası testlere ve destekleyici dozların sağlanmasına yönelik standart bir yaklaşım yoktur. Yıllık anti-HBs kontrolü, anti-HBs < 10 mIU/mL olduğunda bir hatırlatma HBV aşısı dozunun uygulanması, devam eden HBV maruziyeti riski olan bağışıklığı baskılanmış çocuk ve ergenlerde HBV enfeksiyonunun önlenmesi için önerilir.

KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
2. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, et al. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: Best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2017;167(11):794-804. doi:10.7326/M17-1106.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800.
4. Lok ASF. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis. In: Esteban R & Mitty J. (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. (<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis>). (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
5. Broderick A. Management of hepatitis B virus infection in children and adolescents. In: Rand EB & Hoppin AG (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
6. Schwarzenberg SJ, Ling SC, Rosenthal P, et al. Lessons learned from children enrolled into the hepatitis B virus research network multi-center prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(4):431-433. doi:10.1097/MPG.0000000000003381
7. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-1026. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.028
8. Centers for Disease Control and Prevention, Hepatitis B information for health professionals: Interpretation of hepatitis B serologic test results. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/SerologicChartv8.pdf>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
9. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4
10. Sarowar A, Hirode G, Janssen HLA, Feld JJ. Controversies in treating chronic hepatitis B virus infection: Discordant Serologic Results. *Clin Liver Dis.* 2021;25(4):805-816. doi:10.1016/j.cld.2021.06.007.
11. Drutz JE. Hepatitis B virus immunization in infants, children, and adolescents. In: Duryea TK, Edwards MS and Torchia MM (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-infants-children-and-adolescents>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
12. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol.* 2014;61(6):1407-1417. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.033
13. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013;59(4):814-829. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.016.

14. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3953-3959. doi:10.3748/wjg.v21.i13.3953
15. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(2):276-331. doi:10.3350/cmh.2022.0084
16. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. <http://www.tasl.org.tr/upload/content/files/turkiye-viral-hepatit-klavuzu-2017-15-6.pdf>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
17. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598-607. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.006
18. Theise ND, Bodenheimer HC, Ferrell LD. Acute and chronic viral hepatitis. *MacSween's Pathology of the Liver*. Elsevier; 2012. pp. 361-401.
19. T.C. Resmi Gazete. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Bazı özel hastalıklara ve ilaç kullanımına ilişkin düzenlemeler: Hepatit tedavisi. 24.03.2013. Sayı: 28597, Başbakanlık Basımevi, Ankara. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17229&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5> (Erişim tarihi 01 Eylül 2022).
20. Mogul DB, Ling SC, Murray KF, Schwarzenberg SJ, Rudzinski ER, Schwarz KB. Characteristics of hepatitis B Virus-associated hepatocellular carcinoma in children: A Multi-center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):437-440. doi:10.1097/MPG.0000000000002093
21. Khalili M, Shuhart MC, Lombardero M, et al. Relationship between metabolic syndrome, alanine aminotransferase levels, and liver disease severity in a multiethnic North American cohort with chronic hepatitis B. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1251-1259. doi:10.2337/dc18-0040
22. Brahmania M, Lombardero M, Hansen BE, et al. association between severe serum alanine aminotransferase flares and hepatitis B e antigen seroconversion and HBV DNA decrease in untreated patients with chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(12):2541-2551.e2. doi:10.1016/j.cgh.2019.02.005
23. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Pratisyen Tabiplerin Hasta Yatırmaları ve Uzman Tabiplerin Hasta Bakma Yaş Sınırı. 20/07/2017. Sayı: E.02.3213 (2017/13), Ankara.
24. Lexicomp. Lamivudine: Pediatric drug information. UpToDate. (Erişim tarihi 01 Eylül 2022) <https://www.uptodate.com/contents/lamivudine-pediatric-drug-information>
25. Lexicomp. Entecavir: Pediatric drug information. UpToDate. (Erişim tarihi 01 Eylül 2022) <https://www.uptodate.com/contents/entecavir-pediatric-drug-information>
26. Lexicomp. Tenofovir disoproxil fumarate: Pediatric drug information. UpToDate. (Erişim tarihi 01 Eylül 2022) <https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-disoproxil-fumarate-pediatric-drug-information>
27. Lexicomp. Pegylated interferon (peginterferon) alfa-2a: Pediatric drug information. UpToDate. (Erişim tarihi 01 Eylül 2022) <https://www.uptodate.com/contents/pegylated-interferon-peginterferon-alfa-2a-pediatric-drug-information>
28. Zhang W, Zhang D, Dou X, et al. Consensus on pegylated interferon alpha in treatment of chronic hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(1):1-10. doi:10.14218/JCTH.2017.00073
29. Tenofovir alafenamide (TAF) in adolescents with chronic hepatitis B virus infection. (Study NCT02932150) (Erişim tarihi 02 Eylül 2022) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02932150?V_10=View

30. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):e4]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):466-476. doi:10.1016/S2468-1253(19)30042-1
31. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B [published correction appears in *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1427]. *Hepatology*. 2016;63(2):377-387. doi:10.1002/hep.28015
32. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, et al. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int*. 2021;15(4):833-851. doi:10.1007/s12072-021-10223-5
33. Negro F, Lok AS. Pathogenesis, epidemiology, natural history, and clinical manifestations of hepatitis D virus infection. In: UpToDate, Esteban R & Mitty J (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-natural-history-and-clinical-manifestations-of-hepatitis-d-virus-infection> (Erişim tarihi 04 Eylül 2022).
34. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):271-281. doi:10.1097/MPG.0000000000000859
35. Turon-Lagot V, Saviano A, Schuster C, Baumert TF, Verrier ER. Targeting the host for new therapeutic perspectives in hepatitis D. *J Clin Med*. 2020;9(1):222. doi:10.3390/jcm9010222
36. Tosun S. The change in epidemiological pattern of hepatitis delta virus infection and the current situation in our country. *Viral Hepat J*. 2013;19:1-7.
37. Özgenç F, Ecevit ÇÖ, Erdemir G, Sertöz R, Yağcı RV. Prevalence of hepatitis D co-infection in children with hepatitis B infection: cross-sectional analyses from Western Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(4):345-348.
38. Negro F, Lok AS. Diagnosis of hepatitis D virus infection. In: UpToDate, Esteban R & Mitty J (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hepatitis-d-virus-infection>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).
39. Zachou K, Yurdaydin C, Drebbler U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int*. 2010;30(3):430-437. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02140.x
40. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S212-S219. doi:10.1016/S0168-8278(03)00331-3
41. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4580-4597. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4580
42. Shah PA, Choudhry S, Reyes KJC, Lau DTY. An update on the management of chronic hepatitis D. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(6):396-402. doi:10.1093/gastro/goz052
43. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of Delta hepatitis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(10):a021543. doi:10.1101/cshperspect.a021543
44. Negro F, Lok AS. Treatment and prevention of hepatitis D virus infection. In: UpToDate, Esteban R & Mitty J (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hepatitis-d-virus-infection>. (Erişim tarihi 31 Ağustos 2022).

45. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy [published correction appears in *Hepatol Int*. 2022 Apr;16(2):486-487]. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1031-1048. doi:10.1007/s12072-021-10239-x
46. Chang Y, Jeong SW, Jang JY. Hepatitis B virus reactivation associated with therapeutic interventions. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:770124. doi:10.3389/fmed.2021.770124
47. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B virus reactivation: risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1190-1203. doi:10.1002/phar.2340
48. Wu Y, Huang H, Luo Y. Management of Hepatitis B virus in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2021;11:610500. doi:10.3389/fimmu.2020.610500
49. Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):406-417. doi:10.1016/S2468-1253(19)30344-9
50. Xu G, Jiang CH, Xiao Y, et al. Utilization of hepatitis B virus-positive allografts in liver transplantation: a new arrow to the bowstring for expanding the donor pool? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(2):283-287. doi:10.21037/hbsn-21-543
51. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015;15(5):1162-1172. doi:10.1111/ajt.13187
52. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:381-399.

NOT

NOT

...the first of these is the fact that the ...

...the second of these is the fact that the ...

...the third of these is the fact that the ...

...the fourth of these is the fact that the ...

...the fifth of these is the fact that the ...

...the sixth of these is the fact that the ...

...the seventh of these is the fact that the ...

...the eighth of these is the fact that the ...

...the ninth of these is the fact that the ...

...the first of these is the fact that the ...

...the second of these is the fact that the ...

...the third of these is the fact that the ...

...the fourth of these is the fact that the ...

...the fifth of these is the fact that the ...

...the sixth of these is the fact that the ...

...the seventh of these is the fact that the ...

...the eighth of these is the fact that the ...

...the ninth of these is the fact that the ...

...the tenth of these is the fact that the ...

...the eleventh of these is the fact that the ...

...the twelfth of these is the fact that the ...

...the thirteenth of these is the fact that the ...

...the fourteenth of these is the fact that the ...

...the fifteenth of these is the fact that the ...

...the sixteenth of these is the fact that the ...

...the seventeenth of these is the fact that the ...

...the eighteenth of these is the fact that the ...

