

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU
(27 VAKANIN DEĞERLENDİRİLMESİ)**

Dr. Fikret ASARCIKLI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2012**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU
(27 VAKANIN DEĞERLENDİRİLMESİ)**

Dr. Fikret ASARCIKLI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysel YÜCE**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan'lığı yapan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Gülsev KALE' ye; tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Aysel YÜCE' ye; zevkle çalıştığım Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji, Beslenme Bilim Dalı Öğretim Üyeleri ile tüm çalışanlarına; karaciğer biyopsi preperatlarını değerlendiren Pediatrik Patoloji Öğretim Üyesi Dr. Zuhal AKÇÖREN' e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fikret ASARCIKLI

ÖZET

Kronik hepatit C enfeksiyonu yavaş seyirli olması nedeniyle çocuklarda son dönem karaciğer hastalığı ya da hepatoselüler kanser riski yüksek değildir. Ancak çocukların da HCV enfeksiyonu tanımlandıktan sonra tedavi edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda 1995-2009 yılları arasında kliniğimizde tanı alan kronik hepatit C enfeksiyonlu 16'sı (%59,3) erkek, 11'i (%40,7) kız 27 hastada tanı yaşı, cinsiyet, başvurduğu şehir, yakınma, fizik inceleme bulgusu, eşlik eden hastalık, bulaş yolu, tedavi öncesi laboratuvar bulgusu, genotip, karaciğer biyopsi bulgusu, uygulanan tedavi ve tedavi sırasında karşılaşılan yan etki incelenmiş; hastaların seyrini etkileyebilecek ve tedaviye cevabını değiştirebilecek faktörler araştırılmıştır. Hastaların 19'una (%70,4) parenteral yolla, 3'üne (%11,1) vertikal yolla anneden, 1'ine (%3,7) cerrahi sonucunda HCV enfeksiyonu bulaşmıştır. Dört hastada (%14,8) herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Genotip sonuçlarına ulaşılabilen 23 hastanın 18'inde (%75) genotip 1b, 4'ünde (%16,7) genotip 1a ve 1'inde (%4,2) genotip 1a+1b saptanmıştır. Hastalara değişik tedaviler uygulanmıştır. IFN- α 2a/2a alan hastalarda %50, IFN- α 2a/2b ve ribavirin alanlarda %37,5 ve peg-IFN α alanlarda %100 kalıcı viral yanıt alınmıştır. Hastaların 6'sı (%23,1) nüksetmiştir. Hastalarımızın karaciğer biyopsisinde HAI' i ortalama 4,52 ve fibrozis skoru ortalama 0,93 tür. Hiçbir hastada tanı anında siroz saptanmamıştır. Kalıcı viral yanıt alınan hastalarda hepatosteatozun görülmemesi dışında tanı yaşı, cinsiyet, bulaş şekli, eşlik eden hastalık, fizik inceleme bulgusu, genotip, HCV RNA yükü, tedavi öncesi biyopsi ve laboratuvar bulgusu kalıcı viral yanıt alınmayan hastalardan farklı saptanmamıştır. Erken ve tedavi sonu viral yanıt alınan hastalarda daha yüksek oranda kalıcı viral yanıt sağlanmıştır.

Sonuç olarak kronik hepatit C enfeksiyonu çocuklarda genellikle hafif seyirli olmakta ve şiddetli karaciğer hastalığı oluşturmamaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu için halen kullanılmakta olan tedavi şekilleri yeterli kalıcı viral yanıt sağlayamamakla birlikte çocuk hastalar kronik hepatit C enfeksiyonu komplikasyonlarının önlenmesi açısından tedavi edilmelidir.

ABSTRACT

The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma is low in pediatric hepatitis C infection due to its slowly progressive course. But still, treatment is recommended in HCV infection in childhood period.

27 patients who have been diagnosed as chronic hepatitis C infection between 1995-2009 were included. Sixteen of the patients (59.3%) were males. We retrospectively reviewed demographic characteristics (patient age, sex, the city they have been living, complaints, comorbidities, route of infection), physical examination, laboratory findings before the treatment, genotype, liver biopsies, treatment and related side effects. We compared the patients with and without sustained viral response in order to find the factors possibly affecting disease progression and the treatment response. HCV infection occurred through parenteral route in 19 patients (70.4%), vertical route in 3 patients (11.1%) and surgery related contamination in 1 patient (3.7%), whereas none identified in 4 patients (14.8%). Eighteen patients (75%) were found to be genotype 1b, 4 patients (16.7%) as genotype 1a and 1 patient (4.2%) as genotype 1a+1b. A sustained viral response was achieved in 50%, 37.5% and 100% of the patients received IFN- α 2a/2a, IFN- α 2a/2b plus RBV and peg-IFN α , respectively. A relapse occurred in 6 patients (23.1%). The mean scores of HAI and stage of fibrosis were 4.52 and 0.93, respectively. Cirrhosis was not occurred in any of the patients. There was no statistically significant difference between the patients with and without sustained viral response by the meaning of age, sex, route of infection, comorbidities, physical examination findings, genotype, the number of the copies of HCV-RNA, pre-treatment liver biopsy and laboratory findings except the absence of hepatosteatosis in the patients with sustained viral response. In contrast, the rate of sustained viral response was higher in the patient with early and end of treatment viral response.

In conclusion, chronic hepatitis C infection has a relatively mild course in children and a severe liver disease usually does not occur. Chronic hepatitis C infection requires treatment in children in order to avoid the complications although available treatment modalities still don't provide sustained viral response in all of the patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe	2
2.2.Hcv Özellikleri	2
2.2.1. HCV Replikasyonu	3
2.2.2. HCV Genotipleri	3
2.3.Epidemiyolojisi	4
2.3.1. Perinatal Bulaş	6
2.4. Hcv Enfeksiyonu Klinik Özellikleri Ve Patogenezi	6
2.4.1. Çocuklardaki Seyir.....	7
2.4.2. Ekstrahepatik Bulgular	8
2.4.3. Gizli Hepatit C Enfeksiyonu	8
2.4.3. Histopatoloji.....	10
2.5.Patogenez	10
2.5.1. HBV İle Koenfeksiyon.....	11
2.5.2. HIV ile Koenfeksiyon	12
2.6. Tanı	12
2.6.1.1. Enzim İmmunoassay Testler	14
2.6.1.2. Nükleik Asit ve Baz Belirleme Teknolojisi	14
2.6.1.3. HCV Genotip Tayini	15
2.7. Korunma	15
2.8. Tedavi Ve İzlem	16
2.8.1. Tedavinin Yan Etkileri ve İzlemi	18
2.8.2. Tedavi Sonuçları	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30

4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	61
8. HASTA LİSTESİ	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: The American Academy of Pediatrics
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
cDNA	: Complementary DNA
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GCSF	: Granulocyt colony-stimulating factor
GGT	: Gama glutamil transferaz
GTP	: Guanozin trifosfat
HAİ	: Hepatik aktivite indeksi
HAV	: Hepatit A virüsü
HB	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüs
HIV	: Human Immunodeficiency virus
JAK	: Janus activated kinase
mRNA	: Messenger RNA
PEG-	: Pegylated
RBV	: Ribavirin
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Revers transkriptase-polimeraz zincir reaksiyonu
STAT1	: Signal Transducers and Activators of Transcription
T4	: Thyroxine
TSH	: Thyroid stimulating hormone
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Dünyada Hcv Prevelansı	4
Şekil 2.2 Kronik Enfeksiyona İlerleyen Akut Hcv Enfeksiyonunda Seroloji	7
Şekil 4.1 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	32
Şekil 4.2 Hastaların Bulaş Yollarına Göre Dağılımı	34

TABLOLAR

Tablo 2.1 Tarama Yapılması Gerekenler	13
Tablo 2.2 Farklı Çalışmalarda Gözlenen Tedavi Yan Etkileri	19
Tablo 2.3 Hcv Tedavisi Sırasında Yapılacak Laboratuvar Testleri	19
Tablo 2.4 Ribavirin Dozu Ve Anemi Gelişmesi Halinde Yapılacak Doz Değişikliği	20
Tablo 2.5 Peg-Ifn-A 2a/2b Dozları.....	21
Tablo 2.6 Kemik İliği Baskılanması Sonucu Yapılabilecek Peg-Ifn-A Doz Değişiklikleri.....	22
Tablo 2.7 Alt Yükselmesi Sonucu Yapılabilecek Doz Değişiklikleri.....	22
Tablo 2.8 Gfr'a Göre Hcv Tedavisinin Doz Değişiklikleri	28
Tablo 2.9 Hcv Tedavisindeki Sonuçların Tanımı.....	29
Tablo 4.1 Tedavilere Göre Viral Yanıt Oranları	36
Tablo 4.2 Kalıcı Viral Yanıt Geliştiren Ve Geliştirmeyen Hastaların Demografik Özellikleri Ve Fizik İnceleme Bulguları	36
Tablo 4.3 Kalıcı Viral Yanıt Geliştiren Ve Geliştirmeyen Hastaların Genotipleri ...	37
Tablo 4.4 Genotipler içerisinde tedavi şekillerine göre cevaplar	37
Tablo 4.5 Kalıcı Viral Yanıt Geliştirenler Ve Geliştirmeyenlerde Karaciğer Biyopsileri	38
Tablo 4.6 Karaciğer Biyopsisindeki Hai Ve Fibrozisin Tanı Yaşı İle İlişkisi.....	38
Tablo 4.7 Hcv Rna Düzeyinin Kalıcı Viral Yanıt Gelişimine Etkisi	39
Tablo 4.8 Erken Ve Tedavi Sonu Viral Yanıt Alınan Hastalarda Kalıcı Viral Yanıt Oranları	39
Tablo 4.9 Kalıcı Viral Yanıt Geliştiren Ve Geliştirmeyen Grupta Biyokimyasal Testler.....	40
Tablo 4.10 Tedavi Başlı Alt Yüksek Olanların Hai Ve Fibrozis Varlığı	40
Tablo 4.11 İki Kez Tedavi Alan Hastaların Özellikleri	41
Tablo 5.1 Ifn-A Ve Rbv Tedavisinin Kullanıldığı Farklı Çalışmalardaki Sonuçlar .	50
Tablo 5.2 Peg-Ifn-A Ve Rbv Kullanıldığı Farklı Çalışmalardaki Sonuçlar	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1989 yılında tanımlanmasının ardından HCV' ün transfüzyon sonrası gelişen hepatit vakalarının büyük bir kısmının etkeni olduğu anlaşılmıştır. Sonrasında HCV' ü tarama olanağı veren anti-HCV testinin geliştirilmesi ile transfüzyon sonrası hepatit vakaları azalmış ancak kronik hasta annelerin çocuklarına bulaştırması ve intravenöz madde bağımlılarının enjektör paylaşımı HCV' ün başta gelen bulaş şekli olmuştur. Henüz anneden bulaş ihtimalini azaltıcı bir yöntem geliştirilememiştir ancak intravenöz madde bağımlılarında enjektör paylaşımının zararlarını ön plana koyan sosyal projeler ile yeni HCV vakaları azaltılmıştır. Tüm bunlar kronik enfeksiyonlu hastalarda olabilecek kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı hepatoselüler kanseri önlemeye yetmemiştir.

Bu güne kadar HCV' e karşı etkili bir aşı geliştirilememiştir ve bu nedenle anti viral tedaviler virüs ile savaşımızın temel taşı olmuştur. IFN- α , IFN- α ve ribavirin, peg-IFN- α ve ribavirin tedavileri yıllar içerisinde önerilen tedavi şekilleri olmuştur. Kronik HCV enfeksiyonun temel iki sonucu olan kronik karaciğer hastalığının ve hepatosellüler kanserin sıklığı etkili tedavi rejimleri ile değiştirilebilir. Tedavi rejimlerinin başarısı başta genotip olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Genotip 1 ve 4 hastalar her zaman tedavilere dirençli olmuştur. HCV enfeksiyonlarının %80'inden fazlasının genotip 1'e bağlı geliştiği ülkemiz bu açıdan şanssızdır. Genotip yanında uzun tedavi rejimlerine uyum ve tedavi yan etkileri de başarıya giden yolda karşılaşılan diğer etkenlerdir.

Bu çalışma kapsamında hastanemizde 14 yıllık dönemde tanı almış kronik HCV enfeksiyonlu hastaların demografik ve antropometrik özellikleri, tedavi şekilleri ve sonuçları, tedaviye cevapta etkili olabilecek faktörler ve tedavi yan etkileri değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Hepatit C virüsü, ilk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanmış ve önceleri non-A non-B hepatit olarak adlandırılan etkenlerin önemli bir kısmının HCV olduğu anlaşılmıştır[1, 2]. Dünyada 180 milyon kişi ya da bir başka deyişle dünya nüfusunun %3 'ünde HCV enfeksiyonu vardır[1, 3]. Afrika, Avrupa ve güney doğu Asya da anti- HCV oranları %2,5' in altında iken batı Pasifik bölgesinde %2,5 ile %4,9 arasındadır. Dünyada HCV prevalansının en yüksek olduğu ülke Mısır'dır. Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi son yirmi yılda dünyada HCV' e bağlı morbidite ve mortalite oranları artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10000'den fazla ölüm HCV enfeksiyonu ve komplikasyonları nedeniyle olmaktadır. Akut hepatit C vakalarının azalmasına karşın kronik enfeksiyonlu kişilerin varlığı virüs için bir kaynak teşkil etmektedir.

2.1.Tarihçe

HCV' ün 1989 yılında enfeksiyonlu şempanze serumunda moleküler klonlama tekniği ile cDNA 'inin ayrıştırılmasına kadar, özellikle kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan kişilerde non-A non-B hepatit etkeni bilinmiyordu[1, 2]. İnsanın tek konak olduğu HCV deneysel olarak şempanzeye aktarılmış, enfeksiyonlu hayvanın serumundan tüm genetik materyal (RNA ya da DNA) ayrıştırılarak revers transkriptaz ile cDNA' e çevrilmiştir[2]. Tüm bu genetik materyal bir vektör içine yerleştirilmiş ve Escherichia coli yüzeyinde protein karşılığının gösterilmesi sağlanmıştır. Tüm bu proteinler NANB hepatit olan bir kişinin serumu kullanılarak immünoblot tekniği ile taranmış, HCV tarafından kodlanan antijenik bir protein izole edilmiştir. Bu buluş hızlıca kan vericilerinin taranması için geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir[4]. Bu bilimsel atılım HCV enfeksiyonlarını belirgin azaltmıştır. Ülkemizde de 1996 yılından sonra kan bankalarında kan ürünlerinde HCV taranması zorunlu hale getirilmiştir.

2.2.Hcv Özellikleri

HCV Flavivirüs ailesindedir. HCV 30-60 nm çapında, küçük, zarflı, tek zincirli RNA içeren ve bir polipeptide transkripsiyonu yapılarak virüsün ya da konakçının enzimleri ile parçalanan genoma sahip bir virüstür. Bilinen tek

konakçısının insan olmasına karşın deneysel olarak şempanzeye de enfeksiyon bulaştırılmıştır. Virüsün en önemli özelliği genomunun heterojen yapısıdır.

HCV enfeksiyonu olan hastalar çok sayıda akut hepatit atakları yaşamaktadır. Bunlar tekrar eden enfeksiyonu ya da yeniden aktivasyonu temsil etmektedir. Bu nedenle HCV enfeksiyonu kişide bir koruyucu bağışıklık sistemi yanıtı oluşturmamaktadır. Yine aynı nedenle virüsün 1989 yılında tanımlanmasına karşın HCV için hala bir aşı geliştirilememiştir[5].

2.2.1. HCV Replikasyonu

HCV enfeksiyonu olan hücrelerde, özellikle hepatositlerde replike olmaktadır. Replikasyonu genomunun 5' ucundaki NS5B bölgesi tarafından kodlanan RdRp proteini katalizlemektedir[6]. Perinükleer membran yakınındaki RdRp proteini diğer yapısal olmayan proteinler ve hücresel faktörler ile replikasyon kompleksini oluşturmaktadır. Replikasyon sırasında RdRp, viral RNA'nın 3' ucu ile polimerizasyonu başlatmaktadır. Oluşturulan pozitif RNA'lar yeni bir virion içine aktarılmakta ya da mRNA olarak kullanılmaktadır. Negatif RNA ise devam eden replikasyonda şablon olarak kullanılmaktadır.

RNA polimeraz enziminin düşük düzeltme kapasitesi nedeniyle sık sık yeni mutasyonlar oluşmaktadır[6]. Bu mutasyonlar genomda rastgele toplanmakta ve negatif RNA da yer alabilir ise sonraki virionlarda da temsil edilebilir. İn vivo ortamda bazı bölgeler oldukça değişken iken diğer alanların görece korunduğu görülmüştür. Örneğin E2 bölgesi değişikliklere karşı oldukça toleranslıdır. Bu nedenle HCV kılıfı üzerindeki glikoprotein yapıdaki epitoplara değişerek konakçının antikor yanıtını etkisizleştirmektedir. Korunan bölgelerde ise proteinlerdeki aminoasit değişikliklerine hiç tolerans gösterilmemektedir. NS5A, NS3 proteaz, NS3 helikaz , RdRp gibi proteinler korunan bölgelere örnek olarak verilebilir[6].

2.2.2. HCV Genotipleri

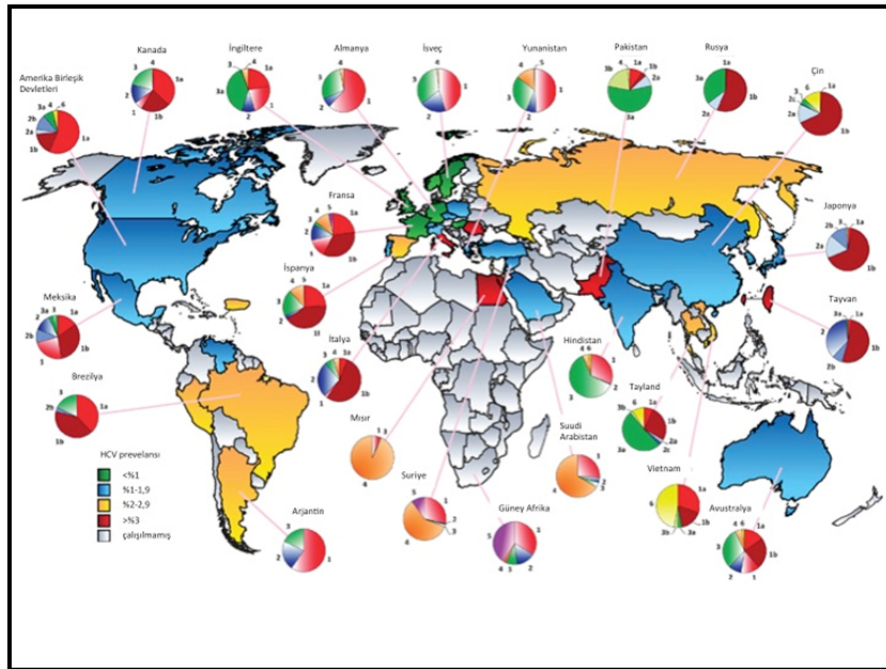
Bu güne kadar altı farklı genotip ve 100 e yakın subtip tanımlanmıştır. Her genotipin (1-6) aminoasit dizilimi %31-34 oranında farklılık göstermektedir. Genotiplerin dünya üzerindeki dağılımı da farklılık göstermektedir. Replikasyon sırasında oluşan hatalar sonucunda hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalarda HCV'ün farklı genetik dizilime sahip formları ile heterojen bir topluluk oluşmaktadır.

Genotipler arasındaki farklılık kadar olmasa da bu heterojen grup içinde de tüm genom boyunca nükleotid diziliminde %1-9 fark gözlenmiştir. Buna “quasi-species” denilmektedir. Bu genetik farklılıklar ilaç direncinde ve aşı geliştirilememesinde rol oynamaktadır.

2.3.Epidemiyolojisi

Dünya nüfusunun % 3’ünde tahmini olarak 180 milyon insanda HCV enfeksiyonu bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %1,8’i kronik hepatit C hastasıdır. Alkol alımı ve obeziteden sonra ALT yüksekliğinin en sık nedenidir[7]. Amerika Birleşik Devletleri’nde 240 000 çocukta HCV enfeksiyonu olup bunların 68 000-100 000 kadarı kronik hepatit C hastasıdır[8]. Toplumdaki etnik gruplar arasında da HCV sıklığı farklılık gösterebilir.

HCV enfeksiyonu prevalansının en düşük olduğu Kuzey Avrupa’da HCV prevalansı %1’den düşüktür, prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika’da yer almaktadır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden, en yüksek prevalans ise Mısır’dan bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İtalya ve Japonya Türkiye ile birlikte ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (%1-1.9) yer almaktadır [9-11].



Şekil 2.1 Dünyada HCV prevalansı

HCV ‘nin transfüzyon ilişkili hepatit olarak görülmesine karşın bu güne kadar transfüzyon sonrası gelişen bir akut hepatit C vakası bildirilmemiştir[1]. HCV insidansının yüksek olduğu zamanlarda dahi transfüzyon, vakaların %10’undan fazlasında sorumlu tutulmamıştır. Bugün tek kan transfüzyonu sonrası HCV enfeksiyonu geliştirme ihtimali milyonda birden azdır.

HCV için en önemli risk faktörü intravenöz uyuşturucu madde kullanımudur. Yasa dışı ilaç kullananların %90’ında HCV enfeksiyonu vardır[12]. Nedeni tam olarak bilinemese de HCV insidansının düşmesine paralel olarak intravenöz ilaç kullanıcılarında da HCV insidansı azalmıştır. İntravenöz madde kullanımı HCV için bir risk faktörü olduğu kadar HIV ve HBV bulaşması için de bir risktir. Bu nedenle bu virüsler ile eş zamanlı enfeksiyon sıktır. HIV enfeksiyon sıklığını düşürmek için yapılan eğitim programları HCV bulaş ihtimalini de azaltmaktadır[13].

Intravenöz madde kullanımından başka intranazal kokain kullanımı, riskli cinsel yaşam, mesleki karşılaşma, toplumdan kazanılan vakalarda nadiren HCV bulaşmasına yol açmıştır[14]. HCV enfeksiyonu iğne batması, hemodiyaliz ve organ transplantasyonu sonrasında gelişebilmektedir[15]. HCV RNA pozitif olan bir kişide kullanılan iğnenin sağlık çalışanına batması sonucu o kişinin HCV enfeksiyonu geliştirme riski %2 civarındadır[1, 16]. Bir çalışmada bulaş ihtimalinin sadece delikli iğnelerde olduğu, diğer keskin olanların bir risk taşımadığı belirtilmiştir[17]. Popülasyona göre sağlık çalışanları arasında HCV prevelansı düşüktür. Kronik hemodiyaliz hastaları haricinde hastanede bulaş çok nadirdir[1]. Bu durumun tek istisnası 1993-1994 yılları arasında IVIG infüzyonu alan kişilerde görülen HCV salgınıdır. Bu tarihten sonra tüm IVIG ürünleri HCV RNA için test edilmektedir.

HCV‘ ün cinsel ya da yakın temas ile bulaşması mümkündür ancak oldukça nadirdir, çünkü virüsün bu şekilde yayılması etkisizdir[1]. Kronik hepatit C’ si olan hastalarda vücut salgıları (tükürük, sperm sıvısı ve vajinal salgılar) nadiren HCV içermektedir[1]. Ev içinde hasta kişi ya da hasta kişinin salyası ile temas etkili bir bulaş şekli değildir. Vaka kontrol çalışmalarında hepatit hikayesi olan kişi ile cinsel temasta bulunmak veya birçok seks partnerinin olması HCV ile enfeksiyon geliştirmekle ilişkili bulunmuştur. Akut hepatit C vakalarının %15-20’sinde, diğer risk faktörleri olmadığında cinsel temas hikayesine ulaşılabilir[1]. Buna karşın kronik HCV enfeksiyonlu hastaların eşlerinde diğer risk faktörleri olmadığında HCV

prevelansı düşük bulunmuştur. Diğer kan yolu ile bulaşan virüsler gibi HCV' ünün erkekten kadına aktarılması kadından erkeğe bulaşmasına nazaran daha muhtemeldir[1].

HCV enfeksiyonunun aile içi yayılımının, anti-HCV pozitifliğinin genel topluma göre aynı yerde yaşayanlarda beş ila on kat daha fazla olmasından yola çıkılarak, kesin olmasa da düşük olduğu iddia edilmektedir. Bu düşük yayılma hızının HCV taşıyıcılarının düşük titrede virüs bulundurması ile ilişkisine bağlanmaktadır.

Pek çok başka risk faktörü de incelenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde askeri alanda bulunmak, tıbbi ya da diş hekimliği işlemleri, dövme yaptırmak, akupunktur, kulak delme ya da yabancı bir yere seyahat ile HCV arasında bir ilişki bildirilmemiştir[1]. Eğer bu durumlarda bir bulaş oluyorsa da tespit edilebilecek sıklıktan çok düşüktür.

2.3.1. Perinatal Bulaş

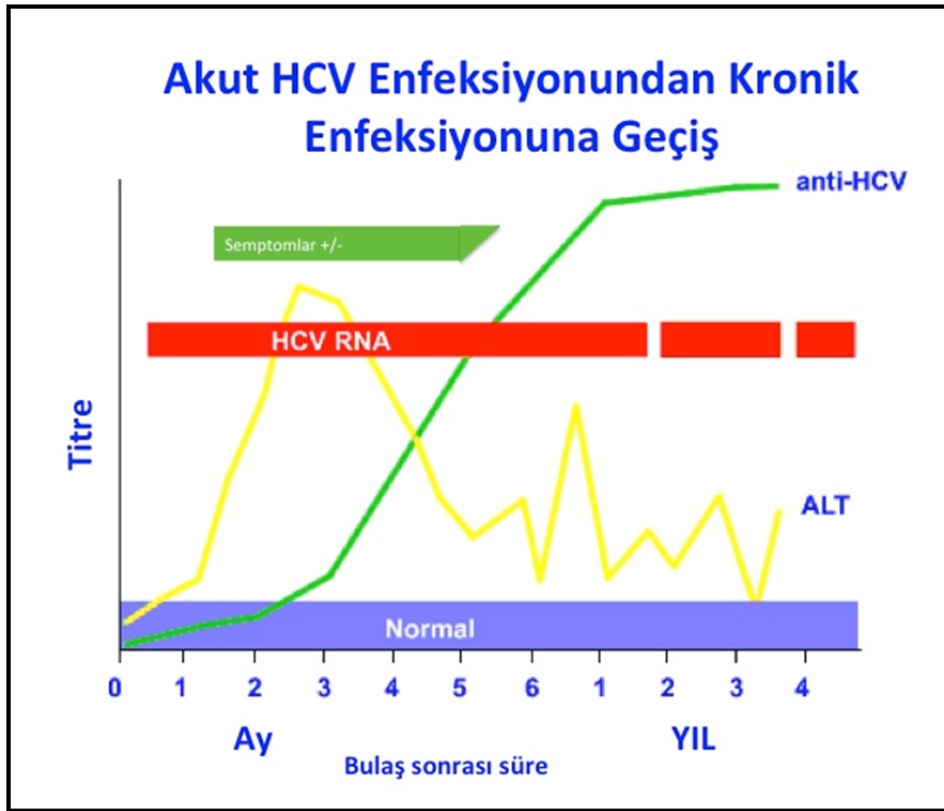
Bugün çocukluk çağı HCV enfeksiyonunun en sık nedeni anneden bebeğe bulaştır[18]. Dünyada ortalama her yıl 60 000 çocuk HCV bulaşarak doğmaktadır. Anti-HCV testinin kullanılması ile birlikte anneden bebeğe geçiş hızları farklı bulunmuştur. Erken dönemde enfeksiyonu göstermek zordur, çünkü Anti-HCV anneden bebeğe pasif olarak geçebilir[1, 19]. Anti-HCV pozitif anneden doğan çocukların ortalama %5-6' sını (%0-25) HCV almaktadır. HCV ve HIV enfeksiyonu olan annelerden doğan çocuklarda ise perinatal HCV geçişi %17 (%5-36) olarak bulunmuştur. Bu fark HIV enfeksiyonlu annelerde HCV RNA'nın yüksek titrede olmasına bağlanmıştır[1]. Pek çok çalışmada emzirmek ile HCV geçişi araştırılmış ve HCV enfeksiyonlu annelerin emzirmesinin sakıncalı olmadığı gösterilmiştir[1, 20]. AAP HCV enfeksiyonlu annelerin bebeklerini emzirmek istemeleri halinde HCV geçiş riskini arttırmadığı ancak verilerin de sınırlı olduğunun belirtilmesini önermektedir.

2.4. Hcv Enfeksiyonu Klinik Özellikleri Ve Patogenezi

Akut hepatit C hastalarının büyük bir çoğunluğunun herhangi bir bulgusu yoktur[1]. Hastaların %20-30'unda sarılık ya da iştahsızlık, kırıklık, karın ağrısı gibi özgül olmayan belirtiler görülmektedir. Herhangi bir yakınması olan hastalarda

linik bulgular 2-3 hafta içinde düzelmektedir. ALT değerinin normale dönmesi iyileşmenin tam olduğunu göstermez çünkü ALT değerinin dalgalanması HCV enfeksiyonu için oldukça tipik bir bulgudur[1]. Akut hepatit C enfeksiyonu sonrası fulminan karaciğer yetmezliği çok nadir olup[1]çocuklarda bildirilmemiştir[8].

Tanımsal testler nedeniyle akut hepatit C enfeksiyonunun klinik, serolojik ve biyokimyasal seyrini çizmek mümkün olmaktadır. HCV ile karşılaşma ve anti-HCV'ün tespit edilmesi arasında geçen süre değişken olup anti-HCV'ün negatif olduğu uzun bir bulaştırıcılık dönemi vardır. HCV RNA ise 1-2 hafta içinde serumda PCR tekniği ile tespit edilmektedir.



Şekil 2.2 Kronik enfeksiyona ilerleyen akut HCV enfeksiyonunda seroloji

2.4.1. Çocuklardaki Seyir

Akut viral hepatitin semptomları yavaş bir şekilde düzelmektedir ancak transfüzyon sonrası HCV enfeksiyonu geliştiren hastaların büyük bir bölümü kronik karaciğer hastalığına ya da siroza ilerlemektedir. Klinik olarak ve biyokimyasal olarak düzelen hastalarda anti-HCV serumda bir süre kaybolmamaktadır. Kronik

hepatit C enfeksiyonu geliştirenlerde ise anti-HCV serumda tespit edilmeye devam etmektedir.

Çocuklarda HCV' ün doğal seyri tam bilinmemektedir. 1991 yılından önce kalp cerrahisi yapılan, ortalama yaşları 2,8 olan 458 çocuk incelenmiş ve %15'inin anti-HCV pozitif olduğu görülmüş[21]. On yedi yıllık izlem sonunda hastaların %55'i HCV pozitif olarak kalmış, %45'inde ise enfeksiyon düzelmiştir. HCV-RNA pozitif olan sadece bir kişinin ALT seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu hastaların 17'sine karaciğer biyopsisi yapılmış; ikisinde belirgin fibrozis ve birinde siroz bulguları görülmüştür. Bu üç hastanın da ilerleyici karaciğer hastalığı geliştirmesi için ek risk faktörleri bulunduğu bildirilmiştir[21].

Süt çocuğu döneminde kazanılan HCV enfeksiyonu çok farklı seyretmektedir. Erken çocuklukta kazanılan enfeksiyonlarda spontan düzelme olabilmektedir.

Vertikal yolla HCV enfeksiyonu olan süt çocuklarında %25-40 spontan düzelme oranları görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu 2 yaş civarında düzelirken, bir bölümünde düzelme 7 yaşına kadar gecikebilmektedir. Daha büyük çocukların %6-12'sinde spontan düzelme görülürken[22, 23], bazı çalışmalarda çarpıcı oranlar bildirilmiştir[21, 24]

2.4.2. Ekstrahepatik Bulgular

Serum hastalığı, lenfoma, keratokonjonktivitis sikka, glomerülonerit, liken planus ve kriyoglobulinemi ile birlikte gelişen vaskülit gibi birçok karaciğer dışı bulgunun HCV enfeksiyonu sırasında görüldüğü bildirilmiştir[1, 25]. Çocuklarda oldukça ender görülen bu hastalıkların immünolojik temelli olup dolaşımdaki immün kompleksler ya da direk virüs hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Kriyopresipitat içinde HCV-RNA ve anti-HCV konsantre edilerek miks kriyoglobulinemi patogeneğinde rol aldıkları gösterilmiştir. Depresyon da hepatit C' si olan hastalarda karşılaşılan bir bulgudur.

2.4.3. Gizli Hepatit C Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonunda olduğu gibi klinik önemi olan gizli HCV enfeksiyonu da olabilmektedir. "Gizli" terimi viral hepatitler için kullanıldığında tüm hassas testler ile bakıldığında tespit edilememesine karşın enfeksiyonun kişide

bulunmasıdır. Bu durum transfüzyon sonrası gelişebilecek hepatit B enfeksiyonları için bir kaynak oluşturabilmekte veya bu kişiler kemoterapi sonrası HBV yeniden aktivasyonu ile karşılaşmaktadır[26]. Son yıllarda benzer kaygılar HCV enfeksiyonu için de dile getirilmektedir[27].

Anti-viral tedavi ile elde edilen sonuç genellikle kalıcı viral yanıt ile ifade edilmektedir ve sıklıkla biyokimyasal ve ya histolojik düzelme ile birliktelik göstermektedir. (HCV RNA'nın vücuttan tam temizlenmesi çok nadir gerçekleştirilebilir). Kalıcı viral yanıt tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda virüsün serumdan temizlenmesi demektir. Bu değerlendirmede en azından 100 kopya/ml hassasiyetinde bir teknik kullanılmalıdır. 5-10 yıl önce pek çok çalışmada kalıcı viral yanıt alınmış hastaların çok az bir kısmında (%0-14) karaciğerde HCV RNA saptanmıştır[28-30] ancak son dönemdeki bulgular HCV RNA'nın serumda, periferdeki mononükleer hücrelerde ve karaciğerde devam ettiği yönündedir[31, 32]. Bir çalışmada kalıcı viral yanıt alınmış 16 HCV enfeksiyonlu hastada 5 yıl sonrasına kadar RT-PCR yöntemi ile HCV RNA tespit edilmiştir. Tüm hastaların serumunda ya da mononükleer hücrelerinde HCV RNA pozitif bulunmuştur[31]. Bir başka çalışmada 17 hasta tedavi sonrasında 9 yıl boyunca izlenmiş, 3-6 ay aralıklar ile serum ve mononükleer hücre örnekleri test edilmiş, tedaviden ortalama 64 ay sonra karaciğer biyopsisi yapılmıştır. On bir hastadan 3'ünün karaciğerinde, 4'ünün serumunda ve hepsinin makrofajlarında HCV RNA saptanmıştır[32].

Nedeni açıklanamayan inatçı serum ALT yüksekliklerinde gizli HCV enfeksiyonlarının rolü olabileceği düşünülmektedir[33]. Bir çalışmada HCV RNA ve anti-HCV negatif olan 100 hasta incelenmiş ve 57'sinin karaciğer dokusunda, 40'nın periferdeki mononükleer hücrelerinde HCV tespit edilmiştir. Bu grup içinde gizli HCV enfeksiyonu olanlarda steatoz, histolojide nekroz, inflamasyon ve fibrozis daha sık görülmektedir.

Bu çalışmalardan dört sonuç çıkabilir: 1) Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş hastaların büyük bir bölümünde düşük titrelerde HCV RNA bulunmaktadır. HCV RNA'nın tespit edilebilmesi için çok sayıda tahlil kullanılmalı ve karaciğer dokusu ile karaciğer dışı yerlerde de test edilmelidir. 2) HCV RNA'nın düşük titrede de olsa bulunması HCV'ün yayılmasına ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonların artışına neden olabilir. 3) HCV nedeni açıklanamayan inatçı ALT yüksekliklerinin

büyük bir bölümünden sorumlu olabilir. 4) Kalıcı viral yanıt ilerleyici karaciğer hasarının ve buna bağlı morbiditenin gelişme ihtimalini önemli ölçüde azaltsa da tam bir düzelme olarak görülmemelidir.

2.4.3. Histopatoloji

Akut HCV enfeksiyonunda görülen histolojik bulgular bu dönemde genellikle biyopsi yapılmadığı için iyi bilinmemektedir. Kronik HCV enfeksiyonundaki histolojik bulgular ise daha nettir. Kronik HCV enfeksiyonundaki karakteristik histolojik bulgular erişkinlerde ve çocuklarda oldukça benzer olup portal alanda lenfoid agregatlar ve folliküller, sinüzoidlerde lenfositler ile steatoz tipik bulgulardır[34-37]

Fibrozis skoru ile hastalığın süresi arasında belirgin birliktelik oluşu; akla zaman içinde hastalığın ilerleme gösterdiğini düşündürmektedir. Çocuklarda kronik hepatit C enfeksiyonunun histolojik bulguları sıklıkla hafiftir ancak karaciğerde fibrozisin olduğu, enfeksiyon süresi ile ilerleyebileceği bilinmelidir.

2.5.Patogenez

HCV genomu 5' ucunda kodlanmayan korunmuş bir bölge, kor ve zarfın yapısal proteinleriyle diğer beş yapısal olmayan proteinleri kodlayan alanlardan oluşmaktadır[38]. Kor protein, zarf protein E1 ve konakçının immün sistemi için önemli bir hedef olan zarf protein E2 yapısal elemanlardır. E2 bölgesi konakçının immün yanıtından kaçmak için olanak sağlayan oldukça değişken iki bölge içermektedir.

HCV replikasyonu hızlıdır, gün içinde on trilyon virion üretilmektedir[39]. HCV' ün ortalama yarılanma ömrü 2,7 saattir[39]. HCV' ün RNA polimeraz enziminin replikasyon sırasında düzeltme eksikliği nedeniyle her 10^4 - 10^5 nükleotidde bir hata oluşmaktadır. Sonuç olarak aynı konakçıda virüsün replikasyonu ile "quasi-species" denilen birbirine oldukça yakın HCV soyları oluşmaktadır.

Karaciğer hücrelerinden elde edilen hücre kültürleri son dönemde HCV replikasyonunun, RNA'sını ve protein sentezini incelemek için kullanılmaktadır[40].

HCV enfeksiyonlu hastalarda viremi karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis ile birlikte devam etmektedir. Çalışmalar karaciğerdeki hücrelerin %50'sinden fazlasının virus içerdiğini göstermiştir[41].

Karaciğer parankimi içerisinde lenfositlerin bulunması enflamasyonun ve sonrasında gelişen fibrozisin immün aracılı ayağını akla getirmektedir. HCV vücuttan temizlemekte immün sistem yanıtının ve T-helper hücrelerin önemli bir yeri vardır[40]. HCV enfeksiyonunun temizlendiği hastalarda viral çeşitliliğin azalması virüsün immün sistem tarafından daha iyi kontrol edilebilmesi ile de bağlantılıdır[42]. Kronik hepatit C geliştiren hastalarda görece zayıf olan sitotoksik T hücre yanıtı viremiyi temizlemek için yetersizdir. Ancak bu immün yanıt karaciğerde sitokin aracılı hasarın gerçekleştirilmesinde yeterlidir[43]. İnsanlarda ve şempanzelerde yapılan çalışmalarda arttırılmış natural killer hücre aktivitesi, CD4, CD8 T-helper hücre yanıtı HCV spontan elemine edilmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır[44].

HCV enfeksiyonu ile savaşmak için konakçının doğal yeteneğini belirleyen faktörler dışında HCV'ün IFN sinyal yolağını ve konakçının immün yanıtını bastırması virüsün yayılması için önemlidir. HCV, kendisine karşı anti-viral sinyal iletiminde önemli bir molekül olan STAT1'i etkileyerek immün sistem üzerindeki etkilerini gerçekleştirmektedir[45]. IFN, sinyal yolağı ile etkileşerek HCV kor protein virüsün devamlılığına katkıda bulunmaktadır[46]. NS3A ve NS4A gibi diğer HCV proteinleri sinyal yolağını farklı bir yoldan etkilemektedirler[45]. HCV kor proteini anti enflamatuvar bir nükleer protein olan peroksizom proliferator-aktivated receptor- α (PPAR α) 'yı etkileyerek HCV patojenezini etkilemektedir.

2.5.1. HBV İle Koenfeksiyon

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların %10-15'inde HCV enfeksiyonu[47], kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların ise yaklaşık %25-30'unda HBV enfeksiyonu bulunmaktadır. HCV ve HBV ile eş zamanlı enfeksiyonu olmak fulminan hepatit, karaciğerde fibrozis ve hepatosellüler kanser riskini arttırmaktadır. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalar HBV enfeksiyonu olduklarında %34 dekompanse olabilirler. Yüzde 11 oranında karaciğer yetmezliği gelişebilir, %10 ise ölümlü sonuçlanabilir[47]; ancak HBV, özellikle virüs düşük titrede bulunuyorsa her zaman kronik hepatit C enfeksiyonu seyrini değiştirmemektedir. HCV enfeksiyonu olan hastalarda %25-30 oranında en hassas yöntemlerle dahi tespiti güç olan gizli HBV enfeksiyonu olabilir, ancak bu HBV olmayan hastalardakine göre farklı histolojik, biyokimyasal sonuçlar[48, 49] ya da anti-viral tedavi yanıtı doğurmamaktadır[50, 51]. HCV enfeksiyonu olan hastanın

HBV enfeksiyonu olmasının sonuçları virüsün virülansına ve konakçı faktörlerine bağlı olarak değişkendir. Bu noktada kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların aşılama ile HBV ve HAV' ne karşı korunması gerektiği görülmektedir.

2.5.2. HIV ile Koenfeksiyon

Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların %10'u HIV enfeksiyonu ve batı toplumlarında HIV ile enfeksiyonu olan hastaların %25'i aynı zamanda kronik hepatit C enfeksiyonu taşımaktadır[52]. HIV ve HCV ile eş zamanlı enfeksiyonun olması hastalığın ilerleme riskini arttırmaktadır[20, 40, 52]. HIV pozitif hastalarda anti-retroviral tedavi ile yaşam süresi uzamasıyla eş zamanlı HCV enfeksiyonu ile ilgili gelişen komplikasyonlar sık olarak görülür ve klinik tabloyu komplike eder[47]. HIV enfeksiyonuna bağlı gelişen tüm mortalitenin içerisinde HCV enfeksiyonunun payı net olmasa da[53] HCV ve HIV pozitif hastaların uzun dönem sağ kalımları içerisinde önemli klinik problem teşkil etmektedir. HCV ve HIV tedavisinin zamanı dikkatli düşünülerek kararlaştırılmalıdır. İlerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda tedavi bir an önce başlanırken, HIV ve HCV ile eş zamanlı enfeksiyonu olan hastalarda; ilerlemiş karaciğer hastalığı ve iyi immün sistem fonksiyonları varsa hepatotoksisiteyi azaltmak amacıyla HCV tedavisi başlanabilir[52]. HIV ile eş zamanlı HCV enfeksiyonu olan hastalarda HCV tedavisi bir farklılık göstermemektedir[54, 55].

2.6. Tanı

HCV' ye karşı üretilen anti-HCV testleri 1990 yılında FDA onayı almıştır. O zamandan beri en az antikor testleri kadar iyi HCV RNA için nükleik asit testleri geliştirilmiştir. Hangi testin kullanıldığından bağımsız olarak tüm sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Karaciğer hastalığı olan risk gruplarında ve düşük prevalansı olan toplumlarda yanlış pozitif sonuçlar sık değildir ancak anti-HCV serolojik testlerinde yanlış pozitiflik olabilir[56]. Otoimmün hepatitli hastalarda yanlış anti-HCV pozitifliği görülmektedir[57, 58]. Ayrıca anti-HCV pozitifliği tedavi edilmiş hastalarda da görülmektedir.

HCV enfeksiyonu tanısında önemli olan nokta herhangi bir semptomu olmadan bazı grupların taranması gerektiğidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Tarama yapılması gerekenler

Kişiler	Tarama şekli
Kendisini İV yasadışı madde bağımlısı olmayan ancak geçmişte en az bir kez bu şekilde uyuşturucu madde kullananlar	Anti-HCV
HCV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu kişiler: <ul style="list-style-type: none"> • HIV enfeksiyonu olanlar • Hemodiyaliz hastaları • Açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar 	Anti-HCV ya da HCV RNA
Kan ve kan ürünlerinde HCV' ün rutin taranmasından önce transfüzyon ya da organ nakli yapılanlar	Anti-HCV ya da HCV RNA
HCV pozitif anneden doğan çocuklar	18. aydan sonra anti-HCV, HCV RNA
HCV pozitif kana mukozal temas ya da iğne batmış sağlık ve toplum güvenliği personeli, HCV pozitif partneri olanlar	Anti-HCV ya da HCV RNA Anti-HCV
HCV prevalansının yüksek olduğu yerden gelenler	Anti-HCV

Anneden bebeğe HCV geçişi ayrıca önemlidir. On sekizinci aydan önce anti-HCV herhangi bir bilgi vermez çünkü anti-HCV Ig G yapısındadır ve plasentadan geçebilmektedir[59]. On sekiz aydan büyük anti-HCV pozitif olan çocuklarda HCV RNA ile enfeksiyon araştırılır. Eğer aile tarafından istenirse HCV RNA 18 aydan önce en erken ikinci ayda bakılabilir[60]. Erken süt çocuğu döneminde HCV RNA pozitif ise 12 aylıktan sonra test tekrarlanmalıdır.

Bazen HCV saptanamamaktadır. HCV' ün aralıklı viremi yapma olasılığı nedeniyle HCV RNA'nın bir kez negatif bulunması enfeksiyonu dışlamamasına karşın anti-HCV' ün negatif olması enfeksiyon olmadığını gösteren güvenilir bir testtir.

2.6.1.1. Enzim İmmunoassay Testler

HCV genomunun NS4 bölgesinden kodlanan C100-3 antijenine karşı geliştirilen birinci jenerasyon enzim immunoassay (EİA) testlerinin hassasiyeti düşük olduğu için kullanımı oldukça sınırlıydı[61, 62]. Enfeksiyonun erken evresinde HCV RNA pozitif olmasına rağmen EİA testi negatif olabilir. Otoimmün hepatit de Anti-HCV pozitifliği hipergammaglobülinemiye bağlıdır. Ancak anti-LKM pozitif kronik hepatitli hastalarda otoimmün sürecin HCV enfeksiyonunun sonucu olabileceği düşünülmelidir[63, 64]. Otoimmün hepatitli hastalarda yanlış anti-HCV pozitifliği olduğu hallerde HCV enfeksiyonunu kanıtlamak için doğrulama testleri yapılmalıdır.

Birinci jenerasyon testlerin sınırlılıkları HCV RNA'nın farklı yerlerinden kodlanan yapısal ya da yapısal olmayan antijenlerin de katılımı ile ikinci ve üçüncü jenerasyon testlerin oluşturulmasına yol açmıştır. HCV' nin ek antijenlerine karşı geliştirilen ve daha erken dönemde görülen antikoları tespit eden testler hassasiyet ve özgüllüğü arttırmaktadır[65]. Bugün tarama için kullanılan HCV serolojik testleri oldukça hassastır ancak hala özellikle kan vericileri gibi düşük risk gruplarında yanlış pozitif sonuçlar görülmektedir. Yanlış pozitif EİA sonuçlarını çözmek için gelişen antikoları saptayan rekombinant immunoblot yöntemi (RİBA) geliştirilmiştir.

2.6.1.2. Nükleik Asit ve Baz Belirleme Teknolojisi

HCV' ün baz dizisini PCR yöntemi ile çoğaltmak akut ve kronik hepatit C enfeksiyonu sırasındaki viremiyi saptamakta etkili bir yöntemdir[56]. Karaciğer hastalığı olan EİA çalışması pozitif hastaların büyük bir bölümü (>%90) PCR ile HVC RNA pozitif bulunmaktadır. Bu, enfeksiyonun doğrulanması için RİBA yöntemine nazaran PCR ile HCV RNA tayininin daha uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir. Hemodiyaliz ya da transplantasyon hastalarında immün baskılanma nedeniyle ve immün yetmezliği olan hastalarda HCV antikoru üretilmeyeceği için HCV enfeksiyonu tanısında nükleik asit tayini daha etkili bir yöntemdir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de HCV RNA tayini önemli yer tutmaktadır.

HCV ile karşılaştıktan sonra günler içerisinde, antikor oluşumundan ve alanin aminotransferaz düzeyinin yükselmesinden haftalar önce polimeraz zincir reaksiyonu ile viremi saptanabilir. Anti-HCV pozitif ve ALT normal olan hastalarda karaciğer hastalığının göstergesi HCV RNA'nın serumda bulunmasıdır[66].

HCV RNA'nın PCR ile tayini (i) antikor oluşumundan önce akut enfeksiyon tanısında; (ii) antikor sonuçlarının doğrulayıcı olmadığı ya da immün baskılanma nedeniyle antikor testlerinin güvenilir olmadığı hastalarda; (iii) devam eden ve düzelmiş enfeksiyonu ayırmak için; (iv) tedavi yanıtını belirlemek için kullanılmaktadır.

Kronik hepatit C hastalarının izleminde ve tedavinin yönlendirilmesinde altın standart yöntem sayısal HCV RNA tayinidir. HCV RNA titresi kronik hastalık seyrinde dalgalanma gösterdiği için [67] anti-HCV' nin pozitif olduğu halde HCV RNA'nın bir kez negatif olması HCV enfeksiyonunun düzeldiğini göstermez .

2.6.1.3. HCV Genotip Tayini

Sadece tedavi alacak hastalarda HCV genotip tayini yapılmalıdır, çünkü tedavi süresi genotipe göre de belirlenmektedir. Genotip belirlemek direk sekans analizi, genotip özgül oligonükleotid problemlerinin ters hibridizasyonu ya da belirli uzunluktaki parçaların polimorfizmleri kullanılarak yapılabilir. Mevcut ticari testler, hastaların %1-4'ünde karışık sonuçlar vermekteyken, %3'ünden azında da bir sonuç vermemektedir[68].

2.7. Korunma

HCV enfeksiyonunu ve HCV ile ilişkili hastalıkları azaltmak için primer ve sekonder koruma önlemlerinin alınması gerekir. HCV insidansının son on yılda düşmesine karşın etkili bir aşının ve pasif immünizasyon yöntemlerinin henüz geliştirilememiş olması; HCV' ün eliminasyonu ve/ve ya etkisinin azaltılmasına yönelik yürütülen mücadelenin devam edeceğine işaret etmektedir. Primer koruma yöntemi olarak kan ürünlerinin taranması transfüzyon ilişkili HCV enfeksiyonunda dramatik azalmaya yol açmıştır. HIV enfeksiyonunu önlemek için alınan önlemler ikincil olarak HCV enfeksiyonunu da azaltmaktadır.

Bugün HCV enfeksiyonu için risk altında olan kişileri tanımlamak ve onlara danışmanlık yapmak yerinde tıbbi bir uygulamadır. İntravenöz madde kullanımını dolayısı ile bulaş riskini azaltmak için yapılan methadon tedavisi ve iğne ile şırınga değişiminin önlenmesi için yapılan eğitim programı etkili olmuştur[20]. Aslında etkili bir aşı geliştirilmesi, pek yakın zamanda mümkün olmasa da HCV' ün eradikasyonu için en umut verici olaydır.

Kan ürünleri ile kirlenmiş olabilecek diş fırçası ve tıraş aletlerinin evde paylaşılmasını engellemek önemlidir. Sarılmak, öpmek, öksürmek, hapsirmek ya da bardakların ve yemek malzemelerinin paylaşımı ile HCV bulaştığına dair kanıt yoktur. HCV okula gitmeyi ve spor aktivitelerine katılımı engellememelidir.

2.8. Tedavi Ve İzlem

Kronik hepatit C enfeksiyonu nedeniyle çocukların da tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonunun karaciğerde fibrozis oluşturmasının yıllar alması ve çocuklarda ciddi hastalığın nadir görülmesi nedeniyle erişkin yaşlara kadar tedavisiz izlemek pek çok çocuk hasta için uygun bir seçenek olabilir. Çocukluk dönemindeki tedavilerde daha yüksek oranda olumlu sonuçlar görülmekte ancak daha sık yan etkilerle karşılaşılmaktadır. Bu yan etkiler bazen oldukça ciddi olmaktadır. Bir kısım hastada tam düzelme sağladığı için tedavi verilmesi de uygundur. Ergenlerin ve genç erişkinlerin yoğun bir okul hayatının ve iş yükünün olması tedaviye uyumsuzluklara yol açabilir. Ergenlerin ve genç erişkinlerin aksine çocuklarda tedavi, uyumlu bir bakıcı ve iyi programlanmış tedavi rejimleri ile daha kolay başarılabilir.

İlerleyici karaciğer hastalığı ya da serum aminotransferaz düzeyleri sürekli yüksek olan kronik hepatit C enfeksiyonlu çocuklar tedavi edilmelidir. Hafif hastalık bulguları olarak nitelendirilen normal aminotransferaz seviyesi, minimal enflamasyon ve minimal fibrozisi olan kronik hepatit C enfeksiyonlu çocuklar da, viral eradikasyon oranlarına ve hastalığın ilerlediğine dair belirteçlerin olmamasına karşın tedavi edilmelidir[21, 69, 70]. Sonuç olarak çocuk hastalar tedavi edilmelidir. Tedavinin amaçları; (i) viral enfeksiyonu yok etmek, (ii) son dönem karaciğer hastalığını ve hepatoselüler kanseri engellemektir. Çocuklardaki kronik hepatit C enfeksiyonu için bugün IFN- α veya peg-IFN- α ve ribavirin tedavileri mevcuttur. Kronik hepatit C enfeksiyonu için erişkinlerde ve 3-17 yaş arası çocuklarda birinci basamak tedavi olarak peg-IFN- α ve ribavirin tedavisinin kullanılması önerilmektedir[71].

Çalışmalarda peg-IFN- α ve ribavirin kombinasyonunun IFN- α tedavisine olan üstünlüğü gösterilmiştir. Ayrıca peg-IFN- α tedavisi IFN- α tedavisi gibi haftada 3 doz yerine haftada tek doz uygulanmaktadır. Genotip 1 için düşük viral yük

(600000IU/ml ya da 2×10^6 kopya/ml) ve HCV genotip 2 - 3 olması (genellikle %80'den fazla kalıcı viral yanıt) tedavinin viral yanıt olasılığını arttırmaktadır[72-74].

IFN- α virüslere karşı oluşturulan doğal immün yanıtta önemli yer tutan bir sitokindir. Dolaşımdaki IFN- α , Janus active edilmiş kinaz (JAK), sinyal iletim yolları ve transkripsiyon aktive ediciler üzerinden çalışan hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak pek çok geni indüklemektedir. Bu genler çift sarmal RNAazlar, viral proteinlerin translasyonunu engelleyen faktörler, viral haberci HCV RNA'nın stabilizasyonunu engelleyen proteinlerden oluşmaktadır. Bu genlerin IFN- α ile uyarılması natural killer hücrelerin aktivasyonuna, dendritik hücrelerin olgunlaşmasına, hafıza T-hücrelerinin proliferasyonuna ve T-hücre programlı ölümünün engellenmesine yol açmaktadır[75]. Rekombinant IFN- α' ya kovalent bağ ile büyük bir polietilen glikol molekülü iliştilendiğinde oluşan peg-IFN- α' nın daha uzun yarılanma ömrü, daha iyi farmakokinetik özellikleri ve viral yanıt oranları vardır[76, 77].

Ribavirin tedavisinin IFN- α' ya eklenmesi ile kalıcı viral yanıt (%30-40'lara kadar) ve tedavi sonu viral yanıt oranları belirgin olarak artmıştır[73]. Kombinasyon tedavileri peg-IFN- α monoterapisine nazaran belirgin olarak HCV enfeksiyonun nüksetme oranlarını azaltmıştır[78, 79]. Bu veriler erişkin çalışmalarında olduğu kadar pediatrik çalışmalarda da elde edilmiştir[73, 80]. Ribavirin virüslere karşı geniş etki profili olan ve immünomodülatör özellikler taşıyan bir oral nükleozid analogudur[81]. Etki mekanizması tamamen net olmasa da ribavirinin HCV replikasyonu üzerine direk etkisi gösterilmiştir[82] Ribavirin kullanımı virionun hızlı, ölümcül mutasyonlar geliştirmesine ve viral RNA sentezi için gerekli hücre içi GTP' in azalmasına yol açmaktadır[83].

FDA onayı almış iki tip peg-IFN- α vardır. Bunlar IFN- α 2a ve IFN- α 2b'dir. Peg-IFN- α 2b 60 mcg/m²/hafta dozunda cilt altına uygulanmakta ve peg-IFN- α 2a ise 180 mcg/1,73 m² haftada bir kez cilt altına uygulanmaktadır. Bu iki peg-IFN- α' un birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Her ikisi de 15mg/kg/gün olacak şekilde bölünmüş iki dozda ribavirin tedavisi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Genotip 1 ya da 4 için önerilen tedavi süresi 48 hafta iken genotip 2 ya da 3 için ise 24

haftadır. Ayrıca 24 hafta sonunda HCV RNA seviyesi hala tespit edilemez düzeylere inmemiş ise tedaviyi uzatmanın yararı olmadığı gösterilmiştir[84].

2.8.1. Tedavinin Yan Etkileri ve İzlemi

IFN- α ve ribavirin hayat kalitesini etkileyebilecek pek çok muhtemel yan etkiye sahiptir[85, 86]. İstenmeyen olayların önüne geçmek ve zamanında müdahale etmek için yan etkilerin eksiksiz bir şekilde anlaşılması gereklidir. Aile ve hasta yan etki izleminin gerekliliği konusunda eğitilmelidir. Kronik hepatit C enfeksiyonlu çocuk hastalarda peg-IFN- α ve ribavirin tedavisi ile gözlenen yan etkiler ve istenmeyen olaylar tablo 2.2' de, bu yan etkileri izlemek için verilen öneriler de tablo 2.3' te sıralanmıştır. Tedavi alan çocukların neredeyse hepsinde yapısal semptomlar görülmektedir. Ateş, halsizlik, kas ağrıları, eklem ağrıları, baş ağrısı ve bulantı bu yapısal semptomlar içerisinde sayılabilir. Bulantı haricindeki semptomlar ağırlıklı olarak IFN tedavisi ile ilişkilidir. Bu yapısal semptomlar IFN enjeksiyonunu takip eden ilk 24 saat içerisinde olmakta ve büyük bir bölümü bir iki ay içerisinde azalmakta ya da tamamıyla kaybolmaktadır[85, 87].

Peg-IFN- α ve ribavirin tedavisi alan çocuk hastalarda kilo alımı ve boy uzamasında yavaşlama olmaktadır. Peg-IFN- α ve ribavirin tedavilerinin her ikisi de iştahsızlık, bulantı, kilo kaybına neden olmaktadır. %10'dan fazla kilo kaybı olunca ribavirin dozunun ve vücut kitle endeksinde %10'dan fazla azalma olması halinde ise peg-IFN- α dozunun düzenlenmesi önerilmiştir. Hastaların %70'inde tedavi süresince büyüme hızı azalmakta, ancak tedavi sonrasında normale dönmektedir.

Yapısal semptomlardan sonra en sık olarak IFN- α tedavisinin indüklediği kemik iliği baskılanmasıyla karşılaşmaktadır ve tedavi alan hastaların üçte birinde görülmektedir[73, 74]. Kemik iliğine olan etkisini sıklıkla beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısının, nadiren de trombosit ve kırmızı kürelerin azalması şeklinde göstermektedir. Genellikle tedavinin sekizinci haftası nötropenin en belirgin olduğu dönemdir ve tedavinin sonlandırılmasını izleyen bir iki hafta içinde normale dönmektedir[73, 88]. IFN- α tedavisinin neden olduğu trombositopeni genellikle bir bulgu vermemekte ve tedavinin ilk sekiz haftası içinde görülmekte, trombosit sayısı tedavi boyunca bu seviyede kalmaktadır[85]. Megakaryosit yapımının baskılanması, trombositlerin

Tablo 2.2 Farklı çalışmalarda gözlenen tedavi yan etkileri

Yan Etki	Schwarz ark Peg-IFN- α 2a, RBV[73] n=55	Wirth ark Peg-IFN- α 2b, RBV[74] n=107	Abdel-Aziz ark* Peg-IFN- α 2a, RBV[88] n=30
Konstitüsyonel			
ateş "grip-benzeri şikayetler"	91	80	77
Yorgunluk	27	30	17
baş ağrısı	62	62	47
İştahsızlık	13	29	27
kas ve eklem ağrısı	36	17	10
Gastrointestinal			
Bulantı	--**	18	27
Kusma	--**	27	20
kilo kaybı	--	19	76
Hematolojik			
Nötropeni	27	33	56
Anemi	--	11	46
Nöropsikiyatrik			
Depresyon	4	4	--
sinirlilik***	31	37	
uykusuzluk	11	3	--
Dermatolojik			
enjeksiyon yeri reaksiyonu	45	29	--
Döküntü	20	--	--
Alopesi	--	17	--

* Sadece bu çalışmada 12 haftalık dönemdeki yan etkiler incelenmiştir.
** Gastrointestinal semptomlar(bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı): %56 bu çalışmada
*** sinirlilik, aksiyete, ajitasyon, huzursuzluk, ruh hali değişikliği dahil

kapillerde birikmesi[89] ve immün aracılı trombosit yıkımı gibi farklı mekanizmalar trombositopeniye yol açmaktadır[90, 91].

Tablo 2.3 HCV tedavisi sırasında yapılacak laboratuvar testleri

Tedavi Sırasındaki İzlem	
Tam kan sayımı (mutlak nötrofil sayısı)	0, 1, 2, 4, 8, 12 ve 4-8 haftada bir
Karaciğer paneli, kan şekeri	0, 1, 2, 4, 8, 12 ve 4-8 haftada bir
TSH/ total T₄	0, 12, 24, 36, 48 haftada
İdrarda β-HCG (13 yaş üstü kızlarda)	0, 24 haftada
Protrombin zamanı	0; klinik gereklilik halinde
İdrar tetkiki	0; klinik gereklilik halinde
HCV RNA	0, 24, 48, 72 haftada

Kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların hemolitik anemi geliştirmelerinin arkasındaki en önemli neden ribavirin kullanımındır ve özellikle tedavinin dördüncü haftası etkisinin en fazla olduğu zamandır[85, 88]. Ribavirin

ürünlerinin antioksidan mekanizmayı bozması ve kırmızı kürelerin oksidatif hasarını arttırması sonucu hemoliz görülmektedir[92]. Ribavirin ilişkili anemi nedeniyle peg-IFN- α 2a alanların %25'inde[73] ve peg-IFN- α 2b alanların %7'sinde ribavirin dozunun azaltılması gerekmiştir[74]. Kemik iliği baskılanması sonucu doz ayarlaması için izlenebilecek yol sunulmuştur(Tablo 2.4, Tablo 2.5, Tablo 2.6.1, Tablo 2.6, Tablo 2.7). Tedavi süresince yan etkiler nedeniyle yapılan doz azaltmalarının kalıcı viral yanıt oranları üzerinde belirgin bir etkisi oluşmamıştır[73, 74].

Tablo 2.4 Ribavirin dozu ve anemi gelişmesi halinde yapılacak doz değişikliği

Ribavirin Dozu	
Orjinal Doz	Azaltılmış Doz
15mg/kg/gün bölünmüş iki dozda	7,5mg/kg/gün tek ya da bölünmüş iki dozda
Hemoglobin (gr/dL)	Tedavi
<10	<ul style="list-style-type: none"> • Ribavirin dozunu %50 azalt • Haftalık izle ve Hb>10gr/dL olunca orjinal doza çık
<8,5	<ul style="list-style-type: none"> • Ribavirin tedavisini kes

Bazı durumlarda sadece doz azaltmak kemik iliği baskılanmasını düzeltemeyebilir bu nedenle ciddi ya da semptomatik anemi veya nötropeni tedavisi için bulguya özgü tedaviler gerekebilir[93]. Örneğin anemi için Epogen, nötropeni için GCSF ve kan ürünleri kullanılabilir. Peg-IFN- α ve ribavirin tedavisi alan kronik HCV enfeksiyonlu erişkin hastaların %85'inde endojen EPO üretiminin azalmasına bağlı anemi[94, 95]; %20-25'inde anemi ve ilgili semptomlarına bağlı doz azaltılması gerektiği görülmüştür[96]. İlginç bir şekilde daha iyi kalıcı viral yanıt ile anemi arasında bir bağlantı kurulmuştur ve Epogen klinik olarak belirgin anemiyi düzeltirken bu olguyu değiştirmemektedir[95, 97]. Bu yardımcı tedavilerin kalıcı viral yanıt oranlarını, standart tedaviye olan bağlılığı ve hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir[98-100].

Erişkin kronik hepatit C' li peg-IFN- α tedavisi alan hastalarda en sık nötropeni nedeniyle (%25' kadar) doz azaltılmaktadır. GCSF mutlak nötrofil sayısını yükseltmekte, kalıcı viral yanıtı arttırmakta ve iyi tolere edilmektedir[101, 102]. Epogen gibi GCSF için de kronik hepatit C tedavisi seyrinde kullanılmak üzere

çocuklarda önerilen bir doz yoktur. Trombositopenisi olan hastaların hiçbirinde kanama görülmemiştir ve doz ayarlanması nadiren gerekmiştir. Trombosit transfüzyonunun yararları çok net ortaya konulamamıştır[93]. Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan çalışmalarda kemik iliği baskılanması doz ayarlamaları ile basit bir şekilde kontrol edilebilmiştir[73]. Bu da kronik hepatit C' li çocuk hastaların tedavisinde genellikle büyüme faktörlerinin gerekli olmayabileceğini göstermiştir.

Tablo 2.5 Peg-IFN- α 2a/2b dozları

Haftalık Peg-IFN-α2a Dozu			
Orjinal Doz	Düzyey 1 Azaltma	Düzyey 2 Azaltma	Düzyey 3 Azaltma
180 mcg/1,73m ²	135 mcg/1,73m ²	90 mcg/1,73m ²	45 mcg/1,73m ²
Haftalık Peg-IFN-α2b Dozu			
Orjinal Doz	Düzyey 1 Azaltma	Düzyey 2 Azaltma	Düzyey 3 Azaltma
60 mcg/m ²	45 mcg/m ²	30 mcg/m ²	15 mcg/m ²

Kronik hepatit C tedavisi sırasında IFN ilişkili nöropsikiyatrik semptomların yönetimi en ilginç olanlarıdır. IFN tedavisi altta yatan depresyonun, anksiyetenin ya da intihar düşüncelerinin kötüleşmesine ya da başlamasına yol açabilir[103]. Tedaviye başlamadan önce esasen bazal bir nöropsikiyatrik değerlendirme ve özellikle depresyon bulguları yönünden inceleme yapılması gereklidir. Nöropsikiyatrik bulgular tedavi sırasında 3 ila 6'ncı aya kadar görülmeyebilir[85]. Çalışmalarda kronik hepatit C' li tedavi alan hastaların üçte birinde psikiyatrik ya da istenmeyen yan etkiler gözlenmiştir.

Kronik hepatit C tedavisi sırasında karşılaşılan en sık endokrin yan etki tiroid hormon anormallikleridir ve erişkin hastaların %1-6'sında görülmektedir[85]. Tedavinin herhangi bir aşamasında karşılaşılabilecek tiroid fonksiyon bozukluğu bezin sentez ve salgı işlevinin engellenmesi ya da anti-tiroid peroksidaz ile anti-tiroglobulin antikoru yapıımı sonucu gelişmektedir[104]. Kronik hepatit C nedeniyle tedavi alan çocuklarda hipotiroidi insidansı %2-3 bulunmuş ve bu hastaların büyük bir bölümüne tiroid hormonu verilmiştir[73, 74]. Tedavi sırasında üç ayda bir TSH ve serbest T4 değerlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Tiroid

hasarında rol alan otoimmün mekanizmaya benzer şekilde nadir de olsa IFN ilişkili adrenal yetmezlik ve ya diyabet gelişebilir[73].

Tablo 2.6 Kemik iliği baskılanması sonucu yapılabilecek peg-IFN- α doz değişiklikleri

Parametreler	Tedavi
Mutlak Nötrofil Sayısı (hücre/mm³)	
750-999	<ul style="list-style-type: none"> Hafta 1-2: Düzey 1 azaltma Hafta 3-48: Müdahale yok
500-749	<ul style="list-style-type: none"> Hafta 1-2: ≥ 750 olana dek dozu ertele ve sonra düzey 1 azaltma Hafta 3-48: Düzey 1 azaltma
250-499	<ul style="list-style-type: none"> Hafta 1-2: ≥ 750 olana dek dozu ertele ve sonra düzey 2 azaltma Hafta 3-48: ≥ 750 olana dek dozu ertele ve sonra düzey 1 azaltma
<250 ya da febril nötropeni	<ul style="list-style-type: none"> İlacı kes
Trombosit Sayısı (hücre/mm³)	
35000-49000	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50000 olana dek dozu ertele ve sonra düzey 1 azaltma
25000-34000	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50000 olana dek dozu ertele ve sonra düzey 2 azaltma
<25000	<ul style="list-style-type: none"> İlacı kes

IFN tedavisi süresince retinopati, optik nörit ve ya nöropati gibi çok çeşitli göz komplikasyonları görülebilir. Tedavi süresince karşılaşılan herhangi bir görme problemi ya da şikayeti bir an önce oftalmolog tarafından değerlendirilmelidir.

Tablo 2.7 ALT yükselmesi sonucu yapılabilecek doz değişiklikleri

Parametreler	Tedavi
ALT	
$\geq 5x$ ve $< 10x$	<ul style="list-style-type: none"> 1 hafta içinde ALT tekrarla ALT düşüyorsa mevcut dozda devam et ve haftada 1-2 ALT bak ALT artıyorsa ancak $< 10x$ ise düzey 1 azaltma ve düşene kadar haftalık ALT bak
$\geq 10x$	<ul style="list-style-type: none"> 1 hafta içinde ALT tekrarla ALT düşüyorsa ancak 5-10x arasında ise düzey 1 azaltma ve düşene kadar haftalık ALT bak ALT $\geq 10x$ ise ilacı kes

Enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar, kuru cilt, kaşıntı ve alopesi gibi çok çeşitli cilt bulguları gelişmektedir. Bunları yanında ribavirin yaygın eritemli, inflamatuvar, makülopapüler lezyonlar ile karakterize döküntüye de neden olmaktadır ve tedavinin kesilmesi ile tamamen düzelmektedir[105]. Alopesi kadınlarda daha sık karşılaşılmaktadır[85] ve bir çalışmada çocuk hastaların %17'sinde alopesi saptanmıştır. Ribavirin tedavisinin bir diğer önemli etkisi de oldukça teratojenik oluşudur[106]. Bu nedenle 13 yaş ve üzerindeki her kadın hastaya tedavinin başında ve 24'üncü haftasında HCG testi yapılması kuvvetle önerilmektedir.

Sonuç olarak çocuk hastalarda kronik hepatit C tedavisi seyrinde istenmeyen etkileri gözlemek tedavinin önemli bir parçasıdır. Yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması nadiren gerçekleşmekte ve uygun tedavi seçenekleri ile tüm yan etkiler ortadan kaldırılabilmektedir.

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisi bazı hasta gruplarında kişiye özel şekillendirilmelidir. Aşağıda bu hastalar ayrı başlıklar altında incelenecektir:

1.Genç Yaş: Üç yaş altındaki çocuklarda tedavi onaylanmamıştır ve genellikle HCV tedavisi verilmemelidir. Bu yaş grubunda HCV enfeksiyonu hala kendiliğinden düzelebilir ve IFN tedavisinin yan etkileri çok küçük çocuklar için henüz aydınlatılmamıştır.

2.Yasadışı Madde Kullananlar: Genelde tedaviye rejimlerine uyumu etkileyecek ek bir tıbbi durumu olan hastalar tedavi edilmemektedir. Yasadışı madde kullanımı hikayesi olan ergenler ve genç erişkinler bu gruba girebilir. Ancak madde kullanımı olan 953 erişkinin incelendiği on altı prospektif çalışmanın meta-analizinde bu grupta da genel toplumla kıyaslanabilecek derecede ilaç etkinliği ve tedaviye uyum bildirilmiştir[107]. Yasadışı ilaç kullanan hastalarda %44-60 arası kalıcı viral yanıt oranları alınırken, hastaların %18-35 kadarı da tedaviyi yarıda kesmiştir. Hastaların %1-3 kadarı da ciddi psikiyatrik problemler nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır. Bu oranlar ve yasadışı ilaç kullanan hastaların alınmadığı bir çalışma sonuçları ile oldukça benzerdir. Bu çalışmada da %39-61 arası kalıcı viral yanıt, %12-41 arası tedaviyi bırakma ve %0-6 civarında ciddi psikiyatrik problem oranları bildirilmiştir. Sonuç olarak uyuşturucu madde kullanım hikayesi olan ergenlerin tedavisi o hastanın kendi özelliklerine göre şekillendirilmelidir.

3. Psikiyatrik Hastalığı Olanlar: Kronik HCV tedavisinin depresyon, konfüzyon, mani, psikoz, halüsinasyon ve intihar düşünceleri gibi iyi bilinen çok sayıda nöropsikiyatrik yan etkisi olmaktadır. Tedaviyle, bilinen bir psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların kontrolden çıkabileceği ve semptomlarının alevlenebileceği bilinmektedir. Hastalara tedavinin önündeki bariyerlerin, özellikle psikososyal problemlerin üstesinden gelmek için yardım edilmelidir çünkü kronik HCV tedavisi oldukça etkindir. Tedavi öncesinde bir psikiyatrist ile görüşülmeli ve tedavi süresince de aralıklı psikiyatrik değerlendirmeler yapılmalıdır ve ciddi nöropsikiyatrik yan etkiler görüldüğünde hemen müdahale edilmeli tedavinin kesilme olasılığı düşünülmelidir..

4.HIV ile Eş Zamanlı Enfeksiyonu Olanlar: HIV ve HCV ile eş zamanlı enfeksiyonu olan çocuklarda ve ergenlerde peg-IFN- α ile ribavirin tedavisinin zamanına, etkinliğine ve yararına ilişkin kanıtlar oldukça sınırlıdır. Bugün HIV'nin HCV enfeksiyonunun seyri üzerindeki olumsuz etkisi çok net bilinmektedir. HIV ve HCV ile eş zamanlı enfeksiyonu olan kişilerde daha yüksek oranda virüs devamlılığı, artmış virüs yükü, son dönem karaciğer hastalığına ilerlemenin daha hızlı olduğu bildirilmiştir. HIV için verilen anti-retroviral tedavi (HAART) ile immün fonksiyonların düzeltilmesi HIV'nin HCV üzerindeki olumsuz etkisini azaltmaktadır ancak yine de peg-IFN- α ve ribavirin ile elde edilen kalıcı viral yanıt oranları %15-50 ile sadece HCV enfeksiyonu olan grubunun altında kalmaktadır[108]. HIV ve HCV ile eş zamanlı enfeksiyonu olan hastalar, genotipten bağımsız, çocuklar da dahil en az 48 hafta tedavi almalıdır[109, 110]. Eğer kronik HCV enfeksiyonu için tedavi başlanmışsa yan etkiler için çok yakın izlenmelidir.

5.HBV ile Eş Zamanlı Enfeksiyonu Olanlar: HBV'ün de HCV enfeksiyonu seyri üzerinde olumsuz etkisi vardır. Eğer HCV ve HBV ile enfeksiyonu olan bir çocuğun tedavisine karar vermek gerekirse, erişkin çalışmalarında edinilen bilgiler doğrultusunda ve genotipten bağımsız peg-IFN- α ile ribavirin tam dozda verilmelidir.

6.Çok Sayıda Kan Transfüzyonu Yapılanlar: Bu grup içindeki hastaların büyük çoğunluğunun orak hücreli anemi ve talasemi gibi hemolitik hastalıkları vardır. HCV enfeksiyonu olma riski maruz kaldıkları kan ürünü sayısından ziyade kan ürünü transfüzyonu zamanı ile ilişkilidir ancak bu risk kan ve kan ürünlerinde

rutin HCV taraması yapılmaya başlandıktan sonra belirgin azalmıştır. Hemolitik hastalığı olan kişilerin izlemi tedavide ribavirin kullanımı ile daha da komplike olmaktadır. Çok sayıda kan transfüzyonu karaciğer demir yükünü arttırarak kronik HCV tedavisini karmaşık hale getirmekte, siroz gelişimini hızlandırmakta ve hepatoselüler kanser riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda tedaviye karar verildiği dönemde ribavirin getirdiği hemolitik yük ve karaciğer demir yükü hesaba katılmalıdır[111].

7.Transplant Hastaları: Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar arasında HCV enfeksiyonu prevelansı alınan organa bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda HCV enfeksiyonu prevelansı %40-50 arasındayken kalp, akciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda daha nadir görülmektedir. Karaciğer dışı transplantasyonlarda HCV enfeksiyonu greft, kan ve kan ürünü ile ilişkilidir. Kan ürünlerinde rutin HCV taraması sonrasında transplantasyon döneminde HCV enfeksiyonu olma ihtimali oldukça azalmıştır. Öncesinde enfeksiyonu olan hastaların büyük kısmında transplantasyon sonrası hepatit C viremi devam etmektedir. Ayrıca ilerleyici karaciğer hastalığı transplantasyon sonrası sağ kalımı etkilemektedir[112, 113]. Verilen immünsüpresif tedavilerin de hastalığın ilerlemesinde büyük payı vardır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde de erişkinlerde karaciğer transplantasyonunun en başta gelen nedeni kronik HCV enfeksiyonudur. Transplant alıcılarının üçte birinde kronik HCV enfeksiyonu gelişimi, siroz ve ölüm bildirilmiştir[114]. Kronik hepatit C'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan çocukların ve allogreftin beş yıllık sağ kalımları sırasıyla %72 ve %55' tir. Tekrar transplantasyon yapılmasıyla bu sağ kalım oranları %55 ve %34'e düşmektedir. HCV enfeksiyonunun nüksetmesi nedeniyle hastaların %31' ine tekrar transplantasyon yapılma kararı verilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların karaciğer transplantasyonları arasında ortalama 290 gün vardır. Orthotopik karaciğer transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda HCV nüksetme riski yüksektir ve bu nedenle transplantasyon tekrar edilme oranları yüksektir[115].

Karaciğer transplantasyonu yapılan ve HCV enfeksiyonunun tekrar ettiği hastalarda diğer solid organ alıcılarındakine nazaran HCV ile ilişkili karaciğer

hastalıkları daha ağır seyretmekte ve sağ kalım oranları düşüktür[116]. Bu hastalarda interferon temelli bir anti-viral tedavi önerilmektedir. Ancak karaciğer transplantasyonu sonrasında HCV enfeksiyonu tekrar eden hastalarda tedavi endikasyonları, tedavinin zamanı, ilaç dozları, tedavi süresi çok net değildir. Biyokimyasal ya da histolojik olarak hepatit bulguları öncesinde tedavi verilebileceği gibi klinik olarak hepatit geliştikten sonra da tedavi planlanabilmektedir. Hepatit bulgularının gelişmesi öncesinde tedavinin verilmesi düşük viral yük olması, henüz organ hasarı olmaması ve teorik olarak yüksek kalıcı viral yanıt alınabileceği için tercih edilmelidir. Ancak pratikte hastaların %40-60'ı transplantasyon sonraki dönemde aldıkları yüksek doz immünsüpresif, geliştirdikleri sitopeni, hafif böbrek yetmezliği ve diğer medikal sorunlar nedeniyle anti-viral tedavi alabilmektedir. Standart IFN ve ya peg-IFN tedavisinin tek başına kullanımı sırasıyla %0 ve %8 gibi düşük kalıcı viral yanıt oranları nedeniyle önerilmemektedir[117-119]. Tedaviye ribavirinin eklenmesiyle daha iyi sonuçlar alınabilmekte ancak bu dönemde ribavirin iyi tolere edilememekte ve sıklıkla doz ayarlaması yapılmaktadır[120, 121]. Tüm bu nedenlerle klinik olarak hepatit bulguları öncesinde tedavi verilmesi önerilmemiştir.

Hafif histolojik bulguları olan hastalarda 48 haftalık peg-IFN ve ribavirin tedavisi sonrasında %48, ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda ise %19 kalıcı viral yanıt alınmıştır[122].

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda daha önce elde edilen bilgilerden farklı olarak anti-HCV pozitif vericilerden yapılan nakillerde karaciğer hastalığına bağlı mortalite ve koroner arter hastalığına bağlı graft hasarı anti-HCV negatif vericilerden yapılan nakillere göre yüksektir[123, 124]. Akciğer transplantasyonu ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle nakil hasta grubunda tedavilerin kişiye göre oluşturulması gerekir.

Böbrek transplantasyonu yapılmış kronik HCV enfeksiyonlu hastalar da oldukça nadir bir diğer gruptur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda böbrek transplantasyonu yapılmış kronik HCV enfeksiyonlu hastaların ve transplante böbreğin sağ kalım oranları HCV enfeksiyonu olmayan kişilerle benzerdir[125]. Genellikle böbrek transplantasyonu sonrasında anti-viral tedavi verilmesi güvenli bir seçenek değildir[113]. Böbrek transplantasyonu sonrasında IFN- α tedavisinin sınırlı etkinliği mevcuttur. Ayrıca bu tedavi hastaların %15-64'ünde geri dönüşümsüz greft

reddine yol açmaktadır[126, 127]. IFN- α tüm bunlara T lenfositlerin ve monositlerin sitotoksik aktivitesini, sitokin ve HLA antijen yapımını uyararak neden olmaktadır[128]. Tüm diğer hasta gruplarında olduğu gibi böbrek ya da karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda HCV tedavisi verilmesi kararlaştırılması halinde yan etkiler için çok yakın takip edilmesi ve IFN veriliyorsa doku reddi konusunda uyanık olunması zorunludur.

8.Böbrek Hastalığı: HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında mortalite oranı böbrek yetmezliği olmayan kronik HCV hastalarına nazaran yüksektir. Çünkü bu hastalar sıklıkla ek problemler ve farklı enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan kişiler standart ya da azaltılmış doz IFN- α tedavisini ribavirinli veya ribavirinsiz alabilir. IFN- α tedavisi kronik HCV enfeksiyonu olan son dönem böbrek hastalarında orta derecede etkilidir[129]. Peg-IFN- α tedavisi ile hastaların hemen hemen üçte birinde kalıcı viral yanıt alınabilmektedir. Hastalara böbrek transplantasyonu yapılması planlanıyorsa, organ reddi riskini arttırdığı için öncesinde anti-viral tedavinin verilmesi önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızına göre tedavi şekillendirilebilir (Tablo 2.7).

9.Sirozlu Hastalar: Kırk beş çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde siroz gelişiminin erişkin hastalarda HCV tedavisinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir[130]. Siroz olmayan hastalarda virüsün temizlenmesi karaciğer komplikasyonu riskini azaltmakta ve sağ kalım oranlarını arttırmaktadır. Sirozlu hastalarda tedavinin riskleri ve olumlu etkileri tartışmalıdır. Ancak bu hastalara tedavi verilmek isteniyorsa artan doz protokolü başarılı bir tedavi için yardımcı olabilir. İlerlemiş hastalıkta artan doz protokolü ile %46 tedavi sonu yanıt ve %24 kalıcı viral yanıt alınmıştır[131]. Özellikle genotip 1 hastalarda %30 tedavi sonu yanıt ve %13 kalıcı viral yanıt alınırken, diğer genotiplerde %82 tedavi sonu yanıt ile %50 kalıcı viral yanıt bildirilmiştir.

10. Alain Aminotransferaz Düzeyi Normal Olanlar: HCV enfeksiyonu seyrinde tipik olarak ALT değerleri dalgalanmaktadır ve bu nedenle altı aylık bir dönemde aralarında en az bir aylık süre olan, farklı zamanlarda bakılan 2-3 değer normal sınırlarda olması halinde ALT değerinin normal sınırlarda olduğu söylenebilir.

Beklenildiği gibi ALT seviyesi normal olan hastalarda belirgin olarak daha az karaciğer fibrozisi gelişmektedir[132-135]. Ancak normal ALT seviyesi olmasına karşın %5-30 oranında belirgin fibrozis gözlemlendiği hatta %1.3 oranında siroz geliştiği bildirilmiştir[136-138]. Bu nedenle ALT seviyesinden ziyade HCV tedavisine başlamak için karaciğer hastalığının düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır[122].

Tablo 2.8 GFR'a göre HCV tedavisinin doz değişiklikleri

Evre	IFN	Ribavirin
1 (GFR \geq 90)	Peg-IFN- α 2a: 180 mg SC her hafta	800–1200 mg day ⁻¹ bölünmüş iki dozda
2 (GFR=60-90)	Peg-IFN- α 2b: 1.5 mg kg ⁻¹ SC her hafta	
3 (GFR=30-59)	Peg-IFN- α 2a: 135 mg SC her hafta	Peg- Stage 3: 400–800 mg day ⁻¹ bölünmüş iki dozda GFR<50 olunca önerilmemektedir
4 (GFR=15-29)	IFN- α 2b: 1 mg kg ⁻¹ SC her hafta	
5 (GFR<15)	Peg-IFN- α 2a: 135 mg SC her hafta IFN- α 2b: 1 mg kg ⁻¹ SC her hafta	Peg- önerilmemektedir
5D	IFN- α 2a: 3 mU SC haftada 3 kez Ya da IFN- α 2b: 3 mU SC haftada 3 kez Peg-IFN- α 2a: 135 mg SC her hafta IFN- α 2b: 1 mg kg ⁻¹ SC her hafta	IFN- önerilmemektedir. Peg-

GFR:ml dak⁻¹ 1.73 m⁻²

11.Akut Hepatit C Enfeksiyonu: Akut hepatit C enfeksiyonunda tedaviye alınan yanıt kronik HCV enfeksiyonuna nazaran daha iyidir ancak tedavi süresi, zamanı ve tedavinin şekli net değildir.

Akut HCV enfeksiyonunun kronikleşme oranları azaltılabilmektedir. Çalışmalarda 12 haftalık ya da ALT değerleri normale dönene kadar verilen yüksek doz IFN tedavisi ile spontan virüs temizleme oranlarından yüksek olan %83-100 gibi kalıcı viral yanıt oranları bildirilmiştir[139, 140].

En uygun tedavi henüz netleştirilmemiştir. Çalışmalar akut HCV enfeksiyonu sırasında tedavinin on ikinci haftaya kadar ertelenmesini önermektedir ve 12 haftalık peg-IFN tedavisi %90'ın üzerinde kalıcı yanıt sağlar[141]. Bu zaman aralığına bağlı olarak sarılığı olan, viremisi dalgalanan hastalarda tedavi geciktirilebilirken; yüksek viral yüke sahip genotip 1 hastalarında çok geç kalınmamalıdır. Tedavide tek başına peg-IFN- α önerilmektedir.

2.8.2. Tedavi Sonuçları

HCV tedavisinin çok sayıda muhtemel sonuçları vardır. Yapılan çalışmaları karşılaştırmak için sonuçların standart bir tanımının kullanılması zorunludur. Bu tanımlar Tablo 2.8'de görülmektedir[71].

Her sonucun spesifik bir prognostik önemi vardır. Virüsün kendi dinamikleri ve konakçının immün yanıtı tedavi başarısını ve kronikleşme riskini belirlemektedir. Tedavi alan HCV'li hastalarda hızlı viral yanıt (genelde 1. ayda) ve erken viral yanıt gelişimi tedavi sonunda kalıcı viral yanıtın alınabileceğinin en önemli habercisidir[71]. Genotip, yaş, viral yük, fibrozis skoru, tedaviye uyum gibi faktörler kalıcı viral yanıt geliştirme ihtimalini etkilediği bildirilmiştir.

Tablo 2.9 HCV tedavisindeki sonuçların tanımı

Hızlı Virolojik Yanıt	Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın negatif olması (<50 IU/ml)
Erken Virolojik Yanıt	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın negatif olması ya da 10^2 azalması
Tedavi Sonu Virolojik Yanıt	Tedavi sonunda HCV RNA'nın negatif (<50 IU/ml) olması
Kalıcı Virolojik Yanıt	Tedavi sonrası 24. haftada HCV RNA'nın negatif (<50 IU/ml) olması
Parsiyel Yanıt	Tedavinin 24. haftasında HCV RNA'nın azalması ancak pozitif olması
Cevapsızlık	Tedavinin 24. haftasında belirgin düşme olmaksızın HCV RNA'nın pozitif olması
Nüks	Tedavi sonu virolojik yanıt alınmasına karşın HCV RNA'nın pozitif olması

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından izlenen 1995- 2009 yılları arasında kronik HCV enfeksiyonu tanısı almış 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı HCV RNA pozitif bulunmasıyla konulmuştur. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları yöre, öz ve soy geçmişleri, başvuru yakınmaları, antropometrik ölçümleri, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, karaciğer biyopsisi sonuçları, HCV genotipleri, tedavileri, tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgilerine Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı dosyaları, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı hasta kayıtlarından ya da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi elektronik hasta kayıtlarından ulaşılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti, yaşadıkları şehir, ek hastalıkları, transfüzyon ya da cerrahi girişim yapıp yapılmadığı, annenin HCV pozitif olup olmadığı ve HCV enfeksiyonu için diğer risk faktörleri öğrenildi. HBV ve HIV ile enfeksiyonunun olup olmadığı kaydedildi.

Hastalara verilen tedaviler ve tedavi süreleri ile varsa ikinci tedaviler kaydedildi. Hastalar 3 ayda bir yapılan kontrollerinde ilaç yan etkileri ve tedaviye uyumları yönünden incelendi.

Başvuruda, fizik inceleme sırasında kaydedilen antropometrik ölçümler ile vücut kitle endekslerinin Z skoru hesaplandı. Z skoru >2 SD olanlar obez olarak kabul edildi.

Laboratuvar bulgularından tedavi öncesi ALT, AST, GGT, tam kan sayımı (Hemoglobin, Lökosit sayısı, trombosit sayısı) verileri ve kantitatif HCV RNA düzeyi kaydedildi. ALT < 40 IU/ml normal kabul edildi. Hemolitik hastalıkları nedeniyle kan transfüzyonu yapılan hastaların tedavi aldıkları dönemde eritrosit transfüzyonu sıklıklarındaki değişiklikler dosyadan kaydedildi

Hastaların anti-HCV antikörleri tayini için c100-3, HCr43, NS5 virüs antijenlerinin tespitine dayanan MEİA (Abbott PRISM HCV) yöntemi kullanıldı. Hastaların 12'sinin kalitatif ve 15'inin HCV RNA tayini kantitative "COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV RNA Test" RT-PCR yöntemiyle yapılmış ve

kaydedilmiştir. Tedavi öncesindeki HCV genotipleri dosyadan öğrenildi. HCV genotipleri “ GEN-C revers-hybridisation strip test (NLM Diagnostics Italy)” yöntemiyle bakılmıştır.

Hastaların tedavi başlangıcında yapılmış karaciğer biopsileri: Karaciğer dokusu perkütan iğne biyopsisi ile alınıp % 10'luk formalinde ortalama 24 saat tespit edildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan 5-10 mikron kalınlığında kesitler elde edilmiş. Karaciğer biyopsisi preparatları İshak ve arkadaşları tarafından geliştirilen Modifiye Knodell HAI sınıflamasına göre skorlanmış, fibrozis evrelenmiştir[142] ve varsa hemosiderozis, hepatosteatoz gibi ek bulguları kaydedilmiştir.

Tedavinin 12. haftasında bakılan HCV RNA negatifleşen (<50 IU/ml) hastalar “erken virolojik yanıt” geliştirmiş olarak kabul edildi. Tedavinin sonunda negatifleşen HCV RNA “tedavi sonu virolojik yanıt” ve tedavi bitimi 24. haftada negatif HCV RNA ise “kalıcı virolojik yanıt” olarak not edildi. Tedavi seyrinde HCV RNA'sı negatif olmayan hastalar “cevapsız” ve tedavi sonu negatif olup sonradan pozitif olan hastalar ise “nüksetmiş” olarak kaydedildi. Tedavi başında HCV RNA <600000 IU/ml olan hastalar düşük viral yüklü olarak kabul edildi[72, 73, 143].

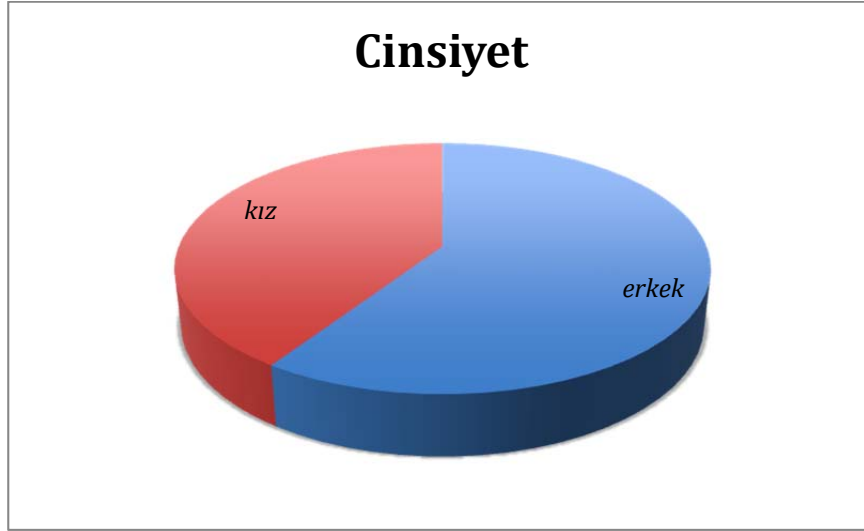
Hastalar kalıcı viral yanıt geliştirenler ve viral yanıtı olmayanlar şekilde iki gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

İstatistiksel analizler “SPSS® for WINDOWS version 17.0” paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler için sayı ve yüzde(%) kullanıldı. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında T-test, ya da Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square test kullanılmıştır. Tüm testlerde $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1995-2009 yılları arasında kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı almış 27 hastanın 16'sı (%59,3) erkek, 11'i (%40,7) kız idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Başvuru anında yaş ortalaması $10,2 \pm 4$ yıl (dağılımı: 3-17 yıl) arasında değişen hastalar kronik hepatit C virus enfeksiyonu nedeniyle hastanemizde ortalama $65,5 \pm 39,7$ ay (dağılımı: 11-144 ay) izlenmiştir. Ek hastalığı olmayan 13 hastanın yaş ortalaması $10,2 \pm 4,1$ yıl, ek hastalığı olan 14 hastanın yaş ortalaması ise $10,6 \pm 4,1$ yıl olup, iki grup arasında fark yoktur.

Hastaların 7'si (%25,9) Ankara'dan, 3'ü (%11,1) Yozgat'tan, 2'si (%7,4) Sivas, Şanlıurfa ve Mersin'den başvurmuştur. On bir hasta (%40,8) Adıyaman, Afyon, Amasya, Batman, Bolu, Denizli, Kırıkkale, Kırşehir, Konya, Samsun ve Bakü'den başvurmuştur.

Hastaların hiçbirinde başvuru anında herhangi bir yakınma yoktu, 17 hastada (%63) başvuru öncesinde anormal ALT değeri saptanarak, 5'i (%18,5) hematolojik hastalığı nedeniyle sık kan transfüzyonu yapıldığı, 3'ü (%11,1) annede HCV enfeksiyonu olduğu ve 2'si (%7,4) primer hastalığının tedavisi sırasında sık kan ve kan ürünü transfüzyonu aldıkları için taranarak HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Hastaların başvuru anındaki fizik incelemelerinde 4'ünde (%14,8) hepatomegali ve 2'sinde (%7,4) splenomegali mevcut idi. Hemolitik hastalığı olan 5 hastanın üçüne başvurudan önce splenektomi yapılmış idi. Hepatosplenomegalisi

olan hastaların hepsi hemolitik hastalığı olan hastalardır. Vücut kitle endeksi z skorları -4 ile +2,29 arasında değişmektedir. Hastalardan sadece birinin VKİ Z skoru >2 saptanmış ve obez kabul edilmiştir. Bu hasta remisyonda izlenen bir ALL hastasıdır. Obez olmasına karşın karaciğer biyopsisinde hepatosteatoz saptanmamıştır.

Hastaların hiçbirinde ekstrahepatik hastalık bulgusu yoktu. On üç hastanın kronik HCV enfeksiyonu dışında herhangi bir hastalığı mevcut değildi. Diğer on dört hastanın ise en az bir başka hastalığı mevcuttu. Bunlar dört hastada talasemi majör, bir hastada orak hücreli anemi ve alfa talasemi, iki hastada nöroblastom, birer hastada Down sendromu ve doğumsal kalp hastalığı, langerhans hücreli histiyositoz, ALL, ganglionöroblastom, Burkitt lenfoma, medullablastom ve Hodgkin lenfoma idi.

Hastaların hiçbirinde tanı anında ek olarak HBV ya da HIV enfeksiyonu yoktu.

Hastaların 19'una (%70,4) (17 hasta transfüzyon ve 2 hasta yenidoğan döneminde kan değişimi) parenteral yolla, 3'üne (%11,1) vertikal yolla anneden, 1'ine (%3,7) cerrahi sonucunda HCV enfeksiyonu bulaştığı saptanmıştır. Dört hastada (%14,8) herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır (Şekil 4.2). Hastalardan sadece 1'inin ailesinde anne dışında HCV enfeksiyonu olan aile bireyi vardır. Bu hastada HCV enfeksiyonu, HBsAg ve anti-HCV pozitif olan babadan yapılan kan transfüzyonu sonucunda bulaşmıştır. Hastada HBsAg ve HBV DNA negatif saptanmıştır.

Hastaların başvuru sırasında bakılan laboratuvar bulgularından ALT ortalama 102 ± 90 U/L (dağılımı; 14-401), AST ortalama 76 ± 48 U/L (dağılımı; 25-200), GGT ortalama 41 ± 35 U/L (dağılımı; 16-182) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın 7'sinde (%25,9) ALT değeri normal iken 20'sinde (%74,1) yüksek idi. Hastaların başvuru anında hemoglobin değerleri ortalama $12,5 \pm 1,1$ gr/dl (dağılımı; 10,1-14,8), lökosit sayısı ortalama $8351 \pm 3096 / \text{mm}^3$ ($3500-17100 / \text{mm}^3$), trombosit sayıları ortalama $294 \times 10^3 \pm 105 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ($135 \times 10^3-572 \times 10^3 / \text{mm}^3$) olarak saptanmıştır.



Şekil 4.2 Hastaların bulaş yollarına göre dağılımı

Hastaların hepsinde Anti-HCV pozitif ve HCV RNA'nın kantitatif bakıldığı 15 hastanın (%55,6) HCV RNA'sı ortalama $3,8 \pm 7,9 \times 10^6$ IU/ml (dağılımı: $26400-232 \times 10^6$ IU/ml) saptanmıştır. On beş hastadan 6'sı (%40) yüksek viral yüke (≥ 600000 IU/ml) sahiptir. Takip edilen 27 hastanın 24'ünde (%88,9) genotip sonuçlarına ulaşılabilmektedir. Hastaların 18'inde (%75) genotip1b, 4'ünde (%16,7) genotip 1a, 1'inde (%4,2) 1a+1b tespit edilmiştir. Sadece bir hastada genotipleme başarılamamıştır.

Hastalarımızın hepsine tedavi öncesinde karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Karaciğer biyopsileri Modifiye hepatik aktivite indeksi sınıflamasına göre skoru ve fibrozis evresi belirlendi. Histolojik aktivite indeksi 7 hastada (%25,9) 2-3 (minimal) ve 20'sinde (%74,1) 4-8 (hafif) olarak saptandı. İki hastada (%7,4) evre 3, 5'inde (%18,5) evre 2, 9'unda (%33,3) evre 1 fibrozis saptandı. On bir hastada (%40,7) fibrozis saptanmamıştır. Hastalarımız da HAI' i ortalama 4,52 (dağılımı: 2-8) ve fibrozis skoru ortalama 0,93 (dağılımı: 0-3) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın 4'ünde (%14,8) hemosideroz ve 4'ünde (%14,8) hepatosteatoz saptanmıştır. Evre 3 fibroz saptanan hastalarımızın ikisi de hemolitik anemili hastalardır; hemolitik anemili hastaların 2'si (%50) evre 3, 1' (%25) evre 2 ve diğer 2'si (%50) evre 1'dir. Ek hastalığı olmayan bir hastada, hematolojik hastalığı olan 1 hastada ve remisyonda malign hastalığı olan 2 hastada steatoz saptanmıştır.

Yirmi yedi hastadan sadece biri izlemine hastanemizde devam etmemiştir. İzlemlerine hastanemizde devam eden önceden kronik hepatit C tedavisi almamış 26 hastaya üç farklı tedavi verilmiştir. Bunların 16'sına (%59,3) IFN- α 2a/2b, 9'una (%33,3) IFN- α 2a/2b ve RBV, 2'sine (%7,4) peg-IFN- α ve RBV verilmiştir. Tüm bu tedaviler ortalama 8 ± 3 ay (dağılımı: 4-18 ay) uygulanmıştır. Tek IFN- α 2a/2b alan hastalara 4-12 ay tedavi verilmiştir. Tedaviler çeşitli nedenlerle sonlandırılmıştır. Hastaların tedaviyi sonlandırma nedenleri: 15'inde (%57,7) tedavi bitimi, 1'inde (%3,8) yan etki ve 10'unda (%38,5) yanıt alınamamasıdır.

Tedavi seyrinde tedaviye cevabı değerlendirmek için HCV RNA düzeyleri izlenmiştir. Hastaların 17'sinde (%65,4) erken viral yanıt, 18'inde (%69,2) tedavi sonu viral yanıt alınmıştır. Erken viral yanıt alınan 17 hastadan 16'sı (% 94) tedavi sonu viral yanıt, 12'si (% 70,5) kalıcı viral yanıt geliştirmiştir. Erken viral yanıt geliştirmeyen 9 hastanın 2'sinde (% 22) HCV RNA düzeyleri kalitatif bakılmıştır ve bu nedenle tedaviye 2 log düşme olup olmadığı bilinmeyerek devam edilmiş; tedavi sonu viral yanıt gelişmiştir. Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği kalıcı viral yanıt toplam 26 hastanın 13'ünde (%50) elde edilmiştir. Tedavi sonu viral yanıt alınan 18 hastanın 13'ünde (%72,2) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Tedavi sonu viral yanıt geliştirdikten sonra 5 ve kalıcı viral yanıt geliştirdikten sonra 1 olmak üzere toplam 6 hasta (%23,1) nüks etmiştir. Kalıcı viral yanıt geliştiren ve nüksetmeyen 12 hasta ortalama $54,4\pm 37,3$ ay (dağılımı: 7-116 ay) HCV RNA negatif olarak izlenmiştir.

Hastalarda elde edilen erken viral yanıt, tedavi sonu viral yanıt ve kalıcı viral yanıt oranları verilen tedavilere göre karşılaştırıldığında: IFN- α 2a/2b alan 16 hastada %68,8, IFN- α 2a/2b ve RBV alan 8 hastada %50, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 erken viral yanıt alınmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IFN- α 2a/2b alan hastalarda %81,3, IFN- α 2a/2b ve RBV alan hastalarda %37,5, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 tedavi sonu viral yanıt alınmıştır. IFN- α 2a/2b ve RBV tedavisi alanlarda tedavi sonu viral yanıt diğerlerine göre düşük görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IFN- α 2a/2b alan hastalarda %50, IFN- α ve RBV alan hastalarda %37,5, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 kalıcı viral yanıt alınmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi sonuçları alınan tedavi şekline göre tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Tedavilere göre viral yanıt oranları

	IFN-α (n=16)	IFN-α ve RBV (n=8[□])	Peg-IFN-α ve RBV (n=2)	p
Erken Viral Yanıt	11 (%68,8)	4 (%50)	2 (%100)	0,37 [□]
Tedavi Sonu Viral yanıt	13 (%81,3)	3 (%37,5)	2(%100)	0,056 [□]
Kalıcı Viral Yanıt	8 (%50)	3 (%37,5)	2(%100)	0,28 [□]
Nüks	5 [□]	-	-	

□ Tanı anında vertikal geçiş saptanan hastalardan birisinin takipleri olmadığı için burada değerlendirmeye alınmamıştır.

□ IFN- α teavisi alan bir hasta kalıcı viral yanıt geliştirmiş ve sonradan relaps olmuştur. Burada gösterilmemiştir.

□ Pearson Chi-Square

Kalıcı viral yanıt geliştiren hastalar ile diğer hastalar verilen tedaviden bağımsız olarak tanı yaşı, cinsiyet, bulaş yolları, ek hastalıkları, fizik incelemedeki hepatomegali ve splenomegali yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır(Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Kalıcı viral yanıt geliştiren ve geliştirmeyen hastaların demografik özellikleri ve fizik inceleme bulguları

	Kalıcı viral yanıt geliştirenler (n=13)	Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler (n=13)	p
Demografik			
Tanı Yaşı (yıl)	9,8 \pm 4,8	11,0 \pm 3,0	0,44*
Cinsiyet (E/K)	7/6	9/4	0,42 [□]
Bulaş yolu n(%)			
Parenteral (n=19)	8 (42,1)	11 (57,9)	
Vertical [⌘] n=2	1 (50)	1 (50)	0,48 [□]
Cerrahi(n=1)	1 (100)	0	
Diğer (n=4)	3 (75)	1 (25)	
Ek Hastalık n(%)			
Yok(n=12)	7 (53,8)	5 (41,7)	
Malignansi (n=8)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,56 [□]
Hematolojik(n=5)	2 (40)	3 (60)	
Diğer(n=1)	1 (100)	0	
Fizik İnceleme n(%)			
Hepatomegali (n=4)	1 (25)	3 (75)	0,28**
Splenomegali (n=2)	1 (50)	1 (50)	-

□ Tanı anında vertikal geçiş saptanan hastalardan birisinin takipleri olmadığı için burada değerlendirmeye alınmamıştır.

* independent sample t-test

**Mann-Whitney U test

□ Pearson Chi-Square

Genotip 1a hastalarda %25 kalıcı viral yanıt alınırken, genotip 1b hastalarda %53 kalıcı viral yanıt alınmıştır. Kalıcı viral yanıt geliştiren hastalar ile geliştirmeyenler karşılaştırıldığında genotipler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Kalıcı viral yanıt geliştiren ve geliştirmeyen hastaların genotipleri

	Kalıcı viral yanıt geliştirenler (n=13)	Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler (n=13)	p
Genotip n(%) (23 olguda genotipleme yapılmıştır)			
1a (n=4)	1 (25)	3 (75)	0,38 [□]
1b (n=17)	9 (53)	8 (47)	
1a+1b (n=1)	1 (100)	0	
Tiplendirilmemiş (n=1)	0	1 (100)	

□ Pearson Chi-Square

Hastalarımızın tedavi şekilleri arasında genotiplerin kalıcı viral yanıt oranları değerlendirilmiş, ancak hasta sayısı az olduğu için istatistik yapılamamıştır.(Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Genotipler içerisinde tedavi şekillerine göre cevaplar

	IFN- α	IFN- α ve RBV	peg-IFN- α ve RBV	p
Genotip n(%) (23 olguda genotipleme yapılmıştır)				
1a (n=4)	1 2	0 1		-
1b (n=17)	5 4	3 4	1 0	
1a+1b (n=1)	-	-	1 0	
Tiplendirilmemiş (n=1)	0 1	- -	- -	

Kalıcı viral yanıt geliştirmeyen hastalar italik belirtilmiştir

Hastaların biyopsi bulgularından HAI, fibrozis skoru ve hemosiderozis kalıcı viral yanıt geliştirenlerde ve geliştirmeyenlerde karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hepatosteatoz saptananların hiçbiri kalıcı viral yanıt geliştirmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Kalıcı viral yanıt geliştirenler ve geliştirmeyenlerde karaciğer biyopsileri

	Kalıcı viral yanıt geliştirenler (n=13)	Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler (n=13)	p
Karaciğer Biopsisi n(%)			
HAI	4,85±1,67	4,23±1,87	0,38*
HAI (1-3)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,65 [□]
HAI (4-8)	10 (52,6)	9 (47,4)	
Fibrozis n(%)			
0	4 (40)	6 (60)	0,23 [□]
1	5 (55,6)	4 (44,4)	
2	4 (80)	1 (20)	
3	0	2 (100)	
Hemosideroz Olan	1 (25)	3 (75)	0,27 [□]
Hepatosteatoz olan	0	4(100)	0,03 [□]

⌘ Tanı anında vertikal geçiş saptanan hastalardan birisinin takipleri olmadığı için burada değerlendirmeye alınmamıştır.

□ Pearson Chi-Square

* independent sample t-test

Hastalarımızın karaciğer biyopsisindeki HAI ve fibrozis tanı yaşları ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Karaciğer biyopsisindeki HAI ve fibrozisin tanı yaşı ile ilişkisi

	HAI (1-3)	HAI (4-8)	p
Tanı yaşı	8,28±3,49	11±4,0	0,13*
	Fibrozis var	Fibrozis yok	p
Tanı yaşı	9,2±3,55	11±4,33	0,28

HCV RNA düzeyleri sayısal olarak bakılan 15 hastanın 14'ü izlemine hastanemizde devam etmiştir. Bu 14 hastanın 6'sı (%42,8) yüksek viral yüke (≥ 600000 IU/ml) sahiptir. Yüksek viral yüke sahip 6 hastanın 3'ünde (%50) kalıcı viral yanıt alınırken düşük viral yüke (≥ 600000 IU/ml) sahip 8 hastadan 5'inde (%62,5) kalıcı viral yanıt alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 HCV RNA düzeyinin kalıcı viral yanıt gelişimine etkisi

	HCV RNA ≥ 600000 IU/ml (n=6)	HCV RNA [⊗] <600000 IU/ml (n=8)	p
Kalıcı viral yanıt geliştirenler	3 (50)	5 (62,5)	0,64 [□]
Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler	3 (50)	3 (37,5)	

□ Pearson Chi-Square

Erken viral yanıt geliştiren hastaların % 70,6'sında kalıcı viral yanıt gelişirken, %29,4'ünde gelişmemiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi sonu viral yanıt alınan hastaların %72,2'sinde kalıcı viral yanıt gelişirken %27,8'inde gelişmemiş olup sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Erken viral yanıt' ın %70,6 pozitif prediktif değeri ve %88,9 negatif prediktif değeri saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Erken ve tedavi sonu viral yanıt alınan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları

n(%)	Kalıcı viral yanıt geliştirenler (n=13)	Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler (n=13)	p
Erken Viral Yanıt n=17	12(70,6)	5(29,4)	0,004 [□]
Tedavi Sonu Viral Yanıt n=18	13(72,2)	5(27,8)	0,001

□ Tanı anında vertikal geçiş saptanan hastalardan birisinin takipleri olmadığı için burada değerlendirmeye alınmamıştır

□ Pearson Chi-Square

Kalıcı viral yanıt geliştiren ve geliştirmeyen hasta gruplarında tedavi başındaki ALT, AST, GGT, Hb, lökosit ve trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ALT değeri yüksek ve normal olan hastalar arasında

kalıcı viral yanıt oranları sırasıyla: %52,6 ve %42,9 'dur. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Kalıcı viral yanıt geliştiren ve geliştirmeyen grupta biyokimyasal testler

	Kalıcı viral yanıt geliştirenler (n=13)	Kalıcı viral yanıt geliştirmeyenler (n=13)	p
Biyokimyasal testler			
Tedavi başı			
ALT U/L	132±112	75±55	0,11*
AST U/L	88±54	67±43	0,28*
GGT U/L	35±20	49±46	0,31*
Hb gr/dl	12,5±1,0	12,4±1,2	0,83*
Lökosit mm ⁻³	8200±3600	8300±2700	0,92*
Trombosit mm ⁻³	291±88	292±126	0,97*
n(%)			
Yüksek ALT (>40U/L)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,65 [□]
Normal ALT	3 (42,9)	4 (57,1)	

* independent sample t-test

□ Pearson Chi-Square

Hastalarımızın tedavi başı ALT değerleri yüksek ve normal olanların karaciğer biyopsisi sonuçlarındaki HAI ve fibrozis varlığı karşılaştırılmıştır. Aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 Tedavi başı ALT yüksek olanların HAI ve fibrozis varlığı

	Tedavi başı ALT yüksek (n=20)	Tedavi başı ALT normal (n=7)	p
Biopsi n(%)			
HAI	4,75±1,8	3,86±1,46	0.25*
HAI (1-3)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,85 [□]
HAI (4-8)	15 (75)	5 (25)	
Fibrozis			
pozitif	13 (%65)	3 (%43)	0,30 [□]
negatif	7 (%35)	4 (%57)	

Kalıcı viral yanıt gelişmeyen 13 hasta ve relaps olan bir hastadan sadece 4'ü (%28,5) ikinci kez tedavi almıştır. Bu hastaların ikisinde kalıcı viral yanıt gelişmiştir. İkinci kez tedavi alan hastaların özellikleri Tablo 4.11'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11 İki kez tedavi alan hastaların özellikleri

Özellikleri	1.Hasta	2.Hasta	3.Hasta	4.Hasta
1. tedavi yaşı/ 2. tedavi yaşı	15 / 19	13 / 17	14 / 19	11 / 14
Bulaş yolu	transfüzyon	vertikal	transfüzyon	Yenidoğan kan değişimi
Fizik Muayne	Hepatomegali, splenektomi	-	Hepatomegali, splenektomi	-
Genotip	1b	1b	1b	1a
Ek Hastalık	Talasemi Majör	-	Talasemi Major	-
Karaciğer biopsisi	HAI: 8, evre 3, hemosideroz mevcut	HAI: 4, evre 0	HAI:6, evre 3, hemosideroz mevcut	HAI:4 evre 1
İlk Tedavi	IFN- α 12 ay	IFN- α ve RBV 12 ay	IFN- α ve RBV 12 ay	IFN- α ve RBV 18 ay
İkinci Tedavi	Peg-IFN α ve RBV 12 ay	Peg-IFN α ve RBV 21 ay	Peg-IFN α ve RBV 12 ay	Peg-IFN α ve RBV 8 ay
İkinci tedavi başı HCV RNA	$1,3 \times 10^3$ IU/ml	$3,53 \times 10^6$ IU/ml	$1,59 \times 10^5$ IU/ml	$3,27 \times 10^5$ IU/ml
12. hafta HCV RNA	11700 IU/ml	9960 IU/ml	7330 IU/ml	$5,71 \times 10^5$ IU/ml [□]
Tedavi sonu HCV RNA	negatif	negatif	$2,73 \times 10^5$ IU/ml	$2,27 \times 10^5$ IU/ml
Tedaviden 24 hafta sonra HCV RNA	negatif	negatif	pozitif	pozitif

□Hastanın 12. hafta HCV RNA düzeyi yoktur. tedavinin 5. ayındaki HCV RNA'dır.

Hastalardan 9'unda (%33) bir yan etki görülmüştür. Hastaların hiçbirinde endokrin, hematolojik, psikiyatrik ya da dermatolojik bir yan etki tespit edilmemiştir. Yapısal ve gastrointestinal yan etkilerden ateş 7 (%25.9), baş ağrısı 3 (%11.1), halsizlik 3 (%11.1), kas ağrısı 2 (%7.4), grip benzeri semptomlar 2 (%7.4), kilo kaybı 1 (%3.7) nöbet 1 (%3.7), karın ağrısı 1 (%3.7), baş dönmesi 1 (%3.7) hastada görülmüştür. Hastalardan 1'inde nöbet görülmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir. 3 talasemi hastasına IFN- α ile birlikte RBV tedavisi verilmiş, hemolizde ve kan transfüzyonu ihtiyacında artış görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

İlk kez 1989 yılında tanımlanmasının üzerinden 23 yıl geçmiş olan HCV bugün dünya nüfusunun %3'ünde enfeksiyon oluşturmaktadır[1-3]. Yıllar içerisinde yeni gelişen akut hepatit C vakaları azalmasına karşın kronik enfeksiyonu olan kişilerdeki komplikasyonlar HCV' e bağlı mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bunun yanında klasik transfüzyon ilişkili hepatit vakalarının azalmasına karşın kronik enfeksiyon sahibi hastalar kaynak oluşturmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler kanser ve dolayısı ile karaciğer transplantasyonunun önemli bir nedenidir.

Hastanemizde 1995-2009 yılları arasında tanı almış kronik HCV enfeksiyonlu 27 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda hastaların %59,3' ü erkek ve %40,7'si kızdır. Erkek/kız oranı 1,45 (16/11) saptanmıştır. İtalya'dan yapılan benzer bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle izlenen 125 çocuk hastanın 57'sinin erkek olduğu görülmüştür. Çalışmada tedavi verilen 50 hastada ise erkek/kız oranı 1,27'dir. Bu çalışmaya ek hastalığı olan çocuklar dahil edilmemiştir[22]. Çalışmamıza benzer şekilde düzenlenmiş ve ek hastalıkları olan hastaları da kapsayan bir çalışmada 37 çocuk hastanın 21'inin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da erkek/kız oranı 1,31 olarak saptanmıştır[70]. Daha fazla hasta içeren çok merkezli bir çalışmada ise anti-HCV pozitif olan çocuklar incelenmiş ve 504 çocuk arasında erkek/kız oranı 0,88 saptanmıştır[144]. Çalışmalarda farklı erkek kız oranları seçilen hastalara bağlı olsa da kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubumuzda erkeklerin daha fazla oluşu literatür ile uyumludur.

Hastanemizde izlenen hastaların ortalama tanı yaşı $10,2 \pm 4$ yıl olarak saptanmıştır. Ek kronik hastalığı olmayan hastaların yaş ortalaması da $10,2 \pm 4,1$ yıl iken ek hastalığı olan hastaların yaş ortalaması $10,6 \pm 4,1$ yıldır. Benzer çalışmalarda tedavi alan Çocuk hastaların yaş ortalaması 7,4 - 10,8 yıl arasında değişmektedir[22, 80, 143]. Tedavi alan hastaların yaş ortalamalarının farklı oluşu çalışmaların yapıldığı toplumdaki HCV prevelansına, çalışma kapsamındaki hastaların ek kronik hastalıklarına ve tanı testlerinin ülkede kullanılmaya başlandığı zamana bağlı olarak değişmektedir. Sosyokültürel düzeyi düşük, HCV prevelansının yüksek olduğu ülkelerde hasta yaşının düşük olması beklenmektedir.

Çalışmamızdaki 27 çocuk hastanın %25,9'u Ankara ilinden başvurmuştur.

Diğer hastalar Ankara'ya yakın illerden olduğu kadar Adıyaman, Denizli gibi uzak şehirlerden de başvurmuşlardır. Hastalar ek hastalıkları nedeniyle hastanemizde başka bir üniteye izlendiği dönemde HCV enfeksiyonu tanısı alarak Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'ne yönlendirilmiştir. Sadece Ankara değil değişik illerden gelmesinin en önemli nedeni merkezimizin bir referans hastanesi oluşudur. Ülkemiz HCV enfeksiyonu prevalansı %1-2,5 arasında olan ülkeler arasındadır. 16160 kişinin katıldığı erişkinleri kapsayan bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %1,15 bulunmuştur. Hastalarımızdan birinin geldiği Afyon erişkin popülasyon prevalansının (%1,03-1,75) yüksek olduğu illerden biridir[145].

Hastalarımızın başvuru anında hiçbirinin herhangi bir yakınması yoktu. 17 hasta (%63) anormal ALT değeri saptanarak tanı almıştır. Diğer hastalar sık kan transfüzyonu yapıldığı için ya da annede HCV enfeksiyonu olduğu için taranarak tanı almışlardır. Kronik hepatit C enfeksiyonunda tipik bulgu dalgalanan ALT değeriyle hastanın asemptomatik oluşudur[1, 146, 147]. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve %20'sinde sarılık, iştahsızlık, kırıklık, karın ağrısı gibi özgül olmayan semptomlar saptanabilir[148]. Akut HCV enfeksiyonu sinsi bir enfeksiyon olup tanımlanması zordur. Ancak transplantasyon sonrası ortaya çıkarsa tanımlanması kolay olmaktadır. Hastaların çoğu kronik dönemde tanımlanır. Özellikle çocuk hastaların çoğu asemptomatik olup hastalarımızda olduğu gibi genellikle tesadüfen fark edilen ALT yüksekliği araştırılırken saptanır.

Kronik HCV enfeksiyonunun en sık bulgusu hastaların %10'unda saptanan hepatomegalidir[148]. Hastalarımızın fizik incelemelerinde sadece 4 hastada hepatomegali ve 2 hastada splenomegali mevcuttu. Ancak bu hastaların hepsinin HCV enfeksiyonu tanısı öncesinde sık kan transfüzyonu almalarını gerektirecek hemolitik hastalıkları mevcut idi. Bu nedenle hepatomegaliyi HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirmek olanaksızdır.

Semptomlarının silik olması ve özgül olmaması, fizik inceleme bulgularının özellikli olmaması nedeniyle HCV enfeksiyonunu tanımlamak oldukça zordur ve risk altındaki kişilerin taranması HCV enfeksiyonu tanısında en önemli noktadır.

Hastalarımızın hiçbirinde ekstrahepatik hastalık bulgusu yoktu. HCV enfeksiyonu ile birlikte olabilen sıklıkla immünolojik temeli olan serum hastalığı, otoimmün hepatit, lenfoma, keratokonjonktivitis sikka, glomerülonefrit, liken planus

ve kriyoglobulinemi erişkin çalışmalarında bildirilmiştir[1, 25]. Tüm bu hastalıklar çocuklarda çok az görülmektedir. Yine erişkin çalışmalarında HCV enfeksiyonunun öğrenme güçlüğüne yol açabileceği bildirilmiştir[149].

Hastalarımızdan 13'ünün kronik HCV enfeksiyonu dışında bir hastalığı mevcut değildi. Hastalarımızın 4' talasemi majör, 1'i orak hücreli anemi ve alfa talasemi, 8'i malign hastalık idi ve 1'ine kalp cerrahisi yapılmıştır. Toplam 19 hastaya kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştır. Bu hastaların kan bankalarında anti-HCV taraması yapılması öncesinde kan ve kan ürünü transfüzyonu almaları HCV bulaş riskini arttırmıştır. ocuk yaşta edinilen HCV enfeksiyonu sonuçlarının incelendiği 37 kişiye içeren; 16'sının doğumsal kalp hastalığı, 7'sinin hematolojik hastalık ve 3'ünün nörolojik hastalık olduğu İspanya'dan yapılan bir çalışmada hastaların büyük bir bölümünün HCV enfeksiyonuyla ilişkisiz bir tablo ile başvurduğu belirtilmiştir. Hastaların hepsi İspanya'da kan ve kan ürünlerinde anti-HCV taraması başlatılmadan önce transfüzyon almış ya da minör cerrahi girişimler geçirmiştir[70]. HCV enfeksiyonu ile birlikte sıklıkla karşılaşılan hematolojik hastalıklar orak hücreli anemi ve talasemidir. nemli bir risk grubu da hemodiyaliz hastaları olup hastalarımız arasında hemodiyaliz yapılan kronik böbrek hastası yoktu. HCV bulaş riski alınan kan ürünlerinin sayısı ile orantılı değildir, 1989 yılında HCV gösterildikten sonra hızla anti-HCV testi geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. lkelerde farklı zamanlarda kullanılmaya başlanması ile sık transfüzyon yapılan hastaların bir anlamda kaderini değişmiştir. Bugün kan ve kan rnlerinin HCV için taranması nedeniyle bir ünite kan transfüzyonu ile HCV bulaş ihtimali milyonda birdir.

Hastalarımızdan hiçbirinde HCV enfeksiyonuna eşlik eden HBV ya da HIV enfeksiyonu saptanmamıştır. St Jude ocuk Araştırma Hastanesi'nden yapılan bir çalışmada primer malign hastalığı kr olmuş 125 HCV pozitif hasta incelenmiştir. Bu hastalar arasında 3 hastada HBV saptanmıştır. Hastaların %8'inde en az bir kez intravenöz madde kullanımı hikayesi olmasına rağmen hiçbir hastada HIV saptanmamıştır[150]. Toplum kaynaklı yetişkin çalışmalarında ise HCV pozitif hastaların % 8'inin HIV pozitif olduğu görülmüştür. HIV ve HCV birlikteliği doğrudan bulaş yolu ile ilişkilidir. İntrevenz madde kullananlarda enjektör paylaşımı ve yine HIV ile HCV pozitif anneden vertikal geçiş bu eş zamanlı

enfeksiyonun en önemli nedenidir. Cinsel yolla temas HCV den ziyade HIV için beklenen bir bulaş şeklidir. HCV ile enfeksiyonu olan hastaların %25-30'unda eş zamanlı HBV de bulunmaktadır[47]. HBV ve HCV eş zamanlı serumda bulduklarında karaciğer hastalığı ilerleyişini hızlandırmaktadır. HCV enfeksiyonu ile eşzamanlı olarak HIV ya da HBV bulunması tedavi süresini, tedavi sonuçlarını, tedavi yan etki izlemine ve hastalığın seyrini değiştirmektedir[71].

Obezite, alkol alımı ile birlikte karaciğerde oluşan steatozun önemli bir nedenidir. Alkol alımına yönelik bir sorgulama yapılmamış olsa da hastalarımızın tanı yaşı nispeten küçük olduğu için alkol almadıkları düşünülmüştür. HCV enfeksiyonunda gelişen karaciğer hastalığını ağırlaştırabilecek, tedaviye cevabı etkileyebilecek faktörlerden biri olan obezite hastalarımızda araştırılmış, birinin tedavi başında obez olduğu saptanmıştır. Bu hasta remisyonda izlenen bir ALL hastasıdır ve karaciğer biyopsisinde steatoz saptanmamıştır. St Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nden yapılan ve VKİ ile karaciğer biyopsisi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada obezite ile karaciğer biyopsisindeki güve yeniği nekrozu ve steatoz ilişkisi belirtilmiştir. Obezite alkolik olmayan steatoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur[151]. Hastalarımızdan 27'sinin 4'ünde (%18,4) karaciğer biyopsisinde steatoz saptanmıştır. İlginç olarak obez olan hastada hepatosteatoz saptanmamıştır. Ek hastalığı olmayan bir hastada, hematolojik hastalığı olan 1 hastada ve remisyonda malign hastalığı olan 2 hastada steatoz saptanmıştır. Steatoz saptanan 4 hastada da kalıcı viral yanıt alınmamıştır. Hepatosteatoz kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda toplumda karşılaşılandan daha sık olarak %42-73 oranında saptanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda hepatosteatozdan sadece obezite sorumlu değildir. Genotip 3 ile enfekte olmak ve ileri yaş kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda hepatosteatoz gelişimine ayrı ivme kazandırmaktadır. Klinik olarak yüksek trigliserid, ALT ve GGT düzeyleri karaciğerdeki steatoz ile ilişkilendirilebilir[152].

Hepatit C virüsü klasik olarak parenteral yolla bulaşan bir virüstür. Bin dokuz yüz doksan altı yılından önce kan ya da kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, annesinde HCV enfeksiyonu olanlar ve intravenöz ilaç kullanırken enjektör paylaşımı yapanlar kronik enfeksiyonlu hastaların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bunlar dışında ailede HCV enfeksiyonulu birisinin olması, riskli ve çok eşli cinsel yaşam, dövme yaptırma, diş çekimi ve kirli enjektörün batması nadir

karşılaşılan diğer bulaş şekilleridir[1, 16]. Serimizde 27 hastamızdan 19'una (%70,4) parenteral yol ile, 3'üne (%11,1) vertikal yol ile anneden, 1'ine (%3,4) cerrahi sonucunda HCV enfeksiyonu bulaştığı tespit edilmiştir. Dört hastada (%14,8) ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Parenteral yol ile bulaş olan hastalardan biri HBV ve HCV pozitif olan babadan transfüzyon yolu ile kronik HCV enfeksiyonu geliştirmiştir. Babada HBV enfeksiyonu da olduğu halde hasta sadece HCV enfeksiyonu geliştirmiştir. HCV enfeksiyonu olan hastalarda %25-30 oranında gizli HBV enfeksiyonu olabilmektedir. Bu durum HBV enfeksiyonu olmayan hastalardakine göre farklı histolojik, biyokimyasal sonuçlar ya da tedavi yanıtı göstermemektedir[48-51]. Hastamızın serumunda HBV DNA negatif olduğu için gizli HBV enfeksiyonu dışlanmıştır. İspanya'dan yapılan benzer bir çalışmada 37 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar HCV RNA pozitif ve negatif olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. HCV RNA pozitif olan 27 kişinin 24'ünde (%88,8) ve HCV RNA negatif olan 10 kişinin hepsinde bulaş şekli parenteral olarak bildirilmiştir. Sadece 2 hasta vertikal bulaş ile HCV enfeksiyonu geliştirmiştir[70]. İtalya'dan yapılan bir diğer çalışmada ise kronik bir hastalığı olmayan 125 çocuk hastanın 44'ünde (%35,2) transfüzyon, 54'ünde (%43,2) vertikal bulaş olduğu belirtilmiştir[22]. Çalışmamızda hastaların yarısında HCV enfeksiyonuna başka bir kronik hastalık eşlik etmektedir ve bu nedenle tedavileri sırasında sıklıkla maruz kaldıkları kan ve kan ürünü transfüzyonu nedeniyle parenteral bulaş diğer çalışmalardan yüksek bulunmuştur. Anti-HCV testi geliştirildikten sonra ve ülkelerde farklı zamanlarda uygulanmaya başlaması ile transfüzyon HCV için sık karşılaşılan bir bulaş yolu olmaktan çıkabilir. Ancak vertikal yol kronik enfeksiyonu olan hastalar oldukça ve bu kişiler başarılı bir şekilde tedavi edilemedikçe çocuklar için HCV enfeksiyonu risk olmaya devam edecektir. Anti-HCV anneden doğan çocukların %5-6' sını (%0-25) HCV ile enfeksiyonu geliştirmektedir. HCV ve HIV ile enfeksiyonu olan annelerden doğan çocuklarda ise perinatal HCV geçişi %17 (%5-36) olarak bulunmuştur. Bu fark HIV enfeksiyonlu annelerde HCV RNA'nın yüksek titrede olmasına bağlanmıştır[1]. İtalya'dan yapılan bir çalışmada perinatal bulaş oranı %5,1 olarak bulunmuştur[153]. Bu çalışmada sadece HCV antikoru tespit edilebilecek düzeyde olan anneler bulaştırmış ve bulaş hızı HCV RNA'nın düzeyi ile ilişkilendirilmemiştir. Önceki çalışmalara ters olarak çalışmaya katılan annelerin

%4'ünün HIV pozitif olmasına karşın hiç birisi bebeğine HCV bulaştırmamıştır. Bu hastaların hepsi gebelik süresince HIV için tedavi almıştır. Bir diğer çalışmada da perinatal dönemde HCV bulaş oranı %5 olarak bulunmuştur ve HCV RNA titresi ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir[154]. Vertikal yolla HCV bulaşan süt çocuklarında %25-40'a yaklaşan spontan düzelme oranları bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu 2 yaş civarında düzelirken, bir bölümünde düzelme 7 yaşına kadar gecikebilmektedir. Daha büyük çocukların %6-12'sinde spontan düzelme görülmektedir[22, 23]. Bu nedenle perinatal dönemde enfeksiyon olanlarda tedavi için 2-3 yaşına kadar beklenmesi önerilmektedir[71]. İntravenöz madde kullanımı sırasında enjektör paylaşımı çocuklar için henüz ciddi bir tehlike oluşturmasa da erişkinler için HCV bulaş ihtimalini arttırmaktadır. Bu durum en başta enjektör paylaşımını önleyerek engellenebilir. Erişkinlerdeki HCV bulaş yollarının azaltılması dolaylı olarak çocuklar için tehlike oluşturan kaynakları azaltacaktır.

Kronik HCV tedavisi öncesinde hastalarımızda yapılan laboratuvar testlerinde ALT ortalama 102 ± 90 U/L, AST ortalama 76 ± 48 U/L, GGT ortalama 41 ± 35 U/L olarak saptanmıştır. Hastalarımızın 7'sinde (%25,9) ALT normaldir. 125 hastanın dahil edildiği benzer bir çalışmada tedavi alan 50 hastanın ALT değerleri ortancası 90 IU/L ve tedavi almayan ALT değerleri yüksek olan 50 hastanın ise ALT değeri ortancası 108 IU/L saptanmıştır. Kalıcı olarak ALT değeri yüksek olan hastalarda karaciğer hasarının daha belirgin olduğu ve daha sık karaciğerde fibrozis geliştiği bildirilmiştir[132-135]. Tedavi başında ALT seviyesi normal olan hastaların 3'ünde fibrozis saptanmıştır. ALT seviyesi normal olan hastaların 1'inde evre 3 ve 2'sinde evre 1 fibrozis saptanmıştır. Normal ALT seviyesi olması karaciğer hastalığı şiddetinin hafif olduğunu göstermez. Normal ALT seviyesi olmasına rağmen %5-30 oranında belirgin fibrosis, hatta %1,3 oranında siroz saptanmıştır[136-138]. Bu nedenle HCV tedavisine başlamak için ALT seviyesinden ziyade karaciğer hastalığının şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır[122].

Hastalarımızın tedavi başındaki hemoglobin değerleri ortalama $12,5 \pm 1,1$ gr/dl , lökosit sayısı ortalama 8351 ± 3096 / mm^3 , trombosit sayıları ortalama $294 \times 10^3 \pm 105 \times 10^3$ / mm^3 olarak saptanmıştır. Hemoglobin değeri, lökosit ya da trombosit sayısı tedavi öncesinde belirgin düşük değildi. Bu nedenle tedavi rejimlerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Mevcut biyokimyasal değerler yanında karaciğer

sentez fonksiyonunu yansıtan INR, albümin ve bilirubin değerlerinden hiçbirinde tedavi öncesinde ve tedavi sırasında bozukluk saptanmamıştır.

Dünya üzerinde HCV genotip dağılımı coğrafi bölgelere göre farklıdır. Tiplendirme yapılabilen 24 hastanın 18'inde (%75) genotip1b, 4'ünde (%16,7) genotip 1a, 1'inde (%4,2) 1a+1b tespit edilmiştir. Sadece bir hastada genotipleme yapılamamıştır. Genotip 1-3 dünya geneline yayılmışken, genotip 4 ve 5 özellikle Afrika'da, genotip 6 ise Asya'da görülmektedir[3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde genotip 1 HCV enfeksiyonlarının %74'ünden (%57 1a, %17 1b) sorumludur[7]. Ülkemizde de genotip 1b HCV enfeksiyonlarının ortalama %82,2'sini (%68-94) oluşturmaktadır[155-157]. Yapılan benzer çalışmalarda genotip 1b en sık karşılaşılan genotip olmuştur. Genotip 1 ve 4 tedaviye nispeten dirençli olan genotiplerdir.

Çalışmamızdaki 27 hastanın 7'sinde (%25,9) HAI 2-3 (minimal) ve 20'sinde (%74,1) 4-8 (hafif) saptandı. Hastalarımızın 2'sinde (%7,4) evre 3, 5'inde (%18,5) evre 2, 9'unda (%33,3) evre 1 fibrozis saptanmıştır. Hastalarımızın 11'inde (%40,7) fibrozis saptanmamıştır. 2005 yılında İtalya'da bir merkezin HCV enfeksiyonlu çocuklarla ilgili 18 yıllık tecrübesini yayınladığı bir çalışmada biyopsi yapılan 64 hastanın HAI' i ortalama 4,4 ve fibrozis skoru ortalama 1,6 olarak saptanmıştır. Tanı yaşı ile fibrozis skoru arasında bir ilişki saptanmamıştır[22]. Hastalarımızın da HAI' i ortalama 4,52 ve fibrozis skoru ortalama 0,93 saptanmıştır. Hastalarımızda da literatürle uyumlu şekilde fibrozis olanlar ile olmayanların tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çocuklarda genelde karaciğer biyopsisi sonuçları hafif olup fibrozis daha geç ortaya çıkmaktadır. Hastalarımızın arasındaki iki hemosiderozisi olan hemolitik anemili hasta dışına evre 2'nin üzerinde fibrozis olan hasta yoktur. Kronik HCV enfeksiyonu ilerleyici karaciğer hasarına yol açmaktadır ve yaşla birlikte karaciğer patolojisi kötüleşmektedir. Bu nedenle HCV enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda tanımlanınca tedavi edilmelidir.

1995-2009 yılları arasında kronik HCV enfeksiyonu tanısı alan 26 hasta izlemlerini hastanemizde sürdürmüştür ve aynı dönemde literatürde önerilen tedavi rejimlerini almıştır. İzlemini hastanemizde sürdüren 26 hastanın 16'sına (%59,3) sadece IFN- α 2a/2b tedavisi ortalama 7,0 \pm 2,5 ay (dağılımı:4-12 ay) uygulanmıştır. IFN- α tedavisi alan 16 hastanın 11'i (%68,7) erken viral yanıt, 13'ü tedavi sonu viral yanıt ve 8'i (%50) kalıcı viral yanıt geliştirmiştir. Hastaların 5'i tedavi sonunda ve

1'i de kalıcı viral yanıt alındıktan sonra olmak üzere %23,1'i nüksetmiştir. IFN- α 2a/2b tedavisi alan 16 hastadan sadece biri 4 ay sonunda nöbet geçirme nedeniyle tedaviyi tamamlayamamıştır. Tedavinin 6. ayında HCV RNA negatifleşmediği için 4 hastada tedavi kesilmiştir. Bölümümüzden yapılan bir çalışmada 10 hasta incelenmiş ve 6 ay IFN- α tedavisi verilmiştir. 10 hastanın 2'sinde (%20) erken viral yanıt, 7'sinde (%70) tedavi sonu viral yanıt ve 4'ünde (%40) kalıcı viral yanıt alınmıştır[158]. Bir çalışmada 1986-2004 yılları arasında tanı almış 125 kronik HCV enfeksiyonlu hastadan 50'sine IFN- α 2a, IFN- α 2b ve IFN- α lenfoblastoid verilmiştir. Tüm IFN- α tedavileri genotip 1 dışındaki hastalara 6 ay ve genotip 1 olan hastalara 12 ay verilmiştir. 50 hastanın 33'ü genotip 1'dir. Genotip 1 olan 33 hastanın 8'inde (%24,2) kalıcı viral yanıt alınmıştır[22]. Bir diğer çalışmada St Jude Çocuk Hastanesi'nde primer malign hastalığı sonrasında HCV enfeksiyonu nedeniyle izlenen 122 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 20'si sadece IFN tedavisini ortanca 6 ay almıştır ve 6'sı (%30) kalıcı viral yanıt oluşturmuştur. Bu çalışmada da hastalardan biri psikoz ve diğeri depresyon nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır[151]. Sadece IFN- α tedavisi verilen 19 farklı çalışmada toplam 366 çocuk hasta incelenmiştir. Hastaların genotiplerinden bağımsız olarak %54'ü tedavi sonu viral yanıt ve %36'sı kalıcı viral yanıt geliştirmiştir. Genotip analizi yapılan 91 hastanın 71'i genotip 1 dir. Tedavi alan 71 genotip 1 hastasında %27 kalıcı viral yanıt alınırken; %25'i nüksetmiş ve %48 cevap alamamıştır. IFN- α tedavisi tek başına verildiğinde tatmin edici sonuçlar vermediği görülmüştür[159]. IFN- α 2a/2b tedavisi alan 16 hastamızda %50 ile oldukça yüksek oranda kalıcı viral yanıt elde edilmesine rağmen literatürde kalıcı viral yanıt oranları %24-40 arasında değişmiştir.

Hastalarımızın 9'una (%33,3) IFN- α ve RBV tedavisi ortalama $11,2 \pm 3,8$ ay (dağılımı:8-18 ay) verilmiştir. IFN- α ve RBV tedavisi alan hastalardan hiçbiri yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandırmamıştır, ancak bir hasta tedavinin 4. ayından izlemimizden çıkmıştır. Hastaların 3'ünde (%37,5) kalıcı viral yanıt alınmış ve 5'i (%62,5) cevapsız kabul edilerek tedavisi sonlandırılmıştır. Benzer şekilde 122 hastanın incelendiği bir çalışmada tedavi alan 38 hastadan 12'si ilk tedavi ve 4'ü ikinci tedavi olarak kombine IFN- α ve RBV tedavisi almıştır. Toplamda 16 hastanın 7'sinde (%44) ve 12 hastanın 5'inde (%41,6) kalıcı viral yanıt alınmıştır[151]. İsveç'ten yapılan bir çalışmada remisyonda olan 11 hastaya IFN- α ve RBV tedavisi

48 hafta süre ile verilmiş. On bir hastanın 5'i genotip 1 dir ve 5 hastanın 2'sinde (%40) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Hastaların sadece 3'ünde hematolojik yan etkiler nedeniyle IFN- α ya da RBV doz ayarlaması yapılmıştır[80]. Bir diğer çalışmada ise primer malign hastalığı remisyonunda olan genç erişkin 12 hastaya IFN- α ve RBV tedavisi 12 ay verilmiştir. 12 hastanın 9'unda(%75) erken viral yanıt, 8'inde(%66,6) tedavi sonu viral yanıt ve 6'sında(%50) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Bu çalışmada da tedavi dozunu azaltmayı gerektirecek şekilde 3 kişide saç dökülmesi görülmüştür. Almanya'dan yapılan bir çalışmada ise 41 hastanın 1'i yan etki nedeniyle ve 15'i cevap alınmadığı için tedaviyi sonlandırmış, 41 hastanın 25'inde (%61) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Genotip 1 olan 34 hastanın 18'inde (%53) kalıcı viral yanıt alınmıştır[143]. Çok merkezli bir çalışmada yaşları ortanca değeri 11 yıl olan 118 çocuk hastaya IFN- α ve RBV tedavisini verilmiştir. Seksen sekiz genotip 1 hastanın 33'ünde (%36) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Bu çalışmada da hastaların 37'sinde (%31) ilaç dozu ayarlaması yapılmış ve 8'inde (%7) tedavi depresyon(n=3), nötropeni (n=2), enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı ve ALT yükselmesi nedeniyle kesilmiştir[72]. Tüm bu tedaviler Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1 IFN- α ve RBV tedavisinin kullanıldığı farklı çalışmalardaki sonuçlar

Çalışma	Vaka sayısı	Tedavi	Kalıcı Viral Yanıt KVV/toplam(%)	
			Tüm genotipler	Genotip 1
Christensson 2000[80]	111	IFN- α 2b ve RBV	7/11(64)	2/5(40)
Lackner 2000[160]	212	IFN- α 2a ve RBV	6/12(50)	6/12(50)
Wirth 2002[143]	441	IFN- α 2b ve RBV	25/41(61)	18/34(53)
González-Peralta 2005[72]	1118	IFN- α 2b ve RBV	54/118(46)	33/82(36)

Sonuç olarak IFN- α 2a/2b ve RBV alan hastalarımızdaki kalıcı viral yanıt oranları literatürdeki düşük değerlere yakındır. Literatürdeki sonuçlar IFN- α tedavisine RBV eklenmesi ile genotip 1 hastalarında kalıcı viral yanıt oranlarının artmış olsa da, diğer genotiplerde yakalanan yüksek kalıcı viral yanıt oranlarından hala çok uzak olduğunu göstermektedir.

Yirmi altı hastanın 2'sine ilk tedavi olarak peg-IFN α ve RBV 12 ay verilmiştir. Hastaların her ikisinde de erken viral yanıt, tedavi sonu viral yanıt ve kalıcı viral yanıt alınmıştır. Hastalarda herhangi bir yan etki görülmemiştir. Almanya'dan yapılan bir çalışmada 2-17 yaş arası 61 hastaya peg-IFN α 2b ve RBV verilmiştir. Genotip 1 olan 46 hastanın 24'ünde (%52,1) erken viral yanıt, 25'inde (%54,3) tedavi sonu viral yanıt ve 22'sinde (%48) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Bu çalışmada lökopeni nedeniyle 3 hastada doz ayarlaması yapılmıştır ve sadece bir hasta enjeksiyon yerinde oluşan alerjik reaksiyon nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır[87]. Çok merkezli bir çalışmada 107 çocuk hastaya peg-IFN α 2b verilmiştir. 107 hastanın 72'si (%67) genotip 1'dir. Genotip 1 hastalar içerisinde erken viral yanıt geliştirenlerin %84'ü kalıcı viral yanıt geliştirmiştir. Genotip 1 hastaların 38'inde (%53) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Bu çalışmada genotip 1 hastalar viral yüklerine göre düşük(\leq 600000 IU/ml) ve yüksek($>$ 600000 IU/ml) olarak iki gruba ayrılmıştır. Genotip 1 hastalarda %53 olan kalıcı viral yanıt oranı düşük viral yüklü olan grupta %72'ye çıkarken; yüksek viral yüklü grupta % 29'a inmektedir[74]. Bir çalışmada peg-IFN α 2a ve RBV tedavisi ile peg-IFN α 2a ve plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışma dahilinde peg-IFN α 2a ve RBV tedavisi alan 45 genotip 1 hastasının 21'inde (%47) ve peg-IFN α 2a ve plasebo alan 46 genotip 1 hastasının 8'inde (%17) kalıcı viral yanıt alınmıştır[73]. Peg-IFN α ' ya RBV eklenmesi tedaviye cevabı arttırmaktadır. Peg-IFN α ve RBV tedavisinin sonuçları özetlenmiştir (Tablo 5.2).

IFN- α ' ya enjeksiyon sıklığını azaltmak için eklenen polietilenglikol parçası da genotip 1 hastalarında arzu edilen kalıcı viral yanıt oranlarına ulaştıramamıştır. Enjeksiyon sıklığını azaltarak kullanımını kolaylaştırmıştır. Çalışmamızda ilk tedavisi peg-IFN α ve RBV olan iki hasta olduğu için istatistiksel olarak diğer çalışmalar ile karşılaştırmak mümkün değildir.

Çalışmamızda sonuçları incelenen 26 hastanın 13'ünde değişik tedavilerle kalıcı viral yanıt alınmıştır. Sayıları az olduğu için tedavi yöntemlerini karşılaştırmak mümkün olmasa da literatüre bilgileri halen peg-IFN α ile RBV' in en uygun ve etkili tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Tedavilerden bağımsız olarak kalıcı viral yanıt alınan ve alınmayan hastalar tanı yaşı, cinsiyet, bulaş yolu, ek hastalık ve fizik inceleme bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bir

çalışmada 41 hastaya IFN- α ve RBV tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 34'ü (%83) genotip 1 ve diğerleri genotip2/3'tür. Kırk bir hastanın 22'si (%53,6) erkek ve 19'u (46,4) kızdır. Tedavi alan 22 erkeğin 13'ünde (%59,1) ve 19 kızın 12'sinde (%63,1) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır[143]. Tedaviye yaşın etkisini ortaya koyan bir çalışmada 118 hasta incelenmiş ve yaşlar arasında bir karşılaştırma yapmak için hastalar gruplanmıştır. 5-12 yaş arasında olan 75 hastanın 43'sinde (%57) ve 12 yaşından büyük olan 43 hastanın 11'inde (%26) kalıcı viral yanıt alınmıştır. İstatistiksel olarak farklı görünmesine karşın yazarlar 12 yaş üzerindeki hastalarda tedaviyi yarıda bırakan çok olduğu için sonuçların bu şekilde olabileceğini belirtmişlerdir[72]. Bu bulgular başka bir çalışmada doğrulanmamıştır. Ancak erişkin yaş grubunda tedaviye cevabın özellikle kızlarda ve 40 yaş altında daha iyi olduğunu gösteren çalışma mevcuttur[122].

Tablo 5.2 Peg-IFN- α ve RBV kullanıldığı farklı çalışmalardaki sonuçlar

Çalışma	Vaka sayısı	Tedavi	Kalıcı Viral Yanıt KVY/toplam(%)	
			Tüm genotipler	Genotip 1
Wirth 2005[87]	661	peg-IFN- α 2b ve RBV	36/61(59)	22/46(48)
Wirth 2010[74]	1107	peg-IFN- α 2b ve RBV	70/107(65)	38/72(53)
Schwarz 2011[73]	555	peg-IFN- α 2a ve RBV	29/55(53)	21/45(47)

Yirmi altı hastanın 19'u (%73,1) parenteral yol ile, 2'si (%7,7) vertikal yol ile, 1'i (%3,8) cerrahi sonucu HCV enfeksiyonu olmuştur, 4 hastada (%15,4) ise bir risk faktörü bulunamamıştır. Parenteral yola HCV alan 19 hastanın 8'inde (%42,1) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Diğer bulaş şekillerinde az sayıda hasta olduğu için istatistiksel işlemler uygulanmamıştır. Benzer şekilde 107 hastanın tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada 75 hasta (%70) vertikal ve 12 hasta (%11) parenteral yol ile enfeksiyon geliştirmiştir. Vertikal geçişli 75 hastanın içinde genotip 1 olan 52 hastanın 26'sında (%50) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Parenteral geçişli 12 hasta içerisinde genotip 1 olan 5 hastadan 4'ünde kalıcı viral yanıt alınmıştır[74]. Bir diğer çalışmada toplam 41 hastaya tedavi verilmiştir. 41 hastanın

21'i (%51,2) vertikal, 16'sı (%39) parenteral yol ile enfeksiyon geliştirmiştir. Genotipten bağımsız olarak vertikal geçiş saptanan 21 hastanın 14'ünde (%66,6) ve parenteral geçiş saptanan 16 hastanın 9'unda (%56,3) kalıcı viral yanıt alınmıştır[143]. Bu çalışmalarda baskın olan geçiş yolu vertikal olmasına karşın parenteral geçiş oranları bizim çalışmamızdaki gibi %50'nin üzerindedir. Parenteral geçiş tedavi sonucu üzerine olumsuz etki etmemektedir. Literatürde de bulaş yollarının tedaviye cevapta etkili olmadığı, parenteral geçişin cevapta olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Hastalarımızın kronik HCV enfeksiyonuna eşlik eden hastalıklarına bakacak olursak 26 hastanın 5'i (%19,2) hematolojik, 8'i (%30,8) remisyonda malign hastalık, 1'i (%3,8) diğer hastalıklar içerisine gruplanmıştır. Geriye kalan 12 hastada (%46,2) eşlik eden herhangi bir hastalık saptanmamıştır. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan 12 hastanın 7'sinde(%58,3), hematolojik hastalığı olan 5 hastanın 2'sinde (%40), remisyonda malign hastalığı olan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Literatürde primer malign hastalıkları remisyonda olan 12 hastanın tedavilerinin incelendiği bir çalışmada genotip 1 olan tüm hastaların 6'sında (%50) kalıcı viral yanıt alınmıştır[160]. Kronik hastalıkları olanların tedaviye dahil edilmediği 118 kişinin tedavilerinin incelendiği bir çalışmada ise genotip 1 olan 82 hastanın 33'ünde (%36) kalıcı viral yanıt alınmıştır[72]. Talasemi hastaları ile yapılan prospektif bir çalışmada ise 21 hastanın genotip 1 olan 12'si tedaviyi tamamlamış ve bu hastaların 6'sında (%50) kalıcı viral yanıt alınmıştır[111]. HCV enfeksiyonu yanında ek bir hastalık olmasının tedaviye cevabı etkilemediği görölmektedir. Bu hastalıklar tedavi cevabından ziyade karaciğer hastalığının ilerleyişini ve tedaviye uyumu etkileyebilmektedir. Çalışmamızda ise ek hastalığı olan hastalarda literatüre nazaran ve ek hastalık olmayanlara göre daha düşük kalıcı viral yanıt oranları alınmıştır. Bu durum tedavi sonucunu etkileyen başka faktörlerin dikkate alınmasından sonra değerlendirilebilir.

Genotip sonuçlarına ulaşılan 23 hastanın hepsinde genotip 1 saptanmıştır. Genotip 1b olan 17 hastanın 9'unda (%53) ve genotip 1a olan 4 hastanın 1'inde (%25) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Genotip 1b hastalarında daha yüksek kalıcı viral yanıt oranları alınmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki alışmalar ağırlıklı olarak genotipleri karşılaştırmış ancak subtiplerinin tedavi

sonuçlarına etkisi net değerlendirilememiştir. Literatürde 750 genotip 1a ve 1b hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada kalıcı viral yanıtın önemli bir habercisi olan hızlı viral yanıt oranları karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır[161]. Literatürde HIV ve HCV enfeksiyonu olan 331 hastanın tedavi sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 97 genotip 1a hastasının 29'unda (%30) ve 62 genotip 1b hastasının 30'unda (%46) kalıcı viral yanıt alınmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur[162]. Genotip 1b olan hastalarımızdaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek kalıcı viral yanıt oranı bu çalışmadaki sonuçlarla uyumludur.

Literatürdeki bir çalışmada HAI minimal olan 23 hastanın 10'unda(%43) ve HAI hafif olan 31 hastanın 18'inde (%58) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Çalışmada fibrozis olan 47 hastanın 25'inde (%53) ve olmayan 7 hastanın 3'ünde (%43) kalıcı viral yanıt alınmıştır[73]. Çalışmamızda HAI minimal olan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) ve hafif olan 19 hastanın 10'unda (%52,6) kalıcı viral yanıt alınmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalarda tedaviye başlamak için karaciğer hastalığının şiddetini görmek özellikle genotip 1 hastaları için önerilmektedir[122]. Hastalığın şiddetinin tedaviye cevabı etkilemediği görülmektedir.

Çalışmamızdaki 27 hastanın 26'sının izlemi hastanemizde olmuş ve bu hastaların 14'ünün tedavi başı HCV RNA düzeyleri kantitatif olarak bakılmıştır. Bu 14 hastanın 6'sı (%42,8) yüksek viral yüke sahiptir. Yüksek viral yüke sahip 6 hastanın 3'ünde (%50) kalıcı viral yanıt alınırken düşük viral yüke sahip 8 hastadan 5'inde (%62,5) kalıcı viral yanıt alınmıştır. 2010 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada peg-IFN α ve RBV alan 107 çocuk hasta incelenmiştir. Hastaların viral yükleri yüksek (>600000 IU/ml) ve düşük (\leq 600000 IU/ml) olarak ikiye ayrılmıştır. Düşük viral yükü olan 39 genotip 1 hastasından 28'inde (%72) ve yüksek viral yükü olan 31 genotip 1 hastasının 9'unda (%29) kalıcı viral yanıt alınmıştır[74]. Çalışmamızda viral yükün azalması ile genotip 1 hastalarında daha yüksek kalıcı viral yanıt oranları yakalanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

ALT seviyesi yüksek olan 19 hastanın 10'unda (%52,6), ALT seviyesi normal olan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Hastaların tedavi başındaki ALT değerleri kalıcı viral yanıt oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. 2002 yılında yapılan bir çalışmada ALT seviyesi

normal olan 12 hastanın 8'inde (%66,6) ve ALT seviyesi yüksek olan 29 hastanın 17'sinde (%58,6) kalıcı viral yanıt alınmıştır[143]. Literatürle uyumlu olarak ALT seviyesi tedavi sonuçları ile ilişkisiz bulunmuştur.

Erken viral yanıt geliştiren hastaların % 70,6'sında kalıcı viral yanıt alınırken, tedavi sonu viral yanıt alınan hastaların %72,2'sinde kalıcı viral yanıt alınmıştır. Kalıcı viral yanıt alınan ve alınmayan hastalar içerisinde erken viral yanıt ve tedavi sonu viral yanıt istatistiksel olarak farklıdır. Erken viral yanıt'ın %70,6 pozitif prediktif değeri ve %88,9 negatif prediktif değeri saptanmıştır. Ülkemizden yapılan ve 6 ay süre ile IFN- α tedavisi verilen hastaların sonuçları incelendiğinde erken viral yanıt alınan 2 hastanın hepsinde kalıcı viral yanıt alınmış ve tedavi sonu viral yanıt alınan 7 hastanın 3'ünde (%42,8) kalıcı viral yanıt alınmıştır[158]. Uzun süreli tedaviler ve eşlik eden yan etkiler nedeniyle kalıcı viral yanıt geliştirme olasılığı az olan hastaların önceden saptanması için erken viral yanıt oranları incelenmiştir. Çalışmalarda tam erken viral yanıt (12. hafta HCV RNA negatif) geliştiren hastaların %83'ü ve parsiyel erken viral yanıt (12. hafta HCV RNA >2 log azalma) geliştiren hastaların %21'inde kalıcı viral yanıt alınmıştır. Bu sonuçlar özellikle genotip 1 hastalarında kalıcı viral yanıtın erken viral yanıt ile ilişkisini, gereksiz tedavi ve komplikasyonları önlemek açısından erken viral yanıtın değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda 4 hasta ikinci kez tedavi almıştır. Bu 4 hastanın hepsi peg-IFN α ve RBV tedavisi ortalama $13,2 \pm 5,5$ ay almıştır. Hastaların 2'sinde (%50) kalıcı viral yanıt alınmıştır. Kalıcı viral yanıt alınan hastaların ilk tedavileri 12 ay sadece IFN- α ve 12 ay IFN- α ile RBV' dir. Sadece IFN- α alan hastanın ikinci tedavisi 12 ay sürmüşken, IFN- α ve RBV alan hastanın ikinci tedavisinde 12. haftada HCV RNA 2 log azaldığı için 21 aya uzatılmıştır. Kalıcı yanıt alınamayan diğer 2 hasta ise ikinci tedavide de cevapsız olmuşlardır. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi başarısızlığı sonrasında ikinci tedaviye karar vermek için yol gösteren az yayın mevcuttur. 2008 yılında Polonya'dan yapılan bir yayında 41 hasta iki grupta incelenmiştir. İlk grubun tedavisi daha önce 6 ay IFN- α olup; yeni tedavisi 12 aylık IFN- α ve RBV' dir. İkinci grubun tedavisi ise daha önce 12 ay IFN- α ve RBV olup; yeni tedavisi de peg-IFN α ve RBV' dir. Birinci grupta %58, ikinci grupta %33 kalıcı viral yanıt alınırken sırasıyla birinci ve ikinci grupta %14 ile %37 nüksetme oranları bildirilmiştir[163].

Bir başka çalışmada peg-IFN α ve RBV tedavisi verilen hastalar arasında 5'i önceden sadece IFN- α tedavisi almıştır. Bu 5 hastanın 2'sinde kalıcı viral yanıt alınmış ancak biri nüksetmiştir[87]. Kronik HCV enfeksiyonunda ikinci tedavi seçenekleri yüksek kalıcı viral yanıt oranları vermemektedir, bu nedenle proteaz inhibitörleri kullanımı gibi henüz deneme aşamasındaki ilaçların etkilerini beklerken %50 gibi az olmayan orandaki kalıcı viral yanıt nedeniyle cevapsız ve nüksetmiş hastalarda ikinci kez tedavi denenmesinin uygun olduğu görülmektedir.

Yirmi yedi hastanın sadece 9'unda (%33) bir yan etki görülmüştür. Hastaların hiçbirinde endokrin, hematolojik, psikiyatrik ya da dermatolojik bir yan etki tespit edilmemiştir. Sadece 1 hastada karşılaşılan nörolojik yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Yapısal ve gastrointestinal yan etkiler en sık karşılaşılanlar olmuştur. Ateş , baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, grip benzeri semptomlar, kilo kaybı, nöbet, karın ağrısı, baş dönmesi saptanmıştır. Literatürde tedavi kesimine en sık hematolojik yan etkilerin neden olduğu bildirilirken yapısal yan etkiler hastalarımızda olduğu gibi en sık karşılaşılanlar olmuştur[87]. IFN- α ile pek çok yan etki ilişkilendirilebilirken ribavirin ile en göze çarpan yan etki hemolitik anemidir. Bu nedenle RBV' in hemolitik anemisi olan kronik hepatit C hastalarında kullanımı ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Çalışmamızda 2 talasemi hastası IFN- α yanında RBV tedavisi de almış ve hemolitik anemilerinde kötüleşme, kan transfüzyonu ihtiyacında artış gözlenmemiştir. Bu nedenle tedaviye cevabı arttıran bir etken olan RBV hemolitik anemili hastalarda da yakın izleme dikkatli bir şekilde kullanılabilir [164].

Sonuç olarak her ne kadar kronik HCV enfeksiyonunun çocuklarda hafif seyirli ve yavaş ilerleyici bir hastalık olmasına rağmen, uzun sürede son evre karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser ile sonuçlanabileceğinin bilinmesi ve çocukların önünde uzun bir ömür olması nedeniyle kabul edilmiş tedavilere sınırlı cevap olsa da tedavi edilmesinin gerektiği görülmektedir. Aslında koruyucu tedavi kronik hepatit C enfeksiyonu için önemli olup henüz aşı geliştirilemediği için enfeksiyonun önlenmesi, kan ve kan ürünlerinin dikkatli taranması, gereksiz yere transfüzyon yapılmaması, intravenöz ilaç kullanımının önlenmesi ya da en azından enjektör paylaşımının engellenmesi gibi önlemlerin alınması ile sağlanabilir.

6. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 1995-2009 yılları arasında kronik HCV enfeksiyonu tanısı almış 27 hastanın klinik ve laboratuvar sonuçlarının incelendiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastalarımızın %59,3' ü erkek, %40,7'si kız idi.
2. Hastaların yaş ortalaması 10,2±4 yıl idi ve hepsi hastanemizde ortalama 65,5±39,7 ay izlendi. Ek hastalığı olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması benzerdi.
3. Hastaların %25,9' u Ankara' dan diğerleri değişik şehirlerden başvurmuştu.
4. Hastalarımızın hiçbirinde başvuru anında herhangi bir yakınma yok idi. Hastalarımızın %63'ünde başvuru öncesinde anormal ALT değeri saptanarak, %18,5'inde hematolojik hastalığı nedeniyle sık kan transfüzyonu yapıldığı için, %11,1'inde annede HCV enfeksiyonu olduğu için ve %7,4'ünde primer hastalığının tedavisi sırasında sık kan ve kan ürünü transfüzyonu aldıkları için taranarak HCV enfeksiyonu saptanmıştır.
5. Hastaların %14,8'inde hepatomegali ve %7,4'ünde splenomegali mevcut idi. Hepatosplenomegalisi olan hastaların hepsi hemolitik hastalığı olan hastalardır. Hastalardan sadece birinin obez olduğu saptanmıştır.
6. Hastaların hiçbirinde ekstrahepatik hastalık bulgusu yok idi. On üç hastanın kronik HCV enfeksiyonu dışında herhangi bir hastalığı mevcut değildi. Diğer on dört hastanın dördünde talasemi majör, birinde orak hücreli anemi ve alfa talasemi, ikisinde nöroblastom ve birer hastada da Down sendromu ve doğumsal kalp hastalığı, langerhans hücreli histiyositoz, ALL, ganglionöroblastom, Burkitt lenfoma, medullablastom ve Hodgkin lenfoma mevcut idi.
7. Hastaların hiçbirinde tanı anında ek olarak HBV ya da HIV enfeksiyonu yoktu.
8. Hastaların %70,4'üne parenteral yolla, %11,1'ine vertikal yolla anneden, %3,4'üne cerrahi sonucunda HCV enfeksiyonu bulaştığı tespit edilmiştir. Hastaların %14,8'inde herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır

9. Hastalarımızın %25,9'unda ALT seviyesi normal iken %74,1'inde yüksektir. Laboratuvar bulgularından ALT ortalama 102 ± 90 U/L, AST ortalama 76 ± 48 U/L, GGT ortalama 41 ± 35 U/L, hemoglobin değerleri ortalama $12,5 \pm 1,1$ gr/dl, lökosit sayısı ortalama $8351 \pm 3096 / \text{mm}^3$, trombosit sayıları ortalama $294 \times 10^3 \pm 105 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak saptanmıştır.
10. HCV RNA ortalaması $3,8 \pm 7,9 \times 10^6$ IU/ml saptanmıştır. Hastalarımızın %40'ı yüksek viral yüke (≥ 600000 IU/ml) sahiptir.
11. Hastalarımızın %75'inde genotip 1b, %16,7'sinde genotip 1a, %4,2'sinde 1a+1b tespit edilmiştir.
12. Hastalarımızın HAI'i ortalama 4,52 saptanmış olup; %25,9'unda skor 2-3 (minimal) ve %74,1'inde skor 4-8 (hafif) saptandı. Hastalarımızın fibrozis evresi ortalama 0,93 saptanmış olup; %7,4'ünde evre 3, %18,5'inde evre 2, %33,3'ünde evre 1 saptanmıştır. Hastaların %40,7'sinde fibrozis saptanmamıştır. Hastalarımızın %14,8'inde hemosideroz ve %14,8'inde hepatosteatoz saptanmıştır.
13. Hastalarımızın %59,3'üne IFN- α 2a/2b, %33,3'üne IFN- α 2a/2b ve RBV, %7,4'üne peg-IFN- α ve RBV verilmiştir. Tüm bu tedaviler ortalama 8 ± 3 ay uygulanmıştır. Hastaların %57,7'si tedavi bitimi, %3,8'i yan etki ve %38,5'i yanıt alınamaması nedeniyle tedaviyi sonlandırılmıştır.
14. Hastaların %65,4'ünde erken viral yanıt, %69,2'sinde tedavi sonu viral yanıt alınmıştır. Erken viral yanıt alınan hastaların % 94'ünde tedavi sonu viral yanıt, % 70,5'inde kalıcı viral yanıt gelişmiştir. Kalıcı viral yanıt hastaların %50'sinde elde edilmiştir. Tedavi sonu viral yanıt alınan hastaların %72,2'sinde kalıcı viral yanıt alınmıştır. Hastalarımızın %23,1'i nüksetmiştir. Kalıcı viral yanıt geliştiren ve nüksetmeyen hastalar ortalama $54,4 \pm 37,3$ ay HCV RNA negatif olarak izlenmiştir.
15. IFN- α 2a/2b alan hastalarda %68,8, IFN- α 2a/2b ve RBV alan hastalarda %50, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 erken viral yanıt alınmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IFN- α 2a/2b alan hastalarda %81,3, IFN- α 2a/2b ve RBV alan hastalarda %37,5, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 tedavi sonu viral yanıt alınmıştır. IFN- α 2a/2b ve RBV tedavisi alanlarda tedavi sonu viral yanıt diğerlerine göre düşük görünse

de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IFN- α 2a/2b alan hastalarda %50, IFN- α ve RBV alan hastalarda %37,5, peg-IFN α ve RBV alan hastalarda % 100 kalıcı viral yanıt alınmıştır.

16. Kalıcı viral yanıt geliştiren hastalar ile geliştirmeyen hastalar arasında tanı yaşı, cinsiyet, bulaş yolu, ek hastalık, fizik incelemedeki hepatomegali ve splenomegali yönünden fark bulunmamıştır.
17. Genotip 1a hastalarda %25 kalıcı viral yanıt alınırken, genotip 1b hastalarda %53 kalıcı viral yanıt alınmıştır. Genotip 1b hastalarında kalıcı viral yanıt oranı anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur.
18. Kalıcı viral yanıt geliştirenlerde ve geliştirmeyenlerde HAI (minimal ve hafif), fibrozis evresi ve hemosiderozis sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Ancak hepatosteatoz saptanan hastalardan hiçbiri kalıcı viral yanıt geliştirmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
19. Fibrozis varlığı ve HAI'leri (minimal ve hafif) arasında tanı yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
20. Tedavi başı ALT seviyesi yüksek ve normal olanların HAI ve fibrozis varlığı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.
21. Hastalarımızın %42,8'inde yüksek viral yük (≥ 600000 IU/ml) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da düşük viral yükü olan hastaların tedavi cevabı daha iyidir.
22. Erken viral yanıt geliştiren hastaların % 70,6'sında kalıcı viral yanıt gelişirken, %29,4'ünde gelişmemiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi sonu viral yanıt alınan hastaların %72,2'sinde kalıcı viral yanıt gelişirken %27,8'inde gelişmemiş olup sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Erken viral yanıt ve tedavi sonu viral yanıt, kalıcı viral yanıt için erken bir bulgudur.
23. Kalıcı viral yanıt geliştiren ve geliştirmeyen hasta gruplarında tedavi başındaki ALT, AST, GGT, Hb, lökosit ve trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ALT değeri yüksek ve normal olan hastalar arasında kalıcı viral yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

24. Hastalarımızın %28,5'i ikinci kez tedavi almıştır. İkinci tedavi olarak peg-IFN α ve RBV uygulanmış olup kalıcı viral yanıt oranı %50 saptanmıştır.
25. Hastalardan 9'unda (%33) bir yan etki görülmüştür. Bu yapısal ve gastrointestinal yan etkiler ateş, başağrısı, halsizlik, myalji, grip benzeri semptomlar, kilo kaybı, nöbet, karın ağrısı, baş dönmesi olup bir hastada nöbet nedeniyle tedavi kesilmiştir. İki talasemi hastasına IFN- α ile birlikte RBV tedavisi verilmiş, hemolizde ve kan transfüzyonu ihtiyacında artış görülmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep, 1998. **47**(RR-19): p. 1-39.
2. Choo, Q.L., G. Kuo, A.J. Weiner, L.R. Overby, D.W. Bradley, and M. Houghton, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-62.
3. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat, 1999. **6**(1): p. 35-47.
4. Kuo, G., Q.L. Choo, H.J. Alter, G.L. Gitnick, A.G. Redeker, R.H. Purcell, T. Miyamura, J.L. Dienstag, M.J. Alter, C.E. Stevens, and et al., An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science, 1989. **244**(4902): p. 362-4.
5. Farci, P., H.J. Alter, S. Govindarajan, D.C. Wong, R. Engle, R.R. Lesniewski, I.K. Mushahwar, S.M. Desai, R.H. Miller, N. Ogata, and et al., Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science, 1992. **258**(5079): p. 135-40.
6. Pawlotsky, J.M., Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. Clin Liver Dis, 2003. **7**(1): p. 45-66.
7. Alter, M.J., D. Kruszon-Moran, O.V. Nainan, G.M. McQuillan, F. Gao, L.A. Moyer, R.A. Kaslow, and H.S. Margolis, The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 556-62.
8. Jonas, M.M., Children with hepatitis C. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S173-8.
9. Hepatitis C--global prevalence (update). Wkly Epidemiol Rec, 2000. **75**(3): p. 18-9.
10. Alter, M.J., Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol, 2007. **13**(17): p. 2436-41.
11. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(9): p. 558-67.
12. Edlin, B.R., Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S210-9.
13. McHutchison, J.G., Understanding hepatitis C. Am J Manag Care, 2004. **10**(2 Suppl): p. S21-9.
14. Alter, M.J., A. Mares, S.C. Hadler, and J.E. Maynard, The effect of underreporting on the apparent incidence and epidemiology of acute viral hepatitis. Am J Epidemiol, 1987. **125**(1): p. 133-9.
15. Klein, R.S., K. Freeman, P.E. Taylor, and C.E. Stevens, Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. Lancet, 1991. **338**(8782-8783): p. 1539-42.
16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S3-20.
17. Puro, V., N. Petrosillo, and G. Ippolito, Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on

- Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control*, 1995. **23**(5): p. 273-7.
18. Bortolotti, F., M. Resti, R. Giacchino, C. Crivellaro, L. Zancan, C. Azzari, N. Gussetti, L. Tasso, and S. Faggion, Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr*, 1998. **133**(3): p. 378-81.
 19. Granovsky, M.O., H.L. Minkoff, B.H. Tess, D. Waters, A. Hatzakis, D.E. Devoid, S.H. Landesman, A. Rubinstein, A.M. Di Bisceglie, and J.J. Goedert, Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*, 1998. **102**(2 Pt 1): p. 355-9.
 20. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements*, 2002. **19**(3): p. 1-46.
 21. Vogt, M., T. Lang, G. Frosner, C. Klingler, A.F. Sendl, A. Zeller, B. Wiebecke, B. Langer, H. Meisner, and J. Hess, Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*, 1999. **341**(12): p. 866-70.
 22. Iorio, R., A. Giannattasio, A. Sepe, L.M. Terracciano, R. Vecchione, and A. Vegnente, Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(10): p. 1431-7.
 23. Jara, P., M. Resti, L. Hierro, R. Giacchino, C. Barbera, L. Zancan, C. Crivellaro, E. Sokal, C. Azzari, M. Guido, and F. Bortolotti, Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*, 2003. **36**(3): p. 275-80.
 24. Yeung, L.T., T. To, S.M. King, and E.A. Roberts, Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2007. **14**(11): p. 797-805.
 25. Agnello, V., R.T. Chung, and L.M. Kaplan, A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*, 1992. **327**(21): p. 1490-5.
 26. Hoofnagle, J.H., G.M. Dusheiko, D.F. Schafer, E.A. Jones, K.C. Micetich, R.C. Young, and J. Costa, Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*, 1982. **96**(4): p. 447-9.
 27. Hoofnagle, J.H., L.B. Seeff, Z.B. Bales, and H.J. Zimmerman, Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*, 1978. **298**(25): p. 1379-83.
 28. Balart, L.A., R. Perrillo, J. Roddenberry, F. Regenstein, K.S. Shim, Y.S. Shieh, B. Taylor, S. Dash, and M.A. Gerber, Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alfa treatment. *Gastroenterology*, 1993. **104**(5): p. 1472-7.
 29. Shindo, M., K. Arai, Y. Sokawa, and T. Okuno, Hepatic hepatitis C virus RNA as a predictor of a long-term response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*, 1995. **122**(8): p. 586-91.
 30. Larghi, A., A. Tagger, A. Crosignani, M.L. Ribero, S. Bruno, G. Portera, P.M. Battezzati, M. Maggioni, M. Fasola, M. Zuin, and M. Podda, Clinical significance of hepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C demonstrating long-term sustained response to interferon-alpha therapy. *J Med Virol*, 1998. **55**(1): p. 7-11.
 31. Pham, T.N., S.A. MacParland, P.M. Mulrooney, H. Cooksley, N.V. Naoumov, and T.I. Michalak, Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol*, 2004. **78**(11): p. 5867-74.

32. Radkowski, M., J.F. Gallegos-Orozco, J. Jablonska, T.V. Colby, B. Walewska-Zielecka, J. Kubicka, J. Wilkinson, D. Adair, J. Rakela, and T. Laskus, Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005. **41**(1): p. 106-14.
33. Castillo, I., M. Pardo, J. Bartolome, N. Ortiz-Movilla, E. Rodriguez-Inigo, S. de Lucas, C. Salas, J.A. Jimenez-Heffernan, A. Perez-Mota, J. Graus, J.M. Lopez-Alcorocho, and V. Carreno, Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis*, 2004. **189**(1): p. 7-14.
34. Scheuer, P.J., P. Ashrafzadeh, S. Sherlock, D. Brown, and G.M. Dusheiko, The pathology of hepatitis C. *Hepatology*, 1992. **15**(4): p. 567-71.
35. Kage, M., T. Fujisawa, K. Shiraki, T. Tanaka, T. Fujisawa, A. Kimura, K. Shimamatsu, E. Nakashima, M. Kojiro, M. Koike, Y. Tazawa, D. Abukawa, M. Okaniwa, H. Takita, A. Matsui, T. Hayashi, T. Etou, S. Terasawa, K. Sugiyama, H. Tajiri, A. Yoden, Y. Kajiwara, M. Sata, and Y. Uchimura, Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology*, 1997. **26**(3): p. 771-5.
36. Guido, M., M. Rugge, P. Jara, L. Hierro, R. Giacchino, J. Larrauri, L. Zancan, G. Leandro, C.E. Marino, F. Balli, A. Bagni, A. Timitilli, and F. Bortolotti, Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*, 1998. **115**(6): p. 1525-9.
37. Badizadegan, K., M.M. Jonas, M.J. Ott, S.P. Nelson, and A.R. Perez-Atayde, Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology*, 1998. **28**(5): p. 1416-23.
38. Houghton, M., A. Weiner, J. Han, G. Kuo, and Q.L. Choo, Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*, 1991. **14**(2): p. 381-8.
39. Neumann, A.U., N.P. Lam, H. Dahari, D.R. Gretch, T.E. Wiley, T.J. Layden, and A.S. Perelson, Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*, 1998. **282**(5386): p. 103-7.
40. Lauer, G.M. and B.D. Walker, Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2001. **345**(1): p. 41-52.
41. Agnello, V., G. Abel, G.B. Knight, and E. Muchmore, Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1998. **28**(2): p. 573-84.
42. Farci, P., A. Shimoda, A. Coiana, G. Diaz, G. Peddis, J.C. Melpolder, A. Strazzera, D.Y. Chien, S.J. Munoz, A. Balestrieri, R.H. Purcell, and H.J. Alter, The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*, 2000. **288**(5464): p. 339-44.
43. Koziel, M.J., D. Dudley, N. Afdhal, A. Grakoui, C.M. Rice, Q.L. Choo, M. Houghton, and B.D. Walker, HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest*, 1995. **96**(5): p. 2311-21.
44. Khakoo, S.I., C.L. Thio, M.P. Martin, C.R. Brooks, X. Gao, J. Astemborski, J. Cheng, J.J. Goedert, D. Vlahov, M. Hilgartner, S. Cox, A.M. Little, G.J. Alexander, M.E. Cramp, S.J. O'Brien, W.M. Rosenberg, D.L. Thomas, and M. Carrington, HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*, 2004. **305**(5685): p. 872-4.

45. Lin, W., W.H. Choe, Y. Hiasa, Y. Kamegaya, J.T. Blackard, E.V. Schmidt, and R.T. Chung, Hepatitis C virus expression suppresses interferon signaling by degrading STAT1. *Gastroenterology*, 2005. **128**(4): p. 1034-41.
46. Dharancy, S., M. Malapel, G. Perlemuter, T. Roskams, Y. Cheng, L. Dubuquoy, P. Podgevin, F. Conti, V. Canva, D. Philippe, L. Gambiez, P. Mathurin, J.C. Paris, K. Schoonjans, Y. Calmus, S. Pol, J. Auwerx, and P. Desreumaux, Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2005. **128**(2): p. 334-42.
47. Gish, R.G., N.H. Afdhal, D.T. Dieterich, and K.R. Reddy, Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(4): p. 311-8.
48. Cacciola, I., T. Pollicino, G. Squadrito, G. Cerenzia, M.E. Orlando, and G. Raimondo, Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*, 1999. **341**(1): p. 22-6.
49. Besisik, F., C. Karaca, F. Akyuz, S. Horosanli, D. Onel, S. Badur, M.S. Sever, A. Danalioglu, K. Demir, S. Kaymakoglu, Y. Cakaloglu, and A. Okten, Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol*, 2003. **38**(4): p. 506-10.
50. Fabris, P., D. Brown, G. Tositti, L. Bozzola, M.T. Giordani, P. Bevilacqua, F. de Lalla, G.J. Webster, and G. Dusheiko, Occult hepatitis B virus infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol*, 2004. **29**(3): p. 160-6.
51. Georgiadou, S.P., K. Zachou, E. Rigopoulou, C. Liaskos, P. Mina, F. Gerovasilis, E. Makri, and G.N. Dalekos, Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *J Viral Hepat*, 2004. **11**(4): p. 358-65.
52. Strader, D.B., T. Wright, D.L. Thomas, and L.B. Seeff, Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004. **39**(4): p. 1147-71.
53. El-Serag, H.B., T.P. Giordano, J. Kramer, P. Richardson, and J. Soucek, Survival in hepatitis C and HIV co-infection: a cohort study of hospitalized veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(2): p. 175-83.
54. Torriani, F.J., M. Rodriguez-Torres, J.K. Rockstroh, E. Lissen, J. Gonzalez-Garcia, A. Lazzarin, G. Carosi, J. Sasadeusz, C. Katlama, J. Montaner, H. Sette, Jr., S. Pisse, J. De Pamphilis, F. Duff, U.M. Schrenk, and D.T. Dieterich, Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*, 2004. **351**(5): p. 438-50.
55. Chung, R.T., J. Andersen, P. Volberding, G.K. Robbins, T. Liu, K.E. Sherman, M.G. Peters, M.J. Koziel, A.K. Bhan, B. Alston, D. Colquhoun, T. Nevin, G. Harb, and C. van der Horst, Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*, 2004. **351**(5): p. 451-9.
56. Alter, M.J., W.L. Kuhnert, and L. Finelli, Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep*, 2003. **52**(RR-3): p. 1-13, 15; quiz CE1-4.
57. Maggiore, G., S. Caprai, A. Cerino, E. Silini, and M.U. Mondelli, Antibody-negative chronic hepatitis C virus infection in immunocompetent children. *J Pediatr*, 1998. **132**(6): p. 1048-50.

58. McFarlane, I.G., H.M. Smith, P.J. Johnson, G.P. Bray, D. Vergani, and R. Williams, Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false-positive result? *Lancet*, 1990. **335**(8692): p. 754-7.
59. England, K., L. Pembrey, P.A. Tovo, and M.L. Newell, Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr*, 2005. **94**(4): p. 444-50.
60. Polywka, S., L. Pembrey, P.A. Tovo, and M.L. Newell, Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol*, 2006. **78**(2): p. 305-10.
61. Alter, H.J., R.H. Purcell, J.W. Shih, J.C. Melpolder, M. Houghton, Q.L. Choo, and G. Kuo, Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 1989. **321**(22): p. 1494-500.
62. Larsen, J., K. Skaug, and A. Maeland, Second-generation anti-HCV tests predict infectivity. *Vox Sang*, 1992. **63**(1): p. 39-42.
63. Lunel, F., N. Abuaf, L. Frangeul, P. Gripon, M. Perrin, Y. Le Coz, D. Valla, E. Borotto, A.M. Yamamoto, J.M. Hureau, and et al., Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1992. **16**(3): p. 630-6.
64. Cassani, F., L. Muratori, P. Manotti, M. Lenzi, M. Fusconi, G. Ballardini, L. Selleri, U. Volta, D. Zauli, R. Miniero, and et al., Serum autoantibodies and the diagnosis of type-1 autoimmune hepatitis in Italy: a reappraisal at the light of hepatitis C virus infection. *Gut*, 1992. **33**(9): p. 1260-3.
65. Alter, H.J., New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology*, 1992. **15**(2): p. 350-3.
66. Alberti, A., G. Morsica, L. Chemello, D. Cavalletto, F. Noventa, P. Pontisso, and A. Ruol, Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet*, 1992. **340**(8821): p. 697-8.
67. Morishima, C. and D.R. Gretch, Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis*, 1999. **3**(4): p. 717-40.
68. Blatt, L.M., M.G. Mutchnick, M.J. Tong, F.M. Klion, E. Lebovics, B. Freilich, N. Bach, C. Smith, J. Herrera, H. Tobias, A. Conrad, P. Schmid, and J.G. McHutchison, Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat*, 2000. **7**(3): p. 196-202.
69. Goodman, Z.D., H.R. Makhlof, L. Liu, W. Balistreri, R.P. Gonzalez-Peralta, B. Haber, M.M. Jonas, P. Mohan, J.P. Molleston, K.F. Murray, M.R. Narkewicz, P. Rosenthal, L.J. Smith, P.R. Robuck, and K.B. Schwarz, Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*, 2008. **47**(3): p. 836-43.
70. Camarero, C., N. Ramos, A. Moreno, A. Asensio, M.L. Mateos, and B. Roldan, Hepatitis C virus infection acquired in childhood. *Eur J Pediatr*, 2008. **167**(2): p. 219-24.
71. Mack, C.L., R.P. Gonzalez-Peralta, N. Gupta, D. Leung, M.R. Narkewicz, E.A. Roberts, P. Rosenthal, and K.B. Schwarz, NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. **54**(6): p. 838-55.

72. Gonzalez-Peralta, R.P., D.A. Kelly, B. Haber, J. Molleston, K.F. Murray, M.M. Jonas, M. Shelton, G. Mieli-Vergani, Y. Lurie, S. Martin, T. Lang, A. Baczkowski, M. Geffner, S. Gupta, and M. Laughlin, Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*, 2005. **42**(5): p. 1010-8.
73. Schwarz, K.B., R.P. Gonzalez-Peralta, K.F. Murray, J.P. Molleston, B.A. Haber, M.M. Jonas, P. Rosenthal, P. Mohan, W.F. Balistreri, M.R. Narkewicz, L. Smith, S.J. Lobritto, S. Rossi, A. Valsamakis, Z. Goodman, P.R. Robuck, and B.A. Barton, The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011. **140**(2): p. 450-458 e1.
74. Wirth, S., C. Ribes-Koninckx, M.A. Calzado, F. Bortolotti, L. Zancan, P. Jara, M. Shelton, N. Kerkar, M. Galoppo, A. Pedreira, N. Rodriguez-Baez, M. Ciocca, A. Lachaux, F. Lacaille, T. Lang, U. Kullmer, W.D. Huber, T. Gonzalez, H. Pollack, E. Alonso, P. Broe, J. Ramakrishna, D. Neigut, A.D. Valle-Segarra, B. Hunter, Z. Goodman, C.R. Xu, H. Zheng, S. Noviello, V. Sniukiene, C. Brass, and J.K. Albrecht, High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*, 2010. **52**(4): p. 501-7.
75. Feld, J.J. and J.H. Hoofnagle, Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 2005. **436**(7053): p. 967-72.
76. Zeuzem, S., S.V. Feinman, J. Rasenack, E.J. Heathcote, M.Y. Lai, E. Gane, J. O'Grady, J. Reichen, M. Diago, A. Lin, J. Hoffman, and M.J. Brunda, Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 2000. **343**(23): p. 1666-72.
77. Lindsay, K.L., C. Trepo, T. Heintges, M.L. Shiffman, S.C. Gordon, J.C. Hoefs, E.R. Schiff, Z.D. Goodman, M. Laughlin, R. Yao, and J.K. Albrecht, A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001. **34**(2): p. 395-403.
78. McHutchison, J.G., S.C. Gordon, E.R. Schiff, M.L. Shiffman, W.M. Lee, V.K. Rustgi, Z.D. Goodman, M.H. Ling, S. Cort, and J.K. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*, 1998. **339**(21): p. 1485-92.
79. Poynard, T., P. Marcellin, S.S. Lee, C. Niederau, G.S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, and J. Albrecht, Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, 1998. **352**(9138): p. 1426-32.
80. Christensson, B., T. Wiebe, A. Akesson, and A. Widell, Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis*, 2000. **30**(3): p. 585-6.
81. Lau, J.Y., R.C. Tam, T.J. Liang, and Z. Hong, Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 2002. **35**(5): p. 1002-9.

82. Maag, D., C. Castro, Z. Hong, and C.E. Cameron, Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *J Biol Chem*, 2001. **276**(49): p. 46094-8.
83. Crotty, S., D. Maag, J.J. Arnold, W. Zhong, J.Y. Lau, Z. Hong, R. Andino, and C.E. Cameron, The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med*, 2000. **6**(12): p. 1375-9.
84. Di Bisceglie, A.M., M.L. Shiffman, G.T. Everson, K.L. Lindsay, J.E. Everhart, E.C. Wright, W.M. Lee, A.S. Lok, H.L. Bonkovsky, T.R. Morgan, M.G. Ghany, C. Morishima, K.K. Snow, and J.L. Dienstag, Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*, 2008. **359**(23): p. 2429-41.
85. Sung, H., M. Chang, and S. Saab, Management of Hepatitis C Antiviral Therapy Adverse Effects. *Curr Hepat Rep*, 2011. **10**(1): p. 33-40.
86. Foster, G.R., Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2009. **16**(9): p. 605-11.
87. Wirth, S., H. Pieper-Boustani, T. Lang, A. Ballauff, U. Kullmer, P. Gerner, P. Wintermeyer, and A. Jenke, Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005. **41**(5): p. 1013-8.
88. Abdel-Aziz, D.H., N.A. Sabry, M.H. El-Sayed, and O.N. El-Gazayerly, Efficacy and safety of pegylated interferon in children and adolescents infected with chronic hepatitis C: a preliminary study. *J Pharm Pract*, 2011. **24**(2): p. 203-10.
89. Yamane, A., T. Nakamura, H. Suzuki, M. Ito, Y. Ohnishi, Y. Ikeda, and Y. Miyakawa, Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood*, 2008. **112**(3): p. 542-50.
90. Pockros, P.J., A. Duchini, R. McMillan, L.M. Nyberg, J. McHutchison, and E. Viernes, Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(8): p. 2040-5.
91. Dourakis, S.P., M. Deutsch, and S.J. Hadziyannis, Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol*, 1996. **25**(6): p. 972-5.
92. De Franceschi, L., G. Fattovich, F. Turrini, K. Ayi, C. Brugnara, F. Manzato, F. Noventa, A.M. Stanzial, P. Solero, and R. Corrocher, Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 997-1004.
93. Collantes, R.S. and Z.M. Younossi, The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(1 Suppl): p. S9-13.
94. Van Vlerken, L.G., H. Van Soest, M.P. Janssen, G.J. Boland, J.P. Drenth, D.M. Burger, P.D. Siersema, and K.J. Van Erpecum, Suboptimal endogenous erythropoietin response in chronic hepatitis C patients during ribavirin and PEG interferon treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **22**(11): p. 1308-15.
95. Sievert, W., G.J. Dore, G.W. McCaughan, M. Yoshihara, D.H. Crawford, W. Cheng, M. Weltman, W. Rawlinson, B. Rizkalla, J.K. Depamphilis, and S.K. Roberts, Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*, 2011. **53**(4): p. 1109-17.

96. Afdhal, N.H., D.T. Dieterich, P.J. Pockros, E.R. Schiff, M.L. Shiffman, M.S. Sulkowski, T. Wright, Z. Younossi, B.L. Goon, K.L. Tang, and P.J. Bowers, Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1302-11.
97. Dieterich, D.T., R. Wasserman, N. Brau, T.I. Hassanein, E.J. Bini, P.J. Bowers, and M.S. Sulkowski, Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*, 2003. **98**(11): p. 2491-9.
98. Pockros, P.J., M.L. Shiffman, E.R. Schiff, M.S. Sulkowski, Z. Younossi, D.T. Dieterich, T.L. Wright, S.H. Mody, K.L. Tang, B.L. Goon, P.J. Bowers, G. Leitz, and N.H. Afdhal, Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*, 2004. **40**(6): p. 1450-8.
99. Shiffman, M.L., J. Salvatore, S. Hubbard, A. Price, R.K. Sterling, R.T. Stravitz, V.A. Luketic, and A.J. Sanyal, Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*, 2007. **46**(2): p. 371-9.
100. Cash, W.J., K. Patterson, M.E. Callender, and N.I. McDougall, Adjuvant therapy used in conjunction with combination therapy for chronic hepatitis C improves sustained virus response rates in genotype 1 patients. *J Viral Hepat*, 2010. **17**(4): p. 269-73.
101. Ong, J.P. and Z.M. Younossi, Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med*, 2004. **71 Suppl 3**: p. S17-21.
102. Sulkowski, M.S., Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis*, 2005. **9**(4): p. 601-16, vi.
103. Al-Huthail, Y.R., Neuropsychiatric side-effects of interferon alfa therapy for hepatitis C and their management: a review. *Saudi J Gastroenterol*, 2006. **12**(2): p. 59-67.
104. Hsieh, M.C., M.L. Yu, W.L. Chuang, S.J. Shin, C.Y. Dai, S.C. Chen, Z.Y. Lin, M.Y. Hsieh, J.F. Liu, L.Y. Wang, and W.Y. Chang, Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol*, 2000. **142**(5): p. 431-7.
105. Veluru, C., D. Atluri, R. Chadalavada, E. Burns, and K.D. Mullen, Skin rash during chronic hepatitis C therapy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010. **6**(5): p. 323-5.
106. Ward, R.P. and M. Kugelmas, Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician*, 2005. **72**(4): p. 655-62.
107. Zanini, B., L. Covolo, F. Donato, and A. Lanzini, Effectiveness and tolerability of combination treatment of chronic hepatitis C in illicit drug users: meta-analysis of prospective studies. *Clin Ther*, 2010. **32**(13): p. 2139-59.
108. Tural, C., J.A. Galeras, R. Planas, S. Coll, G. Sirera, D. Gimenez, A. Salas, C. Rey-Joly, I. Cirera, C. Marquez, J. Tor, S. Videla, M. Garcia-Retortillo, B. Clotet, and R. Sola, Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther*, 2008. **13**(8): p. 1047-55.

109. Soriano, V., M. Puoti, M. Sulkowski, A. Cargnel, Y. Benhamou, M. Peters, S. Mauss, N. Brau, A. Hatzakis, S. Pol, and J. Rockstroh, Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007. **21**(9): p. 1073-89.
110. Mofenson, L.M., M.T. Brady, S.P. Danner, K.L. Dominguez, R. Hazra, E. Handelsman, P. Havens, S. Nesheim, J.S. Read, L. Serchuck, and R. Van Dyke, Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*, 2009. **58**(RR-11): p. 1-166.
111. Harmatz, P., M.M. Jonas, J.L. Kwiatkowski, E.C. Wright, R. Fischer, E. Vichinsky, P.J. Giardina, E.J. Neufeld, J. Porter, and N. Olivieri, Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica*, 2008. **93**(8): p. 1247-51.
112. Wright, T.L., E. Donegan, H.H. Hsu, L. Ferrell, J.R. Lake, M. Kim, C. Combs, S. Fennessy, J.P. Roberts, N.L. Ascher, and et al., Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*, 1992. **103**(1): p. 317-22.
113. Pereira, B.J., S.N. Natov, B.A. Bouthot, B.V. Murthy, R. Ruthazer, C.H. Schmid, and A.S. Levey, Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int*, 1998. **53**(5): p. 1374-81.
114. Ferrell, L.D., T.L. Wright, J. Roberts, N. Ascher, and J. Lake, Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology*, 1992. **16**(4): p. 865-76.
115. Barshes, N.R., I.W. Udell, T.C. Lee, C.A. O'Mahony, S.J. Karpen, B.A. Carter, and J.A. Goss, The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2006. **12**(7): p. 1119-23.
116. Rowe, I.A., K. Webb, B.K. Gunson, N. Mehta, S. Haque, and J. Neuberger, The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int*, 2008. **21**(5): p. 459-65.
117. Sheiner, P.A., P. Boros, F.M. Klion, S.N. Thung, L.K. Schluger, J.Y. Lau, E. Mor, C. Bodian, S.R. Guy, M.E. Schwartz, S. Emre, H.C. Bodenheimer, Jr., and C.M. Miller, The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*, 1998. **28**(3): p. 831-8.
118. Singh, N., T. Gayowski, C.F. Wannstedt, A.O. Shakil, M.M. Wagener, J.J. Fung, and I.R. Marino, Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation*, 1998. **65**(1): p. 82-6.
119. Chalasani, N., C. Manzarbeitia, P. Ferenci, W. Vogel, R.J. Fontana, M. Voigt, C. Riely, P. Martin, L. Teperman, J. Jiao, and J.C. Lopez-Talavera, Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology*, 2005. **41**(2): p. 289-98.
120. Mazzaferro, V., A. Tagger, M. Schiavo, E. Regalia, A. Pulvirenti, M.L. Ribero, J. Coppa, R. Romito, L. Burgoa, N. Zucchini, T. Urbanek, and F. Bonino,

- Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 1355-7.
121. Sugawara, Y., M. Makuuchi, Y. Matsui, Y. Kishi, N. Akamatsu, J. Kaneko, and N. Kokudo, Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*, 2004. **78**(9): p. 1308-11.
 122. Ghany, M.G., D.B. Strader, D.L. Thomas, and L.B. Seeff, Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009. **49**(4): p. 1335-74.
 123. Marelli, D., J. Bresson, H. Laks, B. Kubak, G. Fonarow, F.C. Tsai, J. Tran, S.R. Weston, and J. Kobashigawa, Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant*, 2002. **2**(5): p. 443-7.
 124. Haji, S.A., R.C. Starling, R.K. Avery, S. Mawhorter, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen, D.J. Cook, N.B. Ratliff, P.M. McCarthy, J.B. Young, and M.H. Yamani, Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2004. **23**(3): p. 277-83.
 125. Arango, J., M. Arbelaez, J. Henao, G. Mejia, I. Arroyave, J. Carvajal, A. Garcia, J. Gutierrez, A. Velasquez, L. Garcia, and C. Aguirre, Kidney graft survival in patients with hepatitis C: a single center experience. *Clin Transplant*, 2008. **22**(1): p. 16-9.
 126. Schmitz, V., A. Kiessling, M. Bahra, G. Puhl, A. Kahl, T. Berg, R. Neuhaus, P. Neuhaus, and U. Neumann, Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Ann Transplant*, 2007. **12**(3): p. 22-7.
 127. Baid, S., A.B. Cosimi, N. Tolkoff-Rubin, R.B. Colvin, W.W. Williams, and M. Pascual, Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation*, 2000. **70**(2): p. 255-61.
 128. Baid, S., N. Tolkoff-Rubin, S. Saidman, R. Chung, W.W. Williams, H. Auchincloss, R.B. Colvin, F.L. Delmonico, A.B. Cosimi, and M. Pascual, Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant*, 2003. **3**(1): p. 74-8.
 129. Liu, C.H. and J.H. Kao, Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **26**(2): p. 228-39.
 130. Vezali, E., A. Aghemo, and M. Colombo, A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther*, 2010. **32**(13): p. 2117-38.
 131. Everson, G.T., J. Trotter, L. Forman, M. Kugelmas, A. Halprin, B. Fey, and C. Ray, Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*, 2005. **42**(2): p. 255-62.
 132. Martinot-Peignoux, M., N. Boyer, D. Cazals-Hatem, B.N. Pham, A. Gervais, V. Le Breton, S. Levy, C. Degott, D.C. Valla, and P. Marcellin, Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*, 2001. **34**(5): p. 1000-5.
 133. Brillianti, S., M. Foli, S. Gaiani, C. Masci, M. Miglioli, and L. Barbara, Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet*, 1993. **341**(8843): p. 464-5.
 134. Nutt, A.K., H.A. Hassan, J. Lindsey, L.W. Lamps, and J.P. Raufman, Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have

- repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med*, 2000. **109**(1): p. 62-4.
135. Marcellin, P., Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*, 1999. **31 Suppl 1**: p. 9-16.
 136. Puoti, C., R. Castellacci, and F. Montagnese, Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis*, 2000. **32**(7): p. 634-43.
 137. Puoti, C., M. Guido, A. Mangia, M. Persico, and D. Prati, Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis*, 2003. **35**(5): p. 362-9.
 138. Puoti, C., A. Magrini, T. Stati, P. Rigato, F. Montagnese, P. Rossi, L. Aldegheri, and S. Resta, Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology*, 1997. **26**(6): p. 1393-8.
 139. Vogel, W., I. Graziadei, F. Umlauft, C. Datz, F. Hackl, S. Allinger, K. Grunewald, and J. Patsch, High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci*, 1996. **41**(12 Suppl): p. 81S-85S.
 140. Jaeckel, E., M. Cornberg, H. Wedemeyer, T. Santantonio, J. Mayer, M. Zankel, G. Pastore, M. Dietrich, C. Trautwein, and M.P. Manns, Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p. 1452-7.
 141. Gerlach, J.T., H.M. Diepolder, R. Zachoval, N.H. Gruener, M.C. Jung, A. Ulsenheimer, W.W. Schraut, C.A. Schirren, M. Waechter, M. Backmund, and G.R. Pape, Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*, 2003. **125**(1): p. 80-8.
 142. Ishak, K., A. Baptista, L. Bianchi, F. Callea, J. De Groote, F. Gudat, H. Denk, V. Desmet, G. Korb, R.N. MacSween, and et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995. **22**(6): p. 696-9.
 143. Wirth, S., T. Lang, S. Gehring, and P. Gerner, Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002. **36**(5): p. 1280-4.
 144. Bortolotti, F., G. Verucchi, C. Camma, G. Cabibbo, L. Zancan, G. Indolfi, R. Giacchino, M. Marcellini, M.G. Marazzi, C. Barbera, G. Maggiore, P. Vajro, S. Bartolacci, F. Balli, A. Maccabruni, and M. Guido, Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 2008. **134**(7): p. 1900-7.
 145. Yildirim, B., S. Barut, Y. Bulut, G. Yenisehirli, M. Ozdemir, I. Cetin, I. Etikan, A. Akbas, O. Atis, H. Ozyurt, and S. Sahin, Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol*, 2009. **20**(1): p. 27-30.
 146. Davison, S.M., G. Mieli-Vergani, J. Sira, and D.A. Kelly, Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(9): p. 781-5.
 147. Shiraki, K., H. Ohto, N. Inaba, T. Fujisawa, H. Tajiri, S. Kanzaki, A. Matsui, T. Morishima, K. Goto, A. Kimura, and S. Hino, Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int*, 2008. **50**(1): p. 138-40.

148. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(1): p. 45-51.
149. Forton, D.M., H.C. Thomas, C.A. Murphy, J.M. Allsop, G.R. Foster, J. Main, K.A. Wesnes, and S.D. Taylor-Robinson, Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002. **35**(2): p. 433-9.
150. Cesaro, S., F. Bortolotti, M.G. Petris, A. Brugiolo, M. Guido, and M. Carli, An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. **55**(1): p. 108-12.
151. Castellino, S., S. Lensing, C. Riely, S.N. Rai, R. Davila, R.T. Hayden, J. Fleckenstein, M. Levstik, S. Taylor, P.J. Dean, S. Kippenbrock, J. Pope, J. Carr, D.K. Strickland, and M.M. Hudson, The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood*, 2004. **103**(7): p. 2460-6.
152. Hwang, S.J. and S.D. Lee, Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **26 Suppl 1**: p. 96-101.
153. Conte, D., M. Fraquelli, D. Prati, A. Colucci, and E. Minola, Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*, 2000. **31**(3): p. 751-5.
154. Resti, M., C. Azzari, F. Mannelli, M. Moriondo, E. Novembre, M. de Martino, and A. Vierucci, Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ*, 1998. **317**(7156): p. 437-41.
155. Bozdayi, A.M., N. Aslan, G. Bozdayi, A.R. Turkyilmaz, T. Sengezer, U. Wend, O. Erkan, F. Aydemir, S. Zakirhodjaev, S. Orucov, H. Bozkaya, W. Gerlich, S. Karayalcin, C. Yurdaydin, and O. Uzunalimoglu, Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*, 2004. **149**(11): p. 2115-29.
156. Abacioglu, Y.H., F. Davidson, S. Tuncer, P.L. Yap, S. Ustacelebi, N. Yulug, and P. Simmonds, The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat*, 1995. **2**(6): p. 297-301.
157. Altuglu, I., I. Soyler, T. Ozacar, and S. Erensoy, Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*, 2008. **12**(3): p. 239-44.
158. Yuce, A., N. Kocak, F. Gurakan, and H. Ozen, Interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in children. *Turk J Pediatr*, 2000. **42**(1): p. 34-8.
159. Jacobson, K.R., K. Murray, A. Zellos, and K.B. Schwarz, An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002. **34**(1): p. 52-8.
160. Lackner, H., A. Moser, J. Deutsch, H.H. Kessler, M. Benesch, R. Kerbl, W. Schwinger, H.J. Dornbusch, K.H. Preisegger, and C. Urban, Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics*, 2000. **106**(4): p. E53.

161. Jensen, D.M., T.R. Morgan, P. Marcellin, P.J. Pockros, K.R. Reddy, S.J. Hadziyannis, P. Ferenci, A.M. Ackrill, and B. Willems, Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 2006. **43**(5): p. 954-60.
162. Rallon, N.I., J.A. Pineda, V. Soriano, K. Neukam, E. Vispo, A. Rivero, P. Labarga, A. Caruz, C. Restrepo, A. Camacho, P. Barreiro, and J.M. Benito, Differences in virological response to peginterferon-alpha plus ribavirin in HIV-positive patients coinfecting with HCV subtypes 1a or 1b. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012. **60**(2): p. 117-23.
163. Pilarczyk, M., M. Pawlowska, and E. Jendryczka, [Efficacy of retherapy of chronic hepatitis C in children--own observation]. *Przegl Epidemiol*, 2008. **62**(1): p. 101-5.
164. Uslu, N., G. Baysoy, H. Demir, I.N. Temizel, and A. Yuce, Safety of ribavirin in adolescent thalassemic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Virol*, 2010. **48**(1): p. 66-8.

8. HASTA LİSTESİ

	Dosya No	Hasta Adı	Cinsiyet	Tanı Yaşı
1.	2002420	E.G.	Erkek	16,5
2.	2808028	N.B.	Erkek	13
3.	2085525	V.B.	Erkek	10
4.	1621622	S.F.	Kız	5,5
5.	2261652	C.K.	Erkek	8
6.	2487997	K.Ç.	Erkek	16
7.	2431308	S.B.	Kız	11
8.	2011193	A.K.	Erkek	14,5
9.	880057	F.D.	Kız	13
10.	2265720	M.M.A.	Erkek	10,5
11.	2073261	T.D.	Erkek	13,5
12.	3035097	U.Ç.	Erkek	13,5
13.	3010237	C.H.	Erkek	11,5
14.	2849639	M.Ş.	Kız	6
15.	2692820	R.Y.	Erkek	13,5
16.	2415702	S.A.	Erkek	9,5
17.	2290426	A.N.	Erkek	7,5
18.	1001319	L.B.	Kız	5
19.	1470002	K.E.	Kız	3
20.	1471104	S.B.	Kız	5,5
21.	1066926	M.A.	Erkek	17,5
22.	1065611	C.U.	Kız	7
23.	1889326	Z.T.	Erkek	12,5
24.	1801144	R.B.	Kız	15,5
25.	2009766	S.B.	Kız	12,5
26.	1873091	C.P.	Erkek	11
27.	2409019	A.Ç.	Erkek	3