

Akut viral hepatit C

Acute viral hepatitis C

İsmail Hamdi Kara¹

Özet

Bu derlemede taşıyıcılık ve komplikasyonları nedeniyle toplum sağlığı yönünden çok önemli bir yer işgal eden viral hepatit C hastalığı tüm yönleri ile ele alınmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Akut viral hepatit C, hepatit C epidemiyolojisi, hepatit C korunma.

Summary

In the following review, viral hepatitis C disease which is a heavy burden for the public health, is discussed.

Key words: Acute viral hepatitis C, hepatitis C epidemiology, hepatitis C prophylaxis.

Hepatit C virüsü (HCV), dünyanın hemen her yerinde endemik olan, kronik karaciğer hastalığına ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilen, Flaviviridae ailesinden bir virüstür. Oluşturduğu akut viral hepatit tablosu çoğunlukla asemptomatik seyreder; tanı, rutin kontroller, taramalar ya da kan verme sırasında konulabilir. HCV sıklığı, özellikle kan ve kan ürünleri ile temas edenlerde yüksektir.¹⁻⁵

Choo ve arkadaşları⁶ 1989'da kontamine insan faktör VIII'i ile kronik enfeksiyon geliştirilen şempanzenin serumunda rekombinan DNA yöntemiyle yeni bir virüs tanımladılar: HCV olarak adlandırılan bu virüsün tanımı ile non-A, non-B hepatitlerin %95'inin nedeni ortaya kondu. HCV'nin genetik değişkenliği, virüsü yok edecek bir ilacın henüz bulunamamış olması, HBV'den çok daha fazla kronikleşme eğilimi göstermesi, daha yüksek oranda karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya yol açması nedeniyle, virolojisi, serolojisi, epidemiyolojisi, klinik özelliklerinin tanınması ve risk faktörlerinin sap-

tanması konusundaki gelişmelere rağmen halen cevap bekleyen birçok soru bulunmaktadır.^{2,3}

Genom dizileri belirlenen HCV suşları incelendiğinde, genom boyunca göze çarpan, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerliklerini grup ve altgruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma ile virüsün "genotipler"i saptanmıştır. Bugün, kimi araştırmacılara göre 6, kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmakta; bunlar, çeşitli alttiplerle birlikte yaklaşık 70'e ulaşmaktadır. Henüz yeni ortaya çıkan birtakım genotiplerin genotip 6'nın alt grupları mı, yoksa yeni genotipler mi olacağı kesinlik kazanmamıştır.⁷

Epidemiyoloji

Dünya çapında HCV taşıyıcılığı sıklığı yaklaşık %1 olup HCV ile enfekte 100 milyon kişinin olduğu hesaplanmaktadır. ABD nüfusunda anti-HCV prevalansı %1.8

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr., Diyarbakır

olup 3.900.000 kişi HCV ile enfektir.⁸ Ülkemiz nüfusunda ise, HCV seroprevalansı %0.0–1.8 arasında değişir, bu oranın kan verenlerde yaklaşık %0.5 olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Sağlık çalışanlarındaki anti-HCV seroprevalansı kan verenlerden daha yüksektir. HCV'nin enfekte hastadan sağlık çalışanına bulaşması belgelenmiştir, bu bulaşma yolu, özellikle virüsün endemik olduğu bölgelerde sağlık çalışanları için oldukça ciddi bir sorundur.¹¹⁻¹³ Çocuk sağlığı açısından, HCV prevalansı ülke ve kıtalar arasında anlamlı farklılıklar gösterir. Gana'da 6-18 yaş gurubundaki 803 sağlıklı çocukta oran %5.4 iken İspanya, Brezilya gibi ülkelerde %0'dır.¹⁴⁻¹⁶

HCV enfeksiyonu her yaş grubunda görülür, sıklık, yaşla birlikte, özellikle 30 yaşından sonra artar. Avustralya'da kan veren genç erişkinlerde; 30-34 yaşlarında ve her iki cinste, prevalans pik yapmaktadır.¹⁷⁻²⁰ Yurdumuzda sağlıklı erişkinlerdeki HCV prevalansı %0-2.1 arasındadır.^{7,9,21} Durupınar ve ark.²² Samsun'da, risk faktörü olmayan çocuklardaki anti-HCV prevalansını %0.14, Taşyaran ve ark.²³ Erzurum'daki 2-12 yaşlarındaki 194 çocukta %0.5, Uçar ve ark.²⁴ Eskişehir'de 7-18 yaşlarındaki 616 çocukta %0.48 bulurken, Atabek ve ark.²⁵ Konya'da 0-19 yaşlarındaki 100 olgunun hiçbirinde anti-HCV seropozitifliği saptamadılar. Diyarbakır'da, Dikici ve ark.² yaş ortalaması 12.2±1.53 yıl olan 528 çocuğun 3'ünde (%0.56) HCV seropozitifliği saptadılar.

Risk Grupları

Hemodiyaliz hastalarında bulaşma riski diyaliz süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.^{26,27} Ülkemizde çocuk hemodiyaliz merkezlerinde saptanan HCV pozitifliği % 30'lara varmaktadır.²⁸ Diyarbakır Tıp Fakültesi hemodiyaliz merkezinde,²⁹ hemodiyalize giren 67 [38 erkek, 29 kadın] ve sürekli ayaktan (SA) periton diyalizine giren 35 [20 erkek, 15 kadın] hastada anti HCV seropozitifliği %41'di. Olgular genelde asemptomatikti, ancak karaciğer enzimleri yükselmiş ve albümin düzeyleri hafifçe düşmüştü (Tablo 1). Anti-HCV (-) hemodiyaliz hastalarında, serokonversiyon hızı/yıl 0.148/hasta yılı iken; bu oran SA periton diyalizi hastalarında 0.002/hasta yılı idi.

HCV için risk altında olanların başında kan ve kan ürünleri nakline ihtiyaç duyanlar gelir: Kan nakli yapılmış hastalardaki HCV insidansı İngiltere'de %0.5,³⁰

Tablo 1. Diyaliz hastalarında bazı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması²⁹

Bulgu	Gruplar			
	Normal n=49	HCV n=39	HBV n=11	HCV+HBV n=3
Yaş (Yıl)	44.6±14.8	40.8±15.9	49.4±16.0	33.7±7.6
Diyaliz süresi (Ay)	28.3±23.9	23.1±27.3	28.2±28.3	16.3±6.7
Albumin (g/L)	3.3±0.8	3.3±0.5	3.0±0.5	3.0±0.6
ALT (IU/L)	21±11	69±82	68±65	51±38
AST (IU/L)	18±11	40±42	61±52	29±15

AD: Anlamlı Değil; **VKI:** Vücut kitle indeksi

ABD'de %3,³¹ Japonya'da %8,³² İspanya'da %10,³³ Tayvan'da %13'tür.³⁴

Nakil sonrası ya da sporadik non – A non – B (NANB) hepatitin en önemli etkeninin HCV olduğu gösterilen ABD'de, vakaların ancak %60'ında parenteral bir kaynak veya bulaşmada risk faktörü olabilecek diğer nedenler belirlenirken, hastaların %40'ında herhangi bir risk faktörü söz konusu değildir. Benzer şekilde ülkemizde de anti-HCV pozitif bulunan hastaların ancak %44'ünün geçmişinde transfüzyon olduğu belirtilmiştir.^{9,35,36}

Bulaşma Yolları

HCV, yeniden kullanılan iğne ve şırıngalar ya da akupunktur gibi geleneksel sağlık teknikleri ile, iyatrojenik olarak bulaşabilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. HCV enfeksiyonunun bulaşma şekilleri²

Riskli Gruplar	Bulaşma Şekli
Yüksek risk <ul style="list-style-type: none"> Damar yoluyla ilaç kullanımı Çok sayıda kan nakli yapılanlar Organ nakledilenler Hemodiyaliz hastaları 	Parenteral Parenteral Parenteral-graft Parenteral
Düşük risk <ul style="list-style-type: none"> Homoseksüeller(multipl partner) HCV enfeksiyonlarının eşleri-partnerleri Zeka özürllüler Aile içi bulaşma Anneden bebeğe bulaşma Sağlık personeli 	Seksüel Yatay Seksüel-yatay Dikey Parenteral?, perkütan ?

Örneğin Mısır'da oldukça yaygın olan şistosomiyosis tedavisinde kullanılan ilacın (antimuan bileşiği) uygulamasında kontamine iğnenin diğer hastalara da kullanılması önemli bir bulaşma yoludur. Vücut sıvılarında (tükürük, seminal sıvı vb) saptanan HCV-RNA konsantrasyonu oldukça düşük olduğundan bu sıvıların bulaştırıcılığı tartışmalıdır. HBV gibi HCV'nde aile içi bulaş, özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde birçok çalışmada bildirilmiştir. Aile içi bulaşma gösteren çalışmaların ortak özelliği, indeks hasta ile temas süresinin artması ile bulaşma riskinin artmasıdır. İspanya'da anti-HCV seropozitif 225 hastanın 530 aile bireyinde HCV enfeksiyonu sıklığı %4.9 olup, bu oran kan verenlerdeki prevalansı aşmaktadır. İtalya'da seropozitif hemo-diyaliz hastalarının aile üyeleri arasında anti-HCV sıklığı %7 bulunmuştur. Bu yüksek oranların aksine, Japonya'da ailelerinde hasta bulunan 1442 öğrencinin tümü anti-HCV seronegatif bulunmuştur.³⁷⁻⁴²

Ülkemizde de anti-HCV seropozitif bireylerin ailelerinde seropozitifliğe rastlanılmamıştır.^{2,43} HCV-RNA seviyesi <10⁶ ml olan annelerden doğan bebeklerde maternal-fetal HCV bulaşması söz konusu değil iken HCV-RNA seviyesi >106 kopya/ml olan annelerden doğan bebeklerde bulaşma riski %36'ya kadar yükselmektedir. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. HCV enfeksiyonlu hastalarda hastaneye yatış öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir. Hastadan hastaya bulaşma olabilir. Bu yolla bulaşma nedeniyle hematoloji ve pediatrik onkoloji kliniklerinde HCV enfeksiyonunun salgın haline geldiği bildirilmiştir.^{9,44-46}

Klinik

HCV enfeksiyonun özellikle temasla bulaşan sporadik şekli çoğunlukla asemptomatik seyredir. Böyle bir çalışmada ele alınan 37 çocuğun hiçbirinde akut hepatit öyküsü bulunamamış, olguların 22'si asemptomatik olup karaciğer histolojisinde hastaların %42'sinde hafif ya da orta düzeyde aktivite saptanmıştır. Ortalama 3.4 yıl süren izlemede vakaların %97'sinde ALT düzeyleri anormal olmasına rağmen pek az belirti görülmüş, hastaların hiçbirinde karaciğer yetersizliği gelişmemiştir.^{9,47-52}

Çocukluk döneminde C hepatitinin seyir ve prognozu tam olarak bilinmemektedir. Akut C hepatiti çocukluk

döneminde %80-85 oranında asemptomatik seyretmekte, fulminan HCV enfeksiyonu çocuklarda son derece nadir görülmektedir. C hepatitini perinatal dönemde alanlarda HCV RNA'nın spontan kaybolmasının yaşamın ilk 2 yılında yüksek olduğu saptanmıştır; enfeksiyon doğumdan sonra alınmışsa, kronikleşme erişkinlerde olduğu gibi %85'lere ulaşmaktadır.^{9,47-52}

İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda anti-HCV negatif olabileceğinden tanı için mutlaka HCV-RNA bakılmalıdır. C hepatitinin seyrinde deride porfiri, aplastik anemi, mikst kriyoglobülinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit, periarteritis nodosa, akciğer fibrozisi, liken planus ve otoimmün kronik aktif hepatit görülebilmektedir.^{9,47-52}

Tanı

Hepatit C'nin akut dönemde tanınması oldukça güçtür: Bunun en önemli nedeni olgularının çoğunun anikterik ve subklinik seyretmesidir. İkterik olgular akut hepatit C olgularının %25'inden azdır. Bu olguların bile bir kısmının akut hepatit C olduğu anlaşılabilir. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorları ancak ikterin başlamasından sonra saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. Bu devrede tanı serumda HCV-RNA'nın saptanmasıyla konur.²

Serolojik Tanı

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinan ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir. Bugüne dek üç kuşak ELISA testi kullanılmıştır ve bir sonra çıkan her test HCV serolojisini bir adım ileriye götürmüştür. Bağışıklık sistemi bir şekilde baskılanmış kişilerde bu testler fazla işe yaramazlar ve düşük risk grubundan kan vericilerinde hala yalancı pozitiflik görülebilmektedir.²

Tamamlayıcı Doğrulama Testleri

Bir kişide ELISA pozitifliği, ALT yüksekliği ve parenteral bir risk faktörü, aksi kanıtlanmadıkça aktif HCV enfeksiyonunu gösterir. Bu kişilerde bir sonraki aşamada (yönlendirme ve tedavi vb.) serumda HCV-RNA testi aranması önerilmektedir. Özellikle düşük derecede HCV enfeksiyonu riski olan kan vericilerinde, yanlış pozitifliğe

sık rastlandığından, antikor özgüllüğünün doğrulanması gerekmekte ve ek testlere başvurulmaktadır. Bunun için ELISA testlerinin geliştirilmesi ile koşut olarak doğrulama testleri de geliştirilmiştir. Yani bu testler de, bugün üç kuşaktan oluşmaktadır. Bunlardan en çok bilineni RIBA; "recombinant immunoblot assay" dir.⁵³

HCV-RNA Miktarının Kantitatif Belirlenmesi

HCV enfeksiyonu tanısındaki yöntemlerden (ELISA ile anti-HCV, PCR ile HCV-RNA, serum ALT-AST miktarları, histopatolojik yöntemler) kullanıma en son girmiş olanı serum/plazma HCV-RNA miktarının saptanmasıdır. Özellikle kronik HCV enfeksiyonunun gidişinin ve tedavinin izlenmesinde önem kazanmıştır.

Dallanmış proplar-Branched DNA (Quantiplex HCV RNA, Chiron Diagnostics) testi: Bu test bir işaret (signal) çoğaltma yöntemidir. Burada çoğalan nükleik asitler değil onlara bağlanan "işaretler" dir.

Kantitatif PCR: Amplicor HCV Monitor testi (Roche Diagnostic Systems), PCR temelinde çalışır. Birçok RNA virüsü gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mütasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" olarak adlandırılır.^{54,55}

Esas olarak 1, 2, ve 3 no'lu genotip tüm dünyada yaygındır, lb Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya'da ana genotipi oluşturur.^{9,56} Ülkemizde HCV suşlarının genotiplendirilmesi ile elde edilen sonuçlara göre tip 1b (%68-98) en yaygın HCV suşudur.²

Tedavi

Çalışmalar, C hepatitinde tedaviye yanıtta çocuklarda da, erişkinlerde olduğu gibi hastalığın kısa süreli olması, kronik hepatit bulgularının bulunması, sirozun olmaması, HCV RNA titrasyonu, genotip gibi cevabı etkileyen faktörlerin bulunduğunu göstermektedir. Alfa interferon tedavisine başlarken batı ülkelerinde dahi tedavinin maliyeti gözönüne alınmaktadır; ülkemiz koşullarında da tedavinin bu yönü düşünülmelidir. Tedavi, semptomatik tedaviye yanıt verebilecek olgulara uygulanmalı, tedavinin 3. ayında ALT düzeylerinde düşme saptanmıyorsa tedavi bırakılmalıdır, relapslar sık olduğundan, tedavi sü-

resi en az 12 ay olmalıdır. Çocuklardaki maliyet – yarar açısından iyi seçilmiş hastalarda interferon uygun bulunmuş, kombine tedavilerle bunun artacağı belirtilmiştir. Alfa interferona cevap gençlerde, HCV- RNA ve ALT düzeyi düşük olanlarda, karaciğer biyopsisinde sirozu olmayanlarda ve bazı genotiplerde (tip 2 ve 3) daha iyidir.^{9,57-60}

Bir metaanalizde alfa interferon tedavisi gören 366 çocuktan %56'sında (%0-91) tedavi sonrası cevap, %36'sında da (%0-73) kalıcı yanıt saptanmıştır. Kalıcı yanıt genotip 1 olanlarda %27, diğerlerinde %70'tir. Tedavi görmemiş 105 kişilik kontrol grubunun %5'inde de virüsün kaybolduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası izlem, relapsların değerlendirilmesinde önemlidir. Son olarak, erişkinlerde ribavirin ile kombine tedavide kalıcı yanıt oranı artmıştır. Pediatrik yaş grubunda nükleotid analogları ve kombine tedaviler kısıtlı sayıdadır.^{9,60-62}

Korunma

Günümüzde kan vericilerinin anti-HCV için taramasından sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu riskinde dramatik bir azalma oldu. 1. kuşak ELISA ile yapılan taramalarda Japonya, İspanya ve ABD gibi genotip 1 HCV'nün predominant olduğu ülkelerde bulaşma riski %80 azaltılmıştır. Hastane enfeksiyonunda bulaşma mekanizmaları net değildir. Cerrahi girişimler sırasında yaralanmaların büyük çoğunluğundan cerrahi tekniklerde basit değişikliklerle enstrümanlar ve bariyer materyalleri geliştirilerek kaçınılabılır.^{9,63,64}

Bağışıklama

Koruyuculuğu ve güvenilirliği kanıtlanmış bir HCV aşısı henüz üretilmemiştir. Bu nedenle kronik C hepatiti ve siroz, hepatosellüler karsinoma gibi riskleri önlemek henüz olası değildir. Bu nedenle HCV'ye karşı koruyucu önlemler alınması şimdilik aşılamanın önünde yer almaktadır. Başlangıçta transfüzyona bağlı hepatit C enfeksiyonunu önlemek için standart immün serum globulini verilerek yapılan pasif immünoprofilaksi başarısız olmasına rağmen yeni geliştirilen in vitro nötralizasyon ve kronik enfeksiyonun erken döneminde, serumda yüksek konsantrasyonda nötralizan aktivitenin gösterilmesi temas sonrası profilaksi için hiperimmün globülin geliştirilme-

sini sağlayabilir. Şüphesiz profilaksinin esas hedefi güvenli ve etkili bir aşının geliştirilmesidir. Şempanzelerde prototip glikozilat E1/E2 mültimerik aşı güçlü bir etki göstermiş, ancak hümmoral immün yanıt geçici kalmıştır. Ümit verici bir gelişme de virüsün antijen proteinlerinin kodlandığı bir veya daha çok geni kapsayan çıplak plazmid DNA aşılarıdır: Bu aşılar, taşıyıcı vektöre gerek olmaksızın enjekte edilebilirler, hem hümmoral hem de hümmoral immün yanıtı uyarırlar.^{2,6,9,65}

Kaynaklar

- Agboatwalla M, Isomura S, Miyake K, Yamashita T, Morishita T, Akram DS. Hepatitis A, B and C seroprevalence in Pakistan. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 545-9.
- Dikici B. Diyarbakır İl Merkezinde ilköğretim Okullarında HCV Prevalansı. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 1999.
- Dikici B, Boşnak M, Kara İH, Doğru Ö, Haspolat K. Diyarbakır il merkezinde çocuklarda anti-HCV prevalansı. *Hacettepe Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 36-40.
- Aggarwal V, Prakash C, Yadav S, Chattopadhyaya D. Prevalence of transfusion associated infections in multitransfused children in relation to mandatory screening of HIV in donated blood. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28: 699-706.
- Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992; 339: 1059-60.
- Choo QL, Kuo G, Weiner A J, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 41-63.
- Rehermann B. Immunopathogenesis of hepatitis C. In: Liang TJ, moderator. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305
- Çullu F. Çocukluk Çağında A, B, C, Hepatitleri. Viral Hepatit Kitabı-2002. Editörler: Balık İ, Tekeli E. Ankara, VHSD, 2002.
- Mıstık R, Balık İ. Türkiyede Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi: Bir Metaanaliz. Kılıçturgay K (Editör). Viral Hepatit 1998. Birinci Baskı. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, 1998.
- Mitsui T, Iwano K, Masuko K ve ark. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
- Kara İH, Aydın B, Kızıl A ve Saka G. Hemşirelerde HBV ve HCV Seroprevalansı ve İğne Yaralanmaları ve Diğer Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Sendrom* 2002; 14: 139-42.
- Suzuki K, Mizokami M, Lau S ve ark. Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accident by molecular evolutionary analysis. *J Infect Dis* 1994; 170: 1575-8.
- Martinson FE, Weigle KA, Mushahwar IK, Weber DJ, Royce R, Lemon SM. Seroepidemiological survey of hepatitis B and C virus infections in Ghanaian children. *J Med Virol* 1996; 48: 278-83.
- Montes Martinez I, Agulla Budino A. Prevalence of antibodies against hepatitis A, B, C and E viruses in the rural child population in Northern Extremadura. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 133-6.
- Martins RM, Porto SO, Vanderborgh BO ve ark. Short report: prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 654-5.
- Yousefi AR, Arslantürk A, Bingöl N, Akdenizli MA, Ommety R. Non-donor populusyonda anti HCV seroprevalansı. IX Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Kongre Kitabı, Antalya, 1999; s. 186.
- Durupınar B, Saniç A, Günaydın M ve ark. Prevalence of Hepatitis C Virus Antibodies In Different Patient Groups. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1992; 9: 251-3.
- Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M ve ark. Erzurum Bölgesi Çocuklarında Parenteral Bulaşan Hepatit Virüslerinin Seroprevalansı *Klinik Dergisi* 1994; 7: 76-8.
- Uçar B, Akgün N, Akgün Y ve ark. Eskişehir yöresinde çocuklarda hepatit C seroepidemiolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 233-40.
- Atabek ME, Ural O, Çoban A. Konya'da çocuklarda hepatit A, B, C seroprevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 66-70.
- Lever AM, Webster AD, Brown D, Thomas HC. Non A, non B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2; 1062-4.
- Jonas MM, Zilleruelo G, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in pediatric dialysis population. *Pediatrics* 1992; 89: 707-9.
- Bak M, Aksu N, Kabasakal C, Cura A. Hemodializ hastalarında hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu ve hepatit aşı uygulaması. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 1993; 4: 229-32.
- Kara İH, Yılmaz ME, Sari Y, Düzen S, Usul Y, Işıkoğlu B. Seroprevalence and Risk Factors of HCV in Dialysis Patients in a University Hemodialysis Center of Southeast Anatolia of Turkey. *Dialysis & Transplantation* 2001; 11: 748-55.
- Contreras M, Barbara JA, Anderson CC ve ark. Low incidence of non-A, non-B posttransfusion hepatitis in London confirmed by hepatitis C virus serology. *Lancet* 1991; 337: 753-7.
- Donahue JG, Munoz A, Ness PM ve ark. The declining risk of post transfusion hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 1992; 327: 369-73.
- Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040.
- Esteban JI, Gonzales A, Hernandez JM ve ark. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Eng J Med* 1990; 323: 1107-10.
- Wang TH, Wang JT, Lin JT ve ark. A prospective study of post transfusion hepatitis in Taiwan. *J Hepatol* 1991; 13: 38-43.
- Alter MJ, Hadler SC, Judson FN ve ark. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-5.
- Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakolu S et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B related and alcoholic chronic liver disease and in blood donors in Türkiye. *Türk J Med Biol* 1992; 3: 53-7.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-5.
- Hallam NF, Fletcher MI, Read SJ, Majid AM, Kurtz JB, Rizza CR. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993; 40: 251-3.
- Terada S, Kawanishi K, Katayama K. Minimal hepatitis C infectivity in semen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 171-172.
- Menendez SR, Garcia M.R, Sanchez San Roman F ve ark. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991; 19: 431-3.

41. Mondello P, Patti S, Vitale M.G, D'Accordo AM, Spano C. Anti -HCV antibodies in ho-usehold contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. *Infection* 1992; 20: 51-2.
42. Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T ve ark. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: a comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 460-4.
43. Dikici B, Yılmaz ME, Boşnak M, Sarı Y, Kara İH. Anti HCV pozitif hemodiyaliz hastalarının çocuklarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 3: 405-7.
44. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N ve ark. Transmission of hepatitis C vi-rus from mothers to infants. *N Eng J Med* 1994; 330: 744-50.
45. Manzini P, Saracco G, Cerchier A ve ark. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is as-sociated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995; 21: 328-32.
46. Allander T, Gruber A, Naghavi M ve ark. Frequent patient to-patient transmission of hepatitis C virus in a hematology ward. *Lancet* 1995; 345: 601-7.
47. Bortolotti F, Vajro P, Barbera C ve ark. Hepatitis C in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Bone Marrow Transplantation* 1993; 12: 21-3.
48. Ceci O, Margiotta M, Mareello F ve ark. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: what lies behind? *J Hepatol* 2001; 35: 687-8.
49. Koff RS, Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 101-9.
50. Clifford BD, Donahue D, Smith L ve ark. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-9.
51. Mackie FD, Peakman M, Yun M ve ark. Primary and secondary liver/kidney microsomal autoantibody response following infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology* 1994; 106: 1672-5.
52. Bortolotti F, Vajro P, Balli F ve ark. Non organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 614-20.
53. Pillot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot..) still useful as markers of hepatitis C virus infection? *Hepatol* 1995; 23: 103-5.
54. Van Doorn U. Molecular biology of the hepatitis C virus. *J Med Virol* 1994; 43: 345-56.
55. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570-83.
56. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F ve ark. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171:1607-10.
57. Iorio R, Fariello I, Guida S et al. Alpha lymphoblastoid interferon therapy in 12 children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1993; 18: 237.
58. Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 23-30.
59. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis C.in children. *J Hepatol* 1999; 31: 201-4.
60. Ruiz-Moreno M, Leal Orozco A, Millan A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999; 31:124-129.
61. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 52-8.
62. Lackner H, Moser A, Deutsch J ve ark. Interferon alfa and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000; 106: 53.
63. Gonzalez A, Esteban JI, Medoz P ve ark. Efficacy of screening donor for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. *Hepatology* 1995; 22: 439-45.
64. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994; 170: 1410-7.
65. Donnelly JJ, Friedman A, Martinez D ve ark. Preclinical efficacy of a prototype DNA vaccine: Enhanced protection against antigenic drift in influenza virus. *Nat Med* 1995; 1: 583-7.

Geliş tarihi: 01.12.2007

Kabul tarihi: 11.08.2007

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. İsmail Hamdi Kara
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
21280 Diyarbakır
e-posta: ihkara13@yahoo.com