

Akut Hepatit C Tanı ve Tedavisi: Literatüre Bakış

Aliye TANRICI BAŞTUĞ, Hürrem BODUR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

ETKEN, EPİDEMİYOLOJİ ve BULAŞ

Hepatit C, Flaviviridae ailesinden *Hepacivirus* genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan tek zincirli RNA virüsüdür. Hepatit C virüsü (HCV) ilk olarak 1974 yılında hepatit B (HBV) ve hepatit A virüsü (HAV) için serolojik testlerin kullanılması ile fark edilmiş, daha önceden non-A non-B hepatit etkenleri arasında yer alan virüsün 1989 yılında genomu klonlanarak tanımlanmıştır (1).

Dünyada 170 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 700 bin-1 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 36 bin yeni vaka görülmekte ve bunların büyük çoğunluğunu intravenöz (IV) ilaç kullananlar oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmaları anti-HCV pozitifliğinin kan donörlerinde ortalama %0.12-1.7, sağlık çalışanlarında %0.0-3.2 ve gebelerde %1.3 oranında olduğunu göstermektedir (3). Ülkemizdeki HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %84'ü genotip 1 virüslerle olmaktadır. Anti-HCV pozitif saptanan olguların yaklaşık %20'sinde geçirilmiş enfeksiyon, %80'inde de kronik hepatit C geliştiği bilinmektedir. Akut hepatit C geçirip iyileşen olgularda yaklaşık 10 yıl sonra anti-HCV kaybolur (4). Bu da HCV'nin saptandan daha yaygın bir enfeksiyon olduğunu düşündürmektedir.

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kontamine iğnelerin kullanılması ile pa-

renteral yolla bulaşır. Gelişmiş ülkelerde günümüzde en önemli bulaş yolu, IV ilaç kullanımudur. Perinatal bulaş ve cinsel yolla bulaş daha nadir olarak görülen bulaş şekilleridir (4). Toplumda HCV'nin rutin olarak taranmaması, bunun yanında; IV ilaç bağımlıları, HIV ve HBV enfeksiyonu olanlar, hemodiyaliz hastaları, kan-organ ve doku vericileri, organ transplantasyonu yapılanlar, hemofili hastaları gibi sürekli kan ve kan ürünü kullananlar, 1992 yılından önce kan ve kan ürünleri transfüzyonu ya da organ nakli yapılan kişiler, HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olanlar, HCV ile infekte anneden doğan çocuklar, HCV ile infekte kişilerin seksüel partnerleri, açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olan hastalar hepatit C yönünden tarama yapılması önerilen gruplardır (5).

TANI

HCV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler ikiye ayrılır:

1. Serolojik testler (EIA ile anti-HCV saptanması, doğrulama testleri-RIBA),
2. Moleküler testler (kalitatif ve kantitatif olarak HCV-RNA saptanması).

1. Serolojik Testler

HCV enfeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem, HCV antikorlarının aranmasıdır. Anti-HCV virüs alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşir ve HCV enfeksiyonu tanısında ilk başvuru testidir. Anti-HCV pozitifliği, HCV ile karşı-

laşmayı gösterir. Akut, kronik veya iyileşmiş enfeksiyon ayırımını yapamaz. HCV ile enfekte olanlarda antikorlar yaklaşık sekiz haftada pozitifleşir. İmmünsüpre hastalarda, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında HCV antikorları saptanmayabilir. Bu durumlarda enfeksiyon şüphesi varsa HCV-RNA bakılmalıdır (5). Tedavi olan kronik HCV'li hastalarda tedaviye yanıt alınsa bile, anti-HCV kaybolmaz. Spontan iyileşen akut hepatit C olgularında anti-HCV'nin ortalama 10 yıl sonra kaybolduğu bildirilmektedir (4).

Günümüzde anti-HCV testi olarak ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak testlerin duyarlılığı %97-99'dur (6,7). Ayrıca, serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar (8,9). EIA testlerinde özellikle prevalansın düşük olduğu bölgelerde yalnızca pozitiflik görülebildiğinden, böyle durumlarda rekombinant immüno-blot assay (RIBA) testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir (10). RIBA günlük pratikte doğrulama testi olarak sık başvurulan bir test değildir. Şüpheli durumlarda HCV-RNA bakılması önerilmektedir.

2. Moleküler Testler

HCV-RNA; HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan en duyarlı yöntemdir ve tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (11). Virüs alındıktan bir-iki hafta sonra pozitifleşir (4). HCV-RNA, serokonversiyon öncesi dönemde akut HCV enfeksiyonunun tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında, antiviral tedavi yanıtının izleminde, HIV enfeksiyonu ve kronik hemodiyaliz hastaları gibi antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda anti-HCV negatif enfeksiyonların tanısında kullanılır (5).

HCV-RNA tespitinde kalitatif ve kantitatif testler kullanılabilir. Kalitatif HCV-RNA testleri klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time (RT) PCR ya da transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) tekniğine dayanır (12). Kalitatif testler ile 50 IU/mL ve üzerindeki viral yük tespit edilebilir ve kantitatif testlere göre daha duyarlıdır (11,13,14). Tüm genotipler için duyarlılığı eşittir. Kalitatif PCR özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsüpresyon varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularının tanısında yararlıdır (15). Kalitatif testler daha duyarlı olduğu için HCV enfeksiyonunun primer tanısında

tercih edilebilir, ancak tedavinin başında ve takibinde kantitatif testler kullanılmalıdır.

Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif testler kullanılır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün uluslararası ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (5).

HCV teması sonrasında ortalama %1.8 (0-7) oranında HCV enfeksiyonu gelişir. Bunların %16'sında semptomatik hastalık görülürken %84'ü asemptomatik seyredir. Sıklıkla asemptomatik seyretmesi ve serolojik testlerin nonspesifik olması nedeni ile akut HCV enfeksiyonunun tanısı güçtür. Serolojik testler ile kronik hastalığın akut alevlenmesi ve akut enfeksiyon ayırt edilemez. Anti-HCV IgM testi akut ve kronik enfeksiyonlarda benzer konsantrasyonlarda saptandığından, akut enfeksiyon tanısında yeri yoktur (4).

IV ilaç kullananlar, parenteral maruziyeti olanlar ve sağlık çalışanları gibi bilinen risk faktörleri olan kişilerin sistematik takibi sonucu anti-HCV pozitifleşmesinin saptanması ile asemptomatik akut HCV olguları tespit edilebilir (4). Serolojik olarak anti-HCV negatif, HCV-RNA'nın pozitif saptanması akut enfeksiyonun erken döneminin kuvvetli göstergesidir (14). HIV enfeksiyonu ve kronik hemodiyaliz hastaları gibi antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda da akut enfeksiyonda anti-HCV negatif bulunabilir (5).

Akut hepatit yapabilecek metabolik/toksik karaciğer hastalığı ve diğer nedenleri dışlamak kaydı ile klinik veya biyokimyasal olarak akut hepatit varlığında ve moleküler yöntemlerle HCV-RNA pozitifliğinin saptanması durumunda anti-HCV pozitifliği aranmaksızın, akut hepatit C tanısı konulabilir (16). Yine maruziyet öyküsü olanlarda anti-HCV negatif, HCV-RNA pozitif saptanması akut hepatit C'nin kuvvetli göstergesidir. HCV-RNA düzeylerinde dalgalanmaların görülmesi akut HCV enfeksiyonunun karakteristik özelliğidir. Kronik HCV enfeksiyonunda ise HCV-RNA düzeyi stabil olup, 1 log'dan fazla değişiklik görülmez (4).

KLİNİK

Akut HCV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmekle birlikte, ortalama altisekiz haftadır (17). Bu süre kan ve kan ürünleri ile bulaşta virüsün miktarı ile ilişkili olarak daha kısadır. Akut hepatit C %50-80 oranında asemptomatik seyredir. Akut hepatit C'de klinik bulgular

akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir. Semptomatik olanlar da sıklıkla hafif semptomlarla anikterik seyir gösterir. Fulminan gidiş nadirdir (16). İnfekte olan kişilerin %15-30'unda ılımlı bulgularla seyreden akut hepatit sendromu gelişir ve 2-12 hafta içinde semptomlar geriler (2). Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı ve idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den daha az olguda görülür (18).

Bulaş sonrası HCV-RNA pozitifliği bir-iki hafta sonra saptanabilirken, serum aminotransferaz seviyesinde yükselme iki-sekiz hafta sonra, anti-HCV pozitifliği ise 4-10 hafta (ortalama sekiz hafta) sonra saptanır (4). HAV ve HBV akut hepatitlerine göre alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi daha düşüktür. Hastaların %10-60'ında (ortalama %25) spontan iyileşme görülürken, %50-84'ü kronikleşir. Bu farklılık HCV'nin bulaş şekli, viral faktörler ve konağın hücrel immün yanıtının güçlü olması ile virüsü elimine etme kapasitesindeki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (4).

Spontan iyileşme; serumda HCV-RNA'nın altı aydan daha uzun süreli kalıcı olarak kaybı ve ALT düzeyinin normalleşmesi olarak tanımlanmaktadır (16).

HCV klerensi; anti-HCV pozitif olup HCV-RNA negatifleşen olgularda, vireminin saptanmasından > 300 gün sonra ard arda iki ay ara ile iki kez HCV-RNA'nın negatif tespit edilmesidir (19).

Spontan iyileşme sıklıkla infeksiyondan sonraki üç-dört ay içinde görülür. Semptom varlığı (sarılık) ve immün sistemin güçlü olması (CD4, CD8 T-hücre yanıtının yüksekliği) spontan iyileşmenin prediktörleri arasında yer almaktadır. Kırk yaş altındaki hastalarda spontan iyileşmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir. HIV infeksiyonu varlığında veya solid organ alıcıları gibi immün sistemin zayıf olduğu hastalarda sıklıkla kronikleşme görülür (20). Spontan iyileşmenin östrojen bağımlı mekanizmalarla kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (21). Santantonio ve arkadaşlarının 1995-2000 yılları arasında 40 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %60'ı semptomatik olup, %30'unda 12 hafta içinde viral klerens ve ALT normalleşmesi saptanmıştır (22). Bu çalışmada, ileri yaş ve sarılık varlığı spontan iyileşme için belirleyici faktörler olarak bulunmuştur.

Aynı çalışmada, spontan iyileşme genotip ve viral yük ile ilişkisiz bulunmuştur.

2002-2003 yılları arasında 28 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %39'unda spontan iyileşme saptanmış, ancak spontan iyileşme olan ve kronikleşen hastalar arasında yaş, cinsiyet, HCV bulaş yolu, HCV-RNA titresini arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (23).

TEDAVİ

Akut hepatit C genellikle asemptomatik ve ılımlı bir klinik seyir göstermektedir (23). Kronikleşme oranının yüksek olması ve infeksiyon kronikleştikten sonra tedavi verilmesi halinde tedavi etkinliğinin düşük olması nedeniyle akut HCV'li hastaların tanısı ve tedavisi konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Olguların çoğunun asemptomatik olması nedeni ile saptanması zordur. Bu nedenle bildirilen olgu serilerinde tedavi edilen vaka sayıları oldukça düşüktür. Çalışmaların çoğu kontrollü olmayıp, esas olarak spontan iyileşme ihtimali daha yüksek olan ikterik hastaları içermektedir. Bu çalışmaların bir kısmında spontan iyileşme için yeterli süre beklenmeden tanıdan kısa bir süre sonra tedavi başlanmış olup, tedavi rejiminde de çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir (5). Randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması nedeni ile akut hepatit C tedavisi için standart tedavi önerisi bulunmamaktadır. Yine optimal tedavi süresi ve tedavinin başlanma zamanı da tartışmalıdır (5,23).

Akut ikterik ve semptomatik genç hastalarda spontan iyileşme %50'yi aşabileceğinden, tedavi için genel olarak hastalığın başlangıcından sonra 8-16 hafta beklenmesi, bu süre sonunda HCV-RNA pozitif ve ALT düzeyi yüksek olan hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir. Tedavi süresinin 8-16 hafta geciktirilmesi ile kendiliğinden iyileşebilecek olgularda gereksiz tedavi maliyetinden ve ilaç yan etkilerinden kaçınılmış olacaktır (24). Yapılan çalışmalarda tedavi için genel olarak hastalığın başlangıcından sonra 12 hafta beklenmesi, ancak genotip 1 ile infekte hastalarda tedavinin sekizinci haftada başlaması ile en yüksek kalıcı viral yanıt (KVY) oranı elde edildiği bildirilmektedir (25). Tedavi başlangıç zamanının KVY üzerine etkisini araştıran prospektif randomize kontrollü çalışmada, akut HCV infeksiyonu olan 129 hasta üç gruba ayrılarak birinci gruptaki hastalara sekizinci haftada, ikinci gruba 12. haftada ve üçüncü gruba 20. haf-

tada tedavi başlanmış, KVV oranları her bir grup için sırasıyla %95.3, %93.2 ve %76.6 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak tüm genotipler ele alındığında sekizinci veya 12. haftada tedavi başlanması arasında anlamlı fark saptanmazken, tedavinin sekizinci veya 20. haftada başlanması ile 12. veya 20. haftada başlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda tüm genotipler dikkate alındığında, 12. haftada tedavi başlanmasının KVV üzerine olumsuz etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tedavinin 20. haftaya ertelenmesi ise KVV'de azalmaya neden olacağından önerilmemektedir. Bunun olası nedenleri arasında; HCV quasispecies (türümsü) artışı, heterojen ve dirençli virüs popülasyonunun ortaya çıkması ve immün yanıtın duyarsızlaşması bildirilmiştir. Aynı çalışmada, farklı genotip ile infekte hastalara tedavi başlangıç zamanı ayrı ayrı değerlendirildiğinde; genotip 1'li hastalarda sekizinci ve 12. haftada başlanan tedaviler arasında KVV karşılaştırılmış ve tedavi sonrası daha yüksek KVV sağlanabilmesi için sekizinci haftada tedavi başlanması önerilmiştir. Tedavi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde, bazal HCV-RNA titresinin düşük olması ve genotip 1 dışı HCV enfeksiyonu varlığı KVV için bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (25). HEP-NET akut HCV çalışmasında tedavi başlanan hastaların subgrup analizinde virolojik olarak yanıtı, virolojik "breakthrough" ve relaps saptanan olgular değerlendirildiğinde; yaş, genotip, viral yük, bilirubin düzeyinin tedavi yanıtını etkilemediği, sadece ALT düzeyinin yüksek (> 500 U/L) olmasının tedavi başarısı ile korele olduğu saptanmıştır (26).

Tedavi ertelenmesinin KVV üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını araştıran 12 çalışmanın meta-analizi sonucunda; tedavinin semptomların başlangıcından sonra 60 gün geciktirilmesinin tedavi etkinliğini azaltmadığı gösterilmiştir (27). Ülkemizde genotip 1 ile enfeksiyonun sık olduğu göz önüne alındığında spontan iyileşme için sekiz hafta beklenmesi uygun olacaktır.

Spontan iyileşme görülmeyen olgularda tedavi seçenekleri arasında yüksek doz klasik interferon (IFN) (5-10 MU/gün) ve pegile (PEG)-IFN'ler yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda ribavirin ile kombinasyon tedavileri denenmiş, ancak IFN tedavisine ribavirin eklenmesinin KVV üzerine olumlu etki sağlamadığı tespit edilmiştir. Tedavi süresinin ise ortalama 24 hafta olması önerilmektedir. Te-

davi yanıtının değerlendirilmesinde tedavi sonu yanıt, KVV ve uzun dönem yanıt kavramları kullanılmaktadır (23).

- Tedavi sonu yanıt; tedavi bitiminde HCV-RNA'nın negatif bulunmasıdır (24. hafta).
- KVV; tedavi bittikten altı ay sonra HCV-RNA'nın negatif saptanmasıdır (48. hafta).
- Uzun dönem yanıt; tedavi bittikten 12 ay sonra HCV-RNA'nın negatifliği (72. hafta).

Standart bir öneri olmamakla birlikte, tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda; IFN- α 2b ile 5 MU/gün, dört hafta indüksiyon tedavisi ardından haftada üç kez 20 hafta (toplam 24 hafta) tedavi verilmesi sonucunda KVV %98 olarak saptanmıştır (28). Bir başka çalışmada; PEG-IFN- α 2b 1.5 μ g/kg/hafta, 24 hafta tedavi ile KVV %89-95 oranında saptanmıştır (25). Her iki çalışmada da 8-12 hafta spontan iyileşme için beklendikten sonra tedavi başlanmıştır (25,28).

Bir başka çalışmada, PEG-IFN- α 2b tedavisi ile KVV; daha önceki çalışmalarda klasik IFN- α tedavisi ile elde edilen KVV'ye göre daha yüksek bulunmuştur, ancak yüksek doz klasik IFN tedavisi ile benzer KVV elde edilmiştir (29). Sonuç olarak, yüksek doz IFN- α 2b ile dört hafta indüksiyon tedavisi ardından haftada üç kez 20 hafta (toplam 24 hafta) veya PEG-IFN- α 2b 1.5 μ g/kg/hafta, 24 hafta tedavi ile elde edilen KVV oranları benzer olup, vaka bazında karar verilebileceği vurgulanmaktadır. Kullanım kolaylığı nedeniyle uyumun daha iyi olacağı düşünülerek tedavide PEG-IFN önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda; genotip, cinsiyet ve enfeksiyonun bulaş yolu, tedavi yanıtı ile ilişkisiz faktörler olarak bildirilmiştir (23).

Genel olarak akut HCV enfeksiyonundan sonra iyileşmeyi takiben viral eradikasyon sağlandığı kabul edilmektedir. Bazı hastalarda akut HCV sonrası spontan iyileşmeyi takiben beşinci yılda serum ve/veya periferik kan monositlerinde PCR testi ile RNA sekansları saptanmış ve sonuç olarak belirgin iyileşmeden uzun yıllar sonra aralıklı olarak HCV replikatif formunun persiste edebileceği bildirilmiştir. KVV sağlanan akut HCV hastaları immünsüpresif tedavi alırsa HCV'nin reaktif olabileceği ileri sürülmüş, ancak bununla ilgili ileri çalışmalar gerektiği vurgulanmıştır (4).

Yine viral rekürrens değerlendirildiği çalışmalarda; ALT normalleşmesinden dört ay sonra

HCV-RNA negatifleşen hastalarda rekürrens (viremi) saptanmıştır. Bu gözlem sonucunda akut hepatit C infeksiyonunda klinik iyileşme sonrasında ilk aylarda HCV'nin kontrol edildiği, ancak tamamen eradike edilmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu konuda da ileri çalışmalar gerektiği vurgulanmıştır (4).

SONUÇ

Akut HCV infeksiyonu tanısında; karşılaşmadan bir-iki hafta sonra HCV-RNA pozitifliği tek bulgu olabilir. Klinik bulgular virüs ile karşılaşmadan altı-yedi hafta sonra başlar ve anti-HCV 4-10. haftada pozitifleşir. Akut olgular genellikle asemptomatik seyirli olduğundan tanı konulması zordur. Akut HCV infeksiyonunda spontan iyileşme olasılığı ortalama %20-26 oranında görülebildiğinden, genel olarak gereksiz maliyet ve ilaç yan etkisinden kaçınılması amacıyla, tedavi hastalığın başlangıcından itibaren 12 hafta ertelenmelidir. Ülkemizde sıklıkla genotip 1 görülmesi nedeniyle tedavinin sekiz hafta beklendikten sonra başlanması uygun bir yaklaşım olacaktır. Tedavide IFN'ler kullanılmaktadır. Uygulama kolaylığı açısından ve hasta uyumunun daha iyi olacağı düşünülerek PEG-IFN- α monoterapisi 24 hafta süreyle önerilmektedir. Ribavirin kombinasyonunun KVV açısından ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 4407-12.
2. Busch MP, Kimberly A, Page S. Acute-phase hepatitis C virus infection: Implications for research, diagnosis, and treatment. *CID* 2005; 40: 959-61.
3. Dilek İ, Demir C, Bay A, Akdeniz H, Öner AF. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in Eastern Turkey. *Turkish Journal of Hematology* 2007; 24: 4-7.
4. Cāruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 249-56.
5. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. AASLD 2004 guideline.
6. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 1950-81.
7. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3: 35-40.
8. Hepatit C virusu. Yenen OŞ, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1377-400.
9. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, Hepatitis Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: An analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87-95.
10. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 35-46.
11. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 1844-55.
12. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1554-68.
13. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyonu. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). 1. Baskı. *Viral Hepatit*. İstanbul Okan Matbaası, 2005; 127-50.
14. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2461-6.
15. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
16. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8.
17. Şentürk H. HCV infeksiyonu: Klinik bulgular ve tanı. Tekeli E, Balık İ (editörler). 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003; 222-5.
18. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 820-35.
19. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 951-8.
20. Kamal SM. Acute hepatitis C: Prospects and challenges. *World J Gastroenterology* 2007; 13: 6455-7.
21. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 34.
22. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al. Natural course of acute hepatitis C: A long-term prospective study. *Digestive and Liver Disease* 2003; 104-13.
23. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon- α -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J of Hepatology* 2005; 329-33.



24. Alberti A, Boccatto S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 195-200.
25. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8.
26. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: Hep-net Acute HCV II Study. *Hepatology* 2006; 43: 250-6.
27. Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39: 1056-62.
28. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
29. Kamal SM, Ismail A, Graham SG, et al. Pegylated interferon a therapy in acute hepatitis C: Relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39: 1721-31.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hürrem BODUR

Ankara Numune Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

2. İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ANKARA

e-mail: hurrembodur@gmail.com