

ÇOCUKLARDA HEPATİT C VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Tanı ve Tedavi Rehberi

Gökhan BAYSOY

Necati BALAMTEKİN



İÇİNDEKİLER

Sunuş.....	5
Hepatit C Virüsü Epidemiyolojisi.....	6
Çocuklarda Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunun Klinik Bulguları.....	7
Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	7
Anneden Bebeğe Hepatit C Virüsü Geçişi ve Önlenmesi.....	7
Spontan Hepatit C Virüsü Temizlenmesiyle İlişkili Faktörler.....	8
Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler.....	8
Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunda Takip.....	8
Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu Tedavisi Öncesi Karaciğer Biyopsisi.....	9
Akut Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi.....	9
Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu Tedavisi.....	10
Çocuk Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi	11
1-3 ile 18 Yaş Çocuk Kronik Hepatit C Hastalarında Yeniden Tedavi	11
Organ Nakli Olmuş Hastalarda Tedavi	11
Kaynaklar.....	12

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacıyla rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Çocuklarda hepatit C enfeksiyonu geçiş yolu, spontan temizlenme, fibrozise ilerleyiş, kronik enfeksiyonun süresi ve tedavi seçenekleri açısından erişkinlerden farklılıklar gösterir. Son yıllarda interferonsuz güçlü antiviral etkili ajanların devreye girmesiyle kolay ve başarılı tedavi anlamında büyük ilerlemelerin olması dünya üzerinde hepatit C eradikasyonunda umut vermiştir.

Bu rehber tanıdan tedaviye hepatit C enfeksiyonlu çocuklara yaklaşımı detaylarıyla sizlere sunmaktadır. Bu değerli rehberin hepimiz için çok faydalı olacağına inanıyorum. Bilginin paylaşarak çoğalması dileklerimle...

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Ekim 2021

HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV) EPİDEMİYOLOJİSİ

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridea ailesinden 40-50 nm çapında, tek sıralı RNA'ya sahip, akut ve kronik hepatite neden olan bir virüstür.¹ Virüsün günümüzde tanımlanmış yedi genotipi bulunmaktadır.¹ Hepatit C genomunda yapısal olan (üç protein) ve olmayan (yedi protein) iki farklı protein grubu bulunmaktadır.² Doğrudan etkili antiviral ilaçlar genellikle yapısal olmayan proteinlerden NS3, NS4A ve NS4B, NS5A ve NS5B üzerinde etkilidir. Özellikle NS3/4A proteaz ve NS5B RNA polimeraz HCV enfeksiyonu patogenezi üzerinde önemli etkiye sahiptir.³ Genotipler arasındaki genomik RNA uzunluk farklarının virüsün patojenite, klinik bulgu, tedavi yanıtı ve HCV aşısı geliştirilememesini etkilediği bilinmektedir.³ Dünya üzerinde en sık görülen genotipler 1 (%46) ve 3'tür (%30). Genotiplerin coğrafi bölgelere göre dağılımı farklılık göstermektedir. Bu değişkenlik erişkinler ve çocuklarda benzerlik göstermektedir. Ülkemizde en çok genotip 1 (%86,7) ve 3 (%6,4) bulunmaktadır.⁴ Genotip 1 içinde de en baskın olanı tip 1b'dir. Genotip, tedavi başarı oranı, süresi ve ilaca yanıt ile ilişkili olması nedeniyle önemlidir.

HCV ile enfekte olan hastaların %75-85'inde kronik hepatit gelişmekte, bu hastaların %1-5'i HCV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü programlarına göre hastalığın 2030 yılında eradike edilmesi hedeflenmektedir.⁵

HCV enfeksiyonu erişkinlerde ve gelişmemiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Dünya üzerinde 5 milyon çocuğun HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.⁶ ABD'de ve Avrupa'da çocuklarda anti-HCV pozitifliği %0,05 ile %0,36 arasında değişmekte ama gelişmemiş ülkelerde bu oranın %5,8'e kadar çıktığı bildirilmektedir.² Ülkemizde farklı yaş gruplarında yapılan çalışmalarda sıklığın %0 ile %1,4 arasında olduğu görülmektedir.⁷

Hepatit C eskiden transfüzyonla ilişkilendirilen bir virüs iken modern kan bankası tarama yöntemleri, en azından gelişmiş ülkelerde, bu bulaşma yolunu azaltmıştır; çocuklarda en önemli bulaş yolu perinatal geçiş olmuştur.⁸ Bu geçişin üçte biri doğum öncesinde, geri kalanı peripartum dönemde olmaktadır. HCV RNA pozitif gebe kadınlarda perinatal bulaş oranı %5,8 olarak hesaplanmıştır. Gebelik sırasında HCV taraması yapılması, HCV ile enfekte olma ihtimali yüksek çocukları yakalayacağı için önerilmektedir.⁹ Amerikan Pediatri Akademisi HCV pozitif anneden doğan çocukların rutin olarak 18 aylıkken HCV antikorlarıyla taranmasını önermektedir. Bu da potansiyel enfekte çocukların birçoğunun takip edilememesine yol açabilmektedir. Bebeklerde iki aylıktan itibaren viremiyi saptamak amacıyla HCV RNA bakılabileceği bilinmekteyse de bu konuda kesin bir öneri bulunmamaktadır.⁹

Bunun dışında HIV pozitif çocuk/ergenler, intravenöz ilaç/madde kötüye kullanımı olan ergenler, birden fazla cinsel eş olan gençler ya da homoseksüel erkeklerde HCV bulaş riski artmaktadır. Dolayısıyla yukarıdaki risk faktörü olanlarda çocukluk yaş grubunda HCV enfeksiyonu taraması yapılabilir. HCV taramasının yapılabileceği bir diğer risk grubu, uzun süreli diyaliz tedavisi uygulananlar, kemik iliği ve organ nakli aday çocuklardır. Bunun dışında diğer bulaş yolları (dövme yaptırmak, piercing, steril olmayan ekipman ile akupunktur yaptırmak) olmakla birlikte, bu yolla bulaş için özel bir tarama önerilmemektedir.

HCV hava yolu, bütünlüğü bozulmamış deri, anne sütü (ihmal edilebilir düzeyde) ve sosyal temasla bulaşmaz. Bu nedenle HCV ile enfekte çocuklar okul, kreş ve diğer sosyal aktivitelerden dışlanmamalıdır.

ÇOCUKLARDA HCV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK BULGULARI

Çocuk hastaların büyük çoğunluğunda (%80-85) akut hepatit C asemptomatik seyretmektedir. Benzer şekilde akut HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer yetmezliği de çok nadirdir. 10 Hastaların %15-20'sinde sarılık, karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma ve artralji gibi semptomlar olabilir. Bu semptomlar genellikle 2-4 hafta içinde kendiliğinden düzelmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Hastalarda nadiren yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler bulunabilir. Kronik HCV enfeksiyonunun karaciğer dışı bulguları arasında membranoproliferatif glomerülonefrit, mikst kriyoglobülinemi, serum hastalığı, keratokonjonktivitis sikka, liken planus, poliarteritis nodoza, tiroit disfonksiyonu ve aplastik anemi yer almaktadır.

HCV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

Erişkinlerde akut HCV enfeksiyonu sonrasında hastaların %20'sinde kendiliğinden viral temizlenme gerçekleşirken bu oran vertikal geçişli HCV enfeksiyonunda 2 yaş civarında %25 ile %40 arasında değişmektedir.² İki yaşından sonra, erişkinlik dönemine kadar çocukların %6-12'sinde kendiliğinden viral temizlenme meydana gelmektedir. Kendiliğinden gelişen viral temizlenme genellikle kalıcı bir durum olarak kabul edilmekte olup iyileşmeyi temsil etmektedir. Viral temizlenmenin olmadığı çocuklarda erişkinlik döneminden önce ileri evre karaciğer hastalığı nadirdir. Bazı çalışmalar 30 yıllık izlem süresinde siroz ya da hepatoselüler karsinom bildirmezken İngiltere'de yapılan bir çalışmada ortalama 33 yıllık izlem süresince hastaların üçte birinde siroz geliştiği saptanmıştır.^{11,12} HCV enfeksiyonu ile birlikte obezite, HIV, HBV, kanser ve anemisi olan çocukların daha şiddetli hastalık açısından risk altında olduğu bildirilmiştir. Bunların yanı sıra alkol ve intravenöz ilaç kötüye kullanımı ve olumsuz sosyal koşulların (evsizlik gibi) hastalık sonuçları üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir.² Çocuklarda HCV enfeksiyonuna bağlı portal hipertansiyon, asit, varis kanaması ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar nadiren bildirilmiştir.¹³

ANNEDEN BEBEĞE HCV GEÇİŞİ VE ÖNLENMESİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %1-2,5'inin HCV ile enfekte olduğu bildirilmektedir.¹⁴ Hepatit C enfeksiyonunun gebelikte rutin taranması önerilmektedir ve sadece HCV için risk faktörüne sahip annelerin taranması stratejisi etkin görünmemektedir. Anneden çocuğa HCV geçişinde önemli risk faktörleri arasında fetal kafa derisi (scalp) monitorizasyonu, anne kanına uzun süre maruz kalmak, gebelikte yüksek derecede HCV viremi varlığı ve eşlik eden HIV enfeksiyonu sayılmaktadır.⁸ HCV enfeksiyonu varlığı sezaryen doğum için bir gereklilik olarak görülmemekte, ancak internal fetal monitorizasyon, epizyotomi ve uzamış membran rüptüründen kaçınılması gerektiği bildirilmektedir.¹⁴ Annede eğer eşlik eden HIV enfeksiyonu yoksa doğumdan sonra emzirmeye devam edilmesi önerilmektedir.

Gebelerde direkt etkili antivirallerin kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ledipasvir/sofosbuvir kullanılarak, 23. gestasyon haftasından itibaren başlatılan antiviral tedavinin etkinliği dokuz gebe üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavinin bebek üzerinde olumsuz etkisi bulunmamış ve doğum sonrası bebeklerin hiçbirinde HCV enfeksiyonu saptanmamıştır.¹⁵ Güncel öneri HCV ile enfekte olup doğurma çağında bulunan kadınlara gebelik öncesi tedavi verilmesi yönündedir.¹⁶

SPONTAN HCV TEMİZLENMESİYLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun spontan temizlenmesiyle ilgili faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda konakçıya ve virüse bağlı farklı faktörler tanımlanmıştır.¹⁷ Bu faktörler arasında kadın cinsiyet, ilk immün yanıt, virüse özel nötralizan antikor varlığı, IL28B CC homozigot genotipi, HCV RNA düzeyinin düşüklüğü, yaştan küçük olması, alkol ya da sigara kullanılmaması ve kronik hepatit B enfeksiyonu tanımlanmıştır.

HCV ENFEKSİYONU TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Hepatit C enfeksiyonu tanısında ilk kullanılması gereken test ELISA yöntemi ile bakılan hepatit C antikoru (Anti-HCV) olmalıdır. Anti-HCV testi pozitif saptanan hastalarda ikinci sırada doğrulama testi olarak HCV RNA bakılabilir. HCV RNA'nın pozitif olması hastada HCV enfeksiyonu olduğunu gösterir. HCV RNA pozitif saptanan hastalarda HCV genotipi bakılarak tedavi planına karar verilmelidir. Üçüncü kuşak anti-HCV testinin özgüllüğü %97-98 olmasına karşın immünosupresyonu olan, açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan ya da HCV enfeksiyonu açısından risk altında olan çocuklara anti-HCV negatif olsa bile HCV RNA bakılabilir.¹⁸

KRONİK HCV ENFEKSİYONUNDA TAKİP

Hepatit C enfeksiyonu tanısı konulan bir hastada tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında yapılması gereken testler Tablo 1'de verilmiştir.² Ayrıca hastalarda tedavi öncesi hepatit A ve B ve HIV serolojilerinin değerlendirilmesi hem ko-enfeksiyon varlığının belirlenmesi hem de bu viral etkenlere karşı bağışıklamanın tamamlanması açısından önem taşımaktadır.

Tablo 1. HCV enfeksiyonu olan çocuk ve ergenlerin laboratuvar ve radyolojik açıdan değerlendirilmesi

Laboratuvar testleri	Tedavi öncesi	Tedavi sırasında	Tedavi sonrası
AST, ALT, GGT, total ve direkt bilirübin, Tam kan sayımı Protrombin zamanı, INR	Yılda bir kez (klinik endikasyon varsa tekrar et) Yılda bir kez Yılda bir kez	Tedavi bitene kadar 4 haftada bir 4 haftada bir Klinik endikasyon varsa	12. haftada SVR12 için Siroz varsa 6 ayda bir Klinik endikasyon varsa Klinik endikasyon varsa
HCV RNA	Yılda bir kez	4 haftada bir	Tedavi bitiminden 12 hafta ve 12 ay sonra
İdrar HCG	Tedavi öncesi	Cinsel yoldan aktifse 4 haftada bir	Gerekli değil
Alfa-fetoprotein	Siroz yoksa, ihtiyaç halinde Siroz varsa, 6 ayda bir	Gerekli değil	SVR12 varlığında ve siroz olmayanlarda gerekli değil Siroz varsa 6 ayda bir
Karaciğer ultrasonografisi	Siroz yoksa, ihtiyaç halinde Siroz varsa, 6 ayda bir	Gerekli değil	Siroz varsa, düzelene dek 6 ayda bir

SVR12: Tedavinin 12. haftasında kalıcı/sürekli virolojik yanıt

HCV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ ÖNCESİ KARACİĞER BİYOPSİSİ

Kronik HCV enfeksiyonunda histolojik bulgular normal ile ciddi hepatit bulguları arasında değişkenlik gösterebilmektedir.¹⁹ Patolojik bulgular arasında portal alanda lenfoid agregatlar ve folliküller, sinüzoidlerde lenfositler ile makro ve mikro veziküler yağlanma sayılabilir. Kronik HCV enfeksiyonunda safra yolu lezyonları nadiren görülmektedir. Fibrozis skoru ile hastalığın süresi arasında belirgin birliktelik oluşu, hastalığın zaman içinde ilerlediğini göstermektedir. Çocuklarda HCV enfeksiyonunun direkt etkili antiviral tedavisinden önce rutin karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Ancak HCV enfeksiyonunun yanı sıra obezite ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, HIV ko-enfeksiyonu, sağ kalp basıncının artışıyla giden konjenital kalp hastalığı ya da hepatotoksik ilaç kullanan çocuklarda karaciğer biyopsisi tedavi kararını etkileyecek ya da altta yatan hastalığın tedavisinde değişikliklere yol açacaksa önerilebilir. İkinci olarak da ilerlemiş karaciğer hastalığı bulguları varlığında biyopsinin tedaviyi etkileme potansiyeli (özellikle siroz varlığının ilaç seçiminde değişikliklere yol açabildiği durumlarda) bulunduğu karaciğer biyopsisi düşünülebilir.

AKUT HCV ENFEKSİYONUNDA ANTİVİRAL TEDAVİ

Akut hepatit C enfeksiyonu tanısı anti-HCV saptandığında ya da HCV RNA pozitifken anti-HCV negatif olduğunda konulabilir.²⁰ Erişkinlerde eğer şüpheli temas öyküsü varsa temastan 48 saat sonra anti-HCV ve HCV RNA testlerine bakılması önerilmektedir. Anti-HCV negatif ve HCV RNA pozitif erişkinlerde, kendiliğinden temizlenme beklenmeden direkt etkili ilaçlarla antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Bu, hem bulaştırmacılığı azaltacak hem de uzun vadede hastanın takipten çıkma/kontrole gelmeme olasılığını azaltacaktır. Akut HCV tedavi rejimleri kronik HCV enfeksiyonu ile aynıdır. Çocuklarda akut HCV enfeksiyonunu tedavisiyle ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

Son güncellemesi 28.04.2021’de yapılan Sağlık Uygulama Tebliği’ne (SUT) göre çocuk ve erişkinlerde akut HCV enfeksiyonu tedavisinin pegile interferon alfa ile yapılabileceği belirtilmiştir.²¹ Buna göre,

“4.2.13.3.1 - Akut Hepatit C tedavisi

(1) Akut hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir. (2) Akut hepatit C hastalarında (HCV RNA pozitif sonuç raporda belirtilir) 24 hafta süreyle, onaylanmış Kısa Ürün Bilgisinde Kronik C hepatitinde tanımlanan dozlarda interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez. Akut hepatit C tedavisi için karaciğer biyopsisi ve 12’nci haftada HCV RNA seviyesinde 2 log azalma koşulu aranmaz.”

KRONİK HCV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Doğrudan etkili antiviral ilaçların çocuklarda da erişkinlerdeki gibi etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmaktadır. Üç yaş ve üzerinde yüksek etkinlikte ve iyi tolerans düzeyine sahip bazı antivirallere tedavi onayı verilmiştir.² Çocuklarda, uygun yaş grubunda, kronik hepatit C tanısı doğrulandıktan ve HCV genotipi belirlendikten sonra serum aminotransferaz düzeylerine bakılmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir. Tedavi öncesi rutin karaciğer biyopsisi önerilmemektedir. Direkt etkili antiviral ilaçların onaylandığı yaştan altında olan çocuklarda da tedavinin uygun yaşa kadar geciktirilebileceği bildirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir uzman görüşünde, yan etkileri fazla olan ve kalıcı viral yanıt oranı düşük olan PEG-Interferon/ribavirin tedavisinin kullanımı önerilmemektedir.^{22,23}

Şu anda çocuklarda 3 yaşından başlayarak önerilen 4 farklı kombinasyon tedavisi bulunmaktadır (Tablo 2).²³ Endikasyon yaş sınırlarının 2021 sonuna doğru sofosbuvir/valpatasvir için 3-5 yaş arası ve glecaprevir/pibrentasvir için 3-11 yaş arasına doğru genişlemesi beklenmektedir.²³

Tablo 2. Çocuk ve adölesanlarda kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda onaylanmış direkt etkili antiviral tedavi şemaları²³

Tedavi türü	Genotip ve tedavi süresi	İçerik	Doz
Sofosbuvir/ledipasvir	GT1, 4, 5, 6: 12 hafta GT1 ve sirozda tedavi deneyimi 24 hafta	Tablet (SDK) 400/90 mg Tablet (SDK) 200/45 mg Pelet 200/45 mg ve 150/33,75 mg	>35 kg: 400/90 mg/gün 17-35 kg: 200/45 mg/gün <17 kg, 3 yaşından büyük: 150/33,75 mg/gün
Sofosbuvir+ribavirin	GT2: 12 hafta GT3: 24 hafta	Sofosbuvir: tablet 400 mg Tablet 100 mg Granül içeren kapsül 50 mg	Sofosbuvir: >35 kg: 400 mg/gün 17-35 kg: 200 mg/gün <17 kg, 3 yaşından büyük: 150 mg/gün Ribavirin: 15 mg/kg/gün, iki dozda
Sofosbuvir/velpatasvir	Tüm GT: 12 hafta Dekompanse siroz: 12 hafta + ribavirin	Tablet (SDK) 400/100 mg Tablet (SDK) 200/50 mg	>30 kg: 400/100 mg/gün 17-30 kg, 6 yaşından büyük: 200/50 mg/gün Ribavirin: 15 mg/kg/gün, 2 dozda
Glecaprevir/pibrentasvir	Tüm GT: 12 hafta Dekompanse siroz: 12 hafta + ribavirin Tüm GT: 8 hafta Tüm GT, siroz: 12 hafta GT3 tedavi deneyimi: 16 hafta	Tablet (SDK) 100/40 mg/gün	12-17 yaş ya da >45 kg 300/120 mg/gün

GT: Genotip, SDK: sabit doz kombinasyonu

http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/anhizmetbirimleri/gssgenelmudurlugu/anasayfaduyurular/duyuru_20210107-2

Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre doğrudan etkili antiviral ilaçlar sadece organ nakli olmuş hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalarda kullanılabilir. Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre 3-18 yaş arası ilk kez ve yeniden tedavi edilecek ve sirozlu hastalarda uygulanması önerilen tedavi rejimi aşağıdaki gibidir.

“4.2.13.3.2.B- Çocuk hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda Genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.

(2) Kronik Hepatit C tedavisinde İnterferon+Ribavirin veya Peginterferon+Ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına İnterferon veya Peginterferon kullanılabilir. Tek başına Ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.

(3) Genotip 1 ve Genotip 4 için tedavi süresi toplam 48 haftadır. Tedavi başladıktan sonra 12'nci hafta sonunda HCV RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24'üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28'inci hafta sonunda kesilir. 16'ncı haftada 2 log (100 kat) azalan hastalarda ve 28'inci haftada HCV RNA (-) olan hastalarda HCV RNA analiz sonucu reçete veya raporda belirtilir. Bu süreler içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda, belirtilen haftalar içinde süreye tekabül eden dozda ilaç alınamamışsa, ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtilmek kaydıyla tedavi bu fıkrada belirtilen haftalık dozlara tamamlanır. Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir.

(4) 3-18 yaş çocuklarda; Ribavirin dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1.200 mg/gündür. Peginterferon daha önce İnterferon tedavisi almamış hastalarda uygulanabilir.

4.2.13.3.2.B.1- 3 ile 18 yaş çocuk Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12. haftadan önce son verilmiş olan Kronik Hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler. İlk 12 hafta içinde komplikasyonlar nedeniyle tedavisine ara vermek zorunda kalınan hastalar, 12 hafta içinde 12 doz ilacı alamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleriyle yeni raporda belirtilmek kaydıyla tedavi 12 haftalık doza tamamlanır.

4.2.13.3.2.C- Organ nakli olmuş hastalarda tedavi

(1) Organ nakli olmuş HCV RNA'sı pozitif olan hastalarda;

a) (Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta veya

b) (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 hafta veya

c) (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

(2) Düzenlenecek uzman hekim raporlarında hangi organ naklinin yapılmış olduğu belirtilecektir.”

KAYNAKLAR

1. Welzel TM, Bhardwaj N, Hedskog C, et al. Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtype analyses. *J Hepatol* 2017;67:224–36.
2. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:407–17.
3. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease* 2020;31:235–40.
4. Irvem A. Hepatitis C seropositivity and distribution of HCV genotypes. *J Clin Anal Med* 2017; 8. DOI:10.4328/jcam.4926.
5. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. *Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS* 2016;56.
6. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol* 2014;61:S45–57.
7. Ayyaz A, Nur N, Engin A, et al. Sivas il merkezinde yaşayan ilkokul birinci sınıf öğrencisi çocuklarda hepatit B ve hepatit C yaygınlığı. *Türk Pediatr Arşivi* 2011; 45:132–6.
8. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765–73.
9. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol* 2021;74:734–41.
10. Narkewicz MR, Horslen S, Hardison RM, et al. A learning collaborative approach increases specificity of diagnosis of acute liver failure in pediatric patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1801–1810.e3.
11. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2018;53:419–26.
12. Modin L, Arshad A, Wilkes B, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol* 2019;70:371–8.
13. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900–7.
14. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217. DOI:10.1016/j.ajog.2017.07.039.
15. Chappell C, Scarsi KK, Kirby BJ, et al. A phase one pharmacokinetic study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. *SSRN Electron J* 2020. DOI:10.2139/ssrn.3576909.
16. Chung RT, Ghany MG, Kim AY, et al. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C Virus infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67. DOI:10.1093/cid/ciy585.
17. Grebely J, Prins M, Hellard M, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: Towards a vaccine. *Lancet Infect Dis* 2012; 12. DOI:10.1016/S1473-3099(12)70010-5.

18. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, et al. Hepatitis C: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2010; 81.
19. Goodman ZD, Makhoulf HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: Liver biopsy findings in the Peds-C trial. Hepatology 2008; 47. Ol:10.1002/hep.22094.
20. AASLD/IDSA. HCV Guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD/IDSA. Aasld-Idsa. 2020.
21. SUT deęiřiklięi. <https://ohsad.org/deęisiklik-teblig-i-slenmis-guncel-sut-28-nisan-2021/>.
22. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66. DOI:10.1097/MPG.0000000000001872.
23. Nicastro E, Norsa L, Giorgio A Di, et al. Breakthroughs and challenges in the management of pediatric viral hepatitis. 2021. DOI:10.3748/wjg.v27.i20.2474.

