

HEPATİT B VE HEPATİT C

Dr. Mustafa SÜNBL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Hepatit B ve C virusu parenteral yolla bulaşan iki önemli hepatit etkenidir. Bu virusların neden olduğu hepatit ciddi sağlık sorunlarına ve önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Her yıl milyonlarca insan bu hastalıklara yakalanmaktadır. Kronikleşme, siroz ve hepatosellüler karsinoma önemli komplikasyonlarıdır. Bu derlemede hepatit B ve C'nin epidemiyolojik özellikleri, klinik formları, risk grupları, tedavi ve korunma yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, hepatit C

- ✓ **Hepatitis B and Hepatitis C**
Hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are two important agents which causing hepatitis transmitted by parenteral route. These viruses are responsible for lifetreating health problem and remarkable economical loss. Yearly more than million cases of hepatit B and hepatit C are reported all over the world. Chronicity, cirrhosis and hepatocellular carcinoma are major complications of these diseases. In this article; epidemiolgical features, clinical patterns, therapy and immunization of hepatit B and hepatit C were reviewed.

Key words: Hepatitis B, hepatitis C

HEPATİT B

Sarılık yirminci yüzyılın ilk yıllarında, si-filiz için intravenöz arsenik injeksiyonunun bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Yine aynı yıllarda kan transfüzyonları ve kızamık, kabakulak immunprofilaksisi için plazma ve-rilmesinden sonra, sarılık geliştiği gözlen-miştir. Yeterli sterilizasyon yapılmadan kul-lanılan iğnelerle intravenöz ilaçlar verilen has-talarda da sarılık gözlenmesinden sonra Big-ger, sarılığın hastadan hastaya taşınan bir etken ile olabileceğini ileri sürmüştür⁽¹⁾. 1940 ve 1950'lerde uzun inkübasyonlu ve kısa inkübasyonlu hepatit (infeksiyöz hepatit) kli-nik ve immunolojik esaslara göre ayrılmıştır. Blumberg ve arkadaşlarının 1960 ortalarında hepatit B yüzey antijenini kanda keşfetme-leri viral hastalığa ait bugünkü bilgilerimizin gelişmesini sağlamıştır. Hepatit B ekvatoryal Afrika ve Güneydoğu Asya gibi birçok tropikal bölgelerde endemik olan oldukça yaygın

bir infeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde de göç ve intravenöz ilaç kullanımına bağlı olarak insidans son yıllarda tekrar artmaktadır⁽²⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virusu akut ve kronik hepatitin, sirozun ve hepatosellüler karsinomanın önemli nedenidir⁽³⁻⁵⁾. Hepatit B infeksiyonu kontamine kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılanlarda yaygındır. Diğer risk grupları, sağlık çalışanları ve diyaliz hastalarıdır⁽²⁾. Kulak delme, çocuklarda hacamat yapma ile hepatit B virus (HBV)'u bulaşabilmektedir⁽¹⁾.

Hepatit B seksüel temasla da bulaşabilen bir hastalıktır. A.B.D'de her yıl meydana gelen 200.000 olgunun yaklaşık 1/3'ü ile 2/3'ünden seksüel yolla bulaşma sorumludur⁽⁴⁾. Erişkinlerde riskli homoseksüel veya heteroseksüel aktivite, HBV infeksiyonun pre-valansının düşük olduğu ülkelerde HBV bulaşmasının başlıca yoludur (3,5). HBV in-

feksiyon riski partner sayısı artmasına paralel olarak 3-11 kat, diğer bir veneryel hastalık varlığında da 2-3 kat artmaktadır⁽⁶⁾.

Hepatit B infeksiyonunun bulaşma yolları tablo I'de verilmiştir⁽³⁾.

Tablo I. Hepatit B İnfeksiyonunun Bulaşma Yolları.

• Perkütanöz bulaşma
Kontamine kan ve kan ürünleri
Hemodiyaliz
İnfekte iğneler ve aletler
Diş cerrahisi
Tatuaj, akupunktur, kulak delme
• Müköz membran veya seksüel temasla bulaşma
Vücut sekresyonları
Seksüel ve yakın temas
• Perinatal bulaşma

Ayrıca HBV infeksiyonu, hepatit B'nin sık görüldüğü bölgelerde doğan çocuklarda, intravenöz ilaç kullananlarda da fazladır. Eviçi teması olan aile bireyleri, seksüel partneri HBV taşıyıcısı olanlar, multiple partneri olan heteroseksüeller, bakım evlerinde kalan zeka özürlüler, diğer risk grublarını oluştururlar (3,7,8,9).

HBV ile infekte annelerden yenidoğanlar arasında HBV infeksiyonunun perinatal geçişi annenin HBeAg durumuna bağlı olarak %10'dan %85'e kadar değişir. Eğer anne HBeAg pozitif ise bulaşma riski yaklaşık %85'dir. İnfekte yenidoğanlar genellikle HBV taşıyıcısı olurlar ve bunlarda kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksektir. Yenidoğanda görülen HBV infeksiyonlarının büyük çoğunluğu doğum sırasında kontamine kan ve vücut sıvılarıyla temas veya postpartum dönemde yenidoğana bulaşma ile meydana gelir^(1,4).

HBsAg kanda olduğu gibi, gözyaşı, ter, tükürük, vajinal sekresyon, feçes, idrar, safra,

anne sütü, spinal sıvı, sinovial sıvı ve semeni de içeren birçok vücut sıvısında bulunur. Bununla birlikte infeksiyöz HBV partikülleri sadece semen, serum ve tükürükte kesin olarak gösterilmiştir⁽²⁾.

Kronik HBV infeksiyonu gelişme riski, yaşla ters orantılıdır. Kronik infeksiyon doğumda infekte olan infantlarda %90, 1 ve 5 yaşlar arasında infekte olanlarda %25-50 ve daha sonraki yaşlarda ise bu oran %5-10'dur⁽³⁾.

PATOGENEZ

HBV Hepadnaviridae ailesinden bir DNA virusudur ve genetik materyali çift zincirli, sirküler DNA molekülüdür. Viral replikasyon sırasında çift zincirli makromolekül yapmak için tek zincirli DNA kısımlarını tamir eden bir DNA polimeraz ile birlikte dir. HBV'nin antijen ve antikoru tablo II'de verilmiştir⁽³⁾.

HBV hepatositlere tropizm gösterir, fakat günümüzde virusun pankreas hücrelerinde ve hatta lökositlerde de yerleştiği bilinmektedir⁽²⁾. HBV infeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogeneze genel olarak immün kökenli süreçlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Öte yandan, HBV'ye bağlı karaciğer hücre hasarında HBV'nin doğrudan sitotoksik rolüne ilişkin deneysel kanıtlar da elde edilmektedir. HBV infeksiyonu patogenezinde, yine de, immünopatogeneze baş rolü oynamakta ve infeksiyondan iyileşmede konağın immün sistemi önem kazanmaktadır. Eğer virus bu sistemlerde bir defekt oluşturur ya da onların temel komponentlerini nötralize ederse infeksiyon kronikleşmektedir^(10,11).

KLİNİK

İnfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 120) gündür^(3,12). Klinik olarak anikterik, ikterik, kolestatik ve fulminan hepatit şekillerinde ortaya çıkabilir. Yenidoğan

ve küçük çocukların %90'dan fazlasında HBV enfeksiyonu asemptomatiktir ve kronikleşen olgular, siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir^(1,11).

Akut enfeksiyon: Akut HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir. İnfekte kişilerin %25'inde tipik akut ikterik hepatit gelişirken, %65'inde subklinik latent bir enfeksiyon veya anikterik hepatit görülebilir. Anikterik akut HBV enfeksiyonu daha çok çocuklarda olmak üzere hemen bütün yaşlarda görülebilir. İkter dışında klinik ve laboratuvar bulgular ikterli hepatite benzer. Kolestatik şekilde akut hepatit tablosu aylarca sürebilir, hastalar kaşıntı ve uzun süren sarılık tablosu içindedir. Akut HBV enfeksiyonu subfulminan ya da fulminan gidişli de olabilir. HBV fulminan viral hepatit olgularının büyük bir bölümünden sorumludur⁽¹¹⁾.

Semptomatik hastalarda genellikle bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk ve sağ üst kadranda hafif bir ağrı bulunur. Bunlar sıklıkla hayatı tehdit edici değildir, ancak hamile hastalarda kusma, dehidrasyon ve açlık ketozise eğilim yaratır. Hepatit A'da olduğu kadar sık olmamakla beraber diyare olabilir ve ateş görülebilir. Ek olarak hastaların %10-15'i prodrom döneminde serum hastalığına benzer bir hastalık tablosu gösterebilir. Bu gezici poliartrit, artralji ve ürtikeriyal deri döküntüleri şeklindedir. Sarılık, genellikle ilk haftada klinik semptomların en belirgin olduğu zaman ortaya çıkar. Halsizlik ve iştahsızlık en hafif vakalarda bile aylarca sürebilir, çoğu kez semptomlar bir ayda geriler⁽²⁾.

Akut hepatit B enfeksiyonu gelişen hastaların yaklaşık %90'ı kendiliğinden iyileşir. Daha önceden hepatik hastalığı olanlar ve yaşlılarda hastalık daha ciddi seyredir. Akut olguların yaklaşık %1'den daha azı hepatik yetmezlik ve fulminan hepatitle sonuçlanabilir⁽²⁾.

Kronik enfeksiyon: Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların yaklaşık %7'sinde kronik persistan hepatit, %3'ünde de kronik aktif hepatit meydana gelir. Kronik vakalarda HBsAg'i 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak saptanır ve karaciğer enzim düzeyleri normalden yüksektir. Kronik aktif hepatitli hastalar siroz, hepatik yetmezlik, karaciğer hastalığından erken ölüm gibi komplikasyonlarla karşı karşıyadır. Perinatal dönemde infekte olan yenidoğanların ise %90'ından fazlasında kronik hepatit meydana gelmektedir⁽²⁾.

Kronik HBV enfeksiyonu klinik olarak sessizdir. Ensik belirti yorgunluktur ve genellikle hafif ve intermittan özellik gösterir. Daha az olarak iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, kilo kaybı ve koyu renkli idrar gibi belirti ve bulgular saptanır⁽¹¹⁾.

HBV enfeksiyonu ve taşıyıcıları ile hepatosellüler karsinoma arasında güçlü bir ilişki vardır. HBV taşıyıcılarında 35 yaşından sonra hepatosellüler karsinoma riski artmaktadır. Poliarteritis nodoza (PAN), HBV enfeksiyonlu hastaların %0.5'inde görülebilir. PAN ateş, nöropati, renal yetmezlik ve vaskülit gibi bulgularla karakterizedir. HBV enfeksiyonu olan hastalarda bildirilen diğer immünkompleks hastalıkları, membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefrit, miks krioglobülinemi ve infektif akrodermatitidir⁽¹³⁾.

TANI

HBV üç ayrı antijene sahiptir ve üç ayrı antikor yapımına yolaçar (Tablo II)⁽³⁾. Tanıda ana dayanak antijen-antikor serolojisidir. Pozitif anti-HBc IgM akut enfeksiyonu gösterir, hastalıktan 6-24 ay sonra anti-HBc IgM kandan kaybolur⁽¹²⁾. Anti-HBc IgM veya HBsAg olmaksızın anti-HBs ve anti-HBc antikorları geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir.

Tablo II. HBV'nin Antijen ve Antikorlarının Adlandırılması.

HBV	sağlam virion (Dane partikülleri)
HBsAg	yüzey antijeni
HBeAg	core antijen (karaciğerde saptanır)
HBeAg	e antijen (infektiviteyi gösterir)
Anti-HBs.....	HBsAg' e karşı oluşmuş antikor (genellikle immunitiyi gösterir, aşı ile de meydana getirilebilir)
Anti-HBc (total) ..	HBcAg' e karşı oluşan antikor (IgM akut infeksiyonu, IgG geçirilmiş infeksiyonu gösterir)
Anti-HBe.....	HBeAg' e karşı oluşan antikor (düşük infektivite göstergesi)

Klinik semptomlar ortaya çıkmadan 1-2 hafta önce aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT alanin aminotransferaz (ALT) yükselir. HBeAg'i hastalığın başlangıcında bulunur. HBsAg'i semptomların başlamasından önceki inkübasyon döneminde 2-7. haftalarda serumda pozitifdir ve konvelesan dönemde kaybolur. Hastalığa ait semptomlar ve sarılık ortaya çıktığında HBsAg'i hastaların %95'de pozitifdir. Bazı hastalarda serumdan hızla temizlenir ve yapılan testlerde saptanamaz. Akut hepatit B'nin kesin tanısı anti-HBcIgM'nin pozitif olarak saptanması ile konur. Anti-HBs ise genellikle hepatit B'nin konvelesan döneminde yükselir, iyileşme fazı içinde bazen saptanamaz. Konvelesan dönemde HBsAg'nin kaybolduğu ancak anti-HBs'nin negatif bulunduğu dönem "pencere dönemi" olarak adlandırılır⁽¹²⁾. Anti-HBs birçok kişide hayat boyu kalan bir antikordur ve bağışıklığı gösterir⁽³⁾. Akut hepatit B'nin başlangıcından sonra 12 hafta geçmesine rağmen HBsAg'nin serumda pozitif olarak saptanması kronik HBV infeksiyonunun bir habercisidir^(1,3). Diğer bir haberci, akut hastalıktan sonra 8-10 hafta geçmesine rağmen

HBeAg'nin kanda varlığıdır. HBeAg' nin pozitifliği ayrıca yüksek oranda bulaştırıcılığın ve viral replikasyonun göstergesidir. Anti-HBe ise akut infeksiyon sırasında oluşur ve sonraki yıllar içinde kaybolur.

Hastalığın başlangıcından sonra 6 ay geçtiği halde serumda HBsAg pozitif olanlar, ALT seviyesi normal ve karaciğer hastalığına ait herhangi bir bulgusu olmayanlar taşıyıcı olarak tanımlanır. Kronik hepatit gelişen hastalarda anormal serum ALT seviyeleri, akut infeksiyonda olduğundan daha az seviyelerde olmakla beraber devam eder. Kronik HBV infeksiyonlu hemen hemen tüm olgularda anti-HBc (total) pozitif olarak bulunur⁽³⁾.

HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve duyarlı yöntem polimerase chain reaction (PCR) yöntemidir. HBV DNA akut B tipi hepatitin belirtileri ortaya çıkmadan ve ALT düzeyleri yükselmeden önce kanda gösterilmektedir. Bu yöntemle çok küçük miktarlarda HBV DNA saptanabilir⁽¹²⁾.

TEDAVİ

Akut HBV infeksiyonu için etkili ve spesifik tedavi yoktur. Hastaların büyük çoğunluğu spontan olarak iyileşir ve destekleyici tedavi yeterlidir. Fulminan hepatit olgularında ise koagülopati, ensefalopati ve hiperamonemi durumunda yoğun tıbbi tedavi ve yaşam desteği sağlanmalıdır. Protein kısıtlaması ve laktüloz verilmesi, azotemiyi azaltmaya yönelik önlemlerdir⁽²⁾.

Kronik aktif hepatit B infeksiyonunda interferon-alfa tedavisi ile hastaların %30-50'sinde, serumda HBV-DNA kaybolarak HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyonun meydana geldiği bildirilmektedir^(1,3). Bu genellikle serum aminotransferaz aktivitelerinin normale dönmesi ile birliktedir. Tedavi sırasında veya tedaviden hemen sonra hastaların küçük bir kısmında serumda HBsAg'ı kaybolur⁽¹³⁾. Kronik aktif hepatitte in-

terferonlar gerek antiviral, gerekse immunstimulan etkileri ile ümit vericidir ancak, tedavi kesildikten sonra nükslerin görülmesi, bu ilaçlara karşı antikor oluşması, tedavi süresi konusunda fikirbirliği olmaması ve pahalı tedavi yöntemleri olmaları bu tedavinin başlıca dezavantajlarıdır⁽¹²⁾.

KORUNMA

Yenidoğanda infeksiyon, kolay ve güvenli bir şekilde önlenir. Doğumdan sonra mümkün olan en kısa zamanda Hepatit B İmmunglobulin (HBIG) 0.5 ml intramusküler olarak yapılmalıdır^(1,2,14). HBIG'nin doğumdan sonra 48 saat içinde verildiğinde daha etkili olduğunun bilinmesine rağmen, yaşamın ilk 7. gününe kadar yapılması önerilmektedir^(4,14). HBsAg seropozitif annelerden doğan çocuklara HBIG'ye ek olarak rekombinant hepatit B aşısının ilk dozu yapılmalıdır. Hepatit B aşısının kalan iki dozu ise başlangıç dozundan sonraki birinci ve altıncı ayda tamamlanır. Aşı yapılan yenidoğanlara anne sütü verilebilir⁽¹⁴⁾. Yenidoğanda hepatit B immunizasyon şeması Tablo III'de verilmiştir⁽³⁾.

Tablo III. Yenidoğanda Hepatit B'de İmmünizasyon Şeması.

- HBIG 0.5 ml (tercihen doğumdan sonraki 12 saat içinde)
- HBV aşısı (10 µg HBsAg içeren rekombinant aşı i.m.- HBIG injeksiyonundan ayrı tarafa)
- 1 ve 6. aylarda tekrar HBV aşılması
- 12. ve 15. aylarda aşı cevabını kontrol etmek için anti-HBs titresi

Kan veya seksüel yolla HBV bulaşan erişkin kişilere, temasdan sonraki 14 güne kadar HBIG, aşıyla birlikte verilirse infeksiyon önlenir^(2,4). Erişkinde HBIG 0.06 ml/kg

dozunda ve i.m yolla verilmeli ve bir ay sonra tekrar edilmelidir⁽¹²⁾. Ayrıca hepatit B risk grubunda yeralan kişilerin aşılınması infeksiyonun yayılmasını kontrol etmede önemlidir. Risk grubunda yeralan kişiler Tablo IV'de verilmiştir⁽³⁾.

Tablo IV. HBV İnfeksiyonu İçin Risk Grubundaki Kişiler.

- Sağlık personeli (doktorlar, diş doktorları, hemşireler, laboratuvar teknisyenleri)
- Hemodiyaliz ve hematoloji-onkoloji hastaları
- Hemofili veya talassemili hastalar
- Zeka özürlülerin bulunduğu enstitülerdeki hastalar ve personel
- HBsAg taşıyıcısının teması olan ev halkı
- Fahişeler ve homoseksüel erkekler
- İntravenöz ilaç bağımlıları
- Mahkumlar
- Taşıyıcı annelerin çocukları

Genellikle önerilen aşılama şeması 0, 1 ve 6. aylarda üç doz şeklindedir. Alternatif şemada ise aşı 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanmaktadır^(4,7).

HEPATİT C

Altmışlı yıllarda transfüzyonla bulaşan bazı hepatitlerin inkubasyon süresinin bilinen iki tip hepatit virusunun sürelerinden ayrı bir uzunlukta olduğunun farkına varılmış, ancak yeterince incelenememiştir. Zamanla yapılan çalışmalar sonucu A ve B hepatiti dışında bir viral hepatit etkeni tanımlanmış ve non-A, non-B hepatiti adı ile adlandırılmıştır. Ancak bu virusunda iki ayrı etkenden oluştuğu saptanmıştır. Non-A, non-B virusunun kloroforma duyarlı ve dirençli olmak üzere iki ayrı tipi belirlenmiş, bunlardan kloroforma duyarlı olan ve enterik yolla bulaşan tipine E virusu denmiştir. Kloroforma dirençli olan parenteral geçen tipine

ise C virusu adı verilmiştir⁽⁶⁾. Choo ve arkadaşları 1989 yılında hepatit C virus (HCV)'nin viral genomunu başarılı bir şekilde klonlamışlardır⁽¹⁵⁾.

HCV transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin %85'inden sorumludur. C hepatitinin en önemli özelliği, infeksiyonu geçirenlerin %50-90'ında kronikleşmesi, bunların %20-25'inde ise siroz gelişmesidir⁽¹⁶⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada yaklaşık 300 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir⁽⁶⁾. Hepatit C virus infeksiyonu oldukça yaygındır. Dünyadaki akut ve kronik hepatitin ve sirozun önemli nedenlerinden biridir. Aynı şekilde hepatosellüler karsinomadan da sorumludur⁽³⁾.

Hepatit B ile infekte kişilerin serumunda HBV'u yüksek titrede saptanırken, hepatit C'li kişilerin serumunda HCV'u daha düşük titrede bulunmuştur⁽³⁾. HCV infeksiyonu için en önemli bulaşma yolları, erişkinlerde intravenöz ilaç kullanımı ve kan transfüzyonudur^(15,17,18,19). Çok sayıda kan ve kan ürünleri ile teması olan diş hekimleri, tıbbi meslek sahipleri ve hemodiyaliz hastaları bildirilen vakaların %5'ini oluştururlar⁽¹⁵⁾.

Hepatit C'de seksüel veya yakın temas ile de bulaşma meydana gelebilir, ancak hepatit B'de olduğu kadar sık değildir^(8,15,19). Kronik hepatit C'li hastaların tükürük ve semen gibi vücut sekresyonlarında hepatit C virusuna seyrek olarak rastlanmıştır⁽²⁰⁾. HCV infeksiyonu homoseksüellerde, HIV ve HBV gibi diğer seksüel olarak taşınan hastalıklardan daha düşük oranda bulunmuştur. Ancak bu kişilerdeki HCV sıklığı genel popülasyondan belirgin şekilde daha yüksektir^(9,15,21). HCV pozitifliği A.B.D'de intravenöz ilaç kullananlarda ve hemofili hastalarında %60-90 gibi çok yüksek orandadır. Hemodiyaliz hastalarında bu oran %20, HCV taşıyıcısı ile

teması olan ev halkında %1-10 ve sağlık personelinde %1-2 oranındadır⁽²²⁾. Hastane personelinde en önemli geçiş yolu infekte iğnenin batmasıdır. Bu yolla hepatit C virusunun geçme olasılığı %0-10.3 arasındadır. Sağlıklı kan donörlerinde ülkelere ve bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte HCV pozitifliği genellikle %0.3-1.5 arasında değişmektedir⁽¹⁶⁾.

Çocuklarda HCV infeksiyonu ensık kan ve kan ürünleri alanlarda (hemofili, lösemi, organ transplantasyonu), diyaliz hastalarında, bakımevlerinde kalanlarda ve yüksek risk durumlarında doğanlarda görülmektedir⁽¹⁵⁾. İntravenöz ilaç kullanan veya intravenöz ilaç kullanan seksüel partneri olan annelerin çocuklarında da hepatit C riski artmaktadır. Çocuklarda anti-HCV prevalansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, çocuklarda anti-HCV prevalansı yaklaşık %1 oranında bulunmuş ve HCV'nin anneden bebeğe geçebileceği bildirilmiştir. HBV ile infekte annelerden doğan bebeğe HBV'nin geçiş riski oldukça yüksek olmasına rağmen HCV'nin perinatal geçişi nadirdir^(14,23). HIV infeksiyonu immunitiyi bozarak HCV'nin replikasyonunu kolaylaştırır, böylece infantlarda bulaşmaya yolaçar⁽¹⁴⁾.

HCV ile infekte hastaların en az % 35'nde herhangi bir bulaş kaynağı bulunamayabilir. Bunlarda bulaşmanın inaparan perkütan ve/veya permukozal, yahut tatuaj veya böceklerle meydana geldiği sanılmaktadır⁽¹⁵⁾.

PATOGENEZ

HCV'nin genomik yapısı Flavivirus familyasına benzer. Tek sarmallı, zarflı bir RNA virusudur. HCV poliproteinini üç strüktürel, altı tanede nonstrüktürel proteine parçalandığı düşünülmektedir. Strüktürel proteinler RNA genomunun infeksiyöz ve dış ortamda stabil bir yapı halinde korunmasını sağlarken, nonstrüktürel proteinler de genomun in-

fekte hücreler içerisinde replikasyonunu düzenlerler.

HCV infeksiyonunun patogenezi henüz açıklığa kavuşmamıştır. İnfeksiyon sırasında oluşan hücre hasarının hem doğrudan HCV'ye hem de infeksiyon immün yanıt elemanlarına bağlı olması olasıdır. Karaciğer hücre hasarının, virusa karşı konağın hücresel ve immün cevabı ile meydana geldiği sanılmaktadır^(11,15).

HCV persistan infeksiyona eğilimlidir. HCV kanda serbest virus ve nötralizan antikorlarla (humoral immunité) kompleks oluşturmuş partiküller şeklinde bulunur. Akut infeksiyonda nötralizan antikorların etkisi ile virusla infekte hepatosit sayısı sınırlı kalır veya infekte olmamış hücrelerin infeksiyonu önlenir. HCV genomunun hemen tüm bölgelerinde mutasyonlar saptanabilmekteyse de en yüksek oranda mutasyonun saptandığı bölge E2/NS1'in HVR segmentidir. Gerek interferon tedavisi sırasında yanıt alınamayan olgularda gerekse tedavi uygulanmadan gözlenen olgularda HVR'de hızlı sekans varyasyonları gözlenmektedir. Bu gözlemler HCV infeksiyonunun kronikleşmesinde HVR'deki kaçak mutantların önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Nötralizan antikorlar kimi varyantlarda etkilidir ve bunları eradike ederler. Öte yandan mutasyonların sıklıkla ortaya çıktığı durumlarda, nötralizan antikorların oluşmasından önce mutantlar aracılığıyla viruslar sürekli olarak yenilenecek ve eradike edilemeyecektir⁽¹¹⁾.

KLİNİK

Hepatit C'nin inkubasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmektedir, vakaların çoğunda transfüzyondan sonraki 5-12 hafta arasında hastalık tablosu ortaya çıkabilir. Hastalığın ilk bulgusu ALT aktivitesinde artıştır. Birçok hasta tamamen asemptomatiktir ve enzim kontrolü yapılmazsa HCV

infeksiyonu tanısı konamaz. HCV ile infekte hastaların %95'i hepatit geçirdiğini hatırlamamaktadır. Bu nedenle özellikle transfüzyon sonrası hastalar biyokimyasal yönden iyi takip edilmelidir. ALT yükselmelerindeki biçim ve düzeyler de değişkenlik gösterebilir. Kronik HCV infeksiyonlarında 4 ayrı ALT formu tanımlanmıştır: Monofazik, bifazik, polifazik, plato ALT yükselmeleri. Hepatit C'nin en önemli karakteristiği fluktuasyon gösteren epizodik ALT aktivite artışıdır^(11,23).

Akut Hepatit C: Klinik olarak hepatit B'ye benzemekle beraber HCV kronikleşme oranı ve siroza gidiş nedeniyle ayrıcalık göstermektedir. Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup sessizce kronikleşir, bazen de akut ve ağır bir klinik seyir gösterebilir. Semptomatik olan hastalar, hepatit B ile karşılaştırıldığında, klinik tablo daha hafiftir. İkter hastaların %25'den daha azında görülmektedir⁽¹⁶⁾. Klinik olarak hepatit bulguları olan hastalarda prodromal dönemde ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı ortaya çıkar ve daha sonra hepatomegali, ikter, halsizlik ile karakterize ikterik dönem görülür. Hastalarda iyileşme ile beraber fizik muayene bulguları normalleşir. İkterik olan akut HCV infeksiyonlarında fulminan hepatit riski çok düşük olup 1/10.000'den azdır. Hepatit C, fulminan hepatitlerin %0-44' den sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁶⁾.

Kronik hepatit C: Klinik olarak kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konulabilmesi için ALT değerinin 6 aydan uzun bir süre yüksek seyretmesi ve histolojik olarak kronikleşme bulgularının varlığı gereklidir. Serum HCV RNA düzeyi ve ALT değerleri C tipi KAH'de dalgalanmalar gösterirse hastalarda anti-HCV ve HCV RNA genellikle pozitif bulunur. Akut hepatit C geçiren hastaların yaklaşık %50'i kronikleşir, kronik HCV'li hastaların ise yaklaşık %20-25'inde siroz gelişir. Kronikleşme klinik, epidemiyolojik ve biyokimya-

sal özelliklerle önceden tahmin edilemez. Kronik HCV'li hastalardan asemptomatik olanlar, rutin taramalar sırasında teşhis edilirler. Hastalarda hafif veya önemsenmeyen bir halsizlik olabilir. ALT değerleri değişkenlik gösterir, hatta bazen normal seviyelere inebilir^(15,16).

HCV periferik kan mononükleer hücrelerinde de bulunur ve böylece virusu ekstra hepatik bölgelerde saklayabilir. İnfeksiyonu taşıyan kişilerde HCV persistansı genişleyen bir havuz meydana getirir ve infekte kişilerde progressif karaciğer hastalığı veya geç rekürrens ihtimali artar. Kronik HCV infeksiyonu ile hepatosellüler karsinoma gelişmesi arasında bir ilişki vardır. Hepatosellüler karsinomanın rölatif riski, HCV'de HBV'den yaklaşık üç kat daha fazladır. Hepatosellüler karsinoma riski, muhtemelen uzun süreli karşılaşma nedeniyle hayatın ilk yıllarında infekte olanlarda ve sirozlu hastalarda daha yüksektir. Kronik hepatitden siroza ilerlemede yaş, hastalığın süresi, ilk biyopside karaciğerde saptanan histolojik değişiklikler önemli göstergelerdir. Kişinin immun yanıtı, alkol alımı, birlikte bulunan B ve D hepatitleri, HIV, kronik C hepatitinde histolojik gidişi etkileyen diğer faktörlerdir. Kronik hepatit B'li hastalarda hepatosellüler karsinoma gelişme riskini takip etmek için yapılan serum alfa-fetoprotein ve periyodik abdominal ultrasonografi tetkikleri, kronik hepatit C'li hastalar içinde önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Viral infeksiyonların otoimmün hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir. Otoimmün karaciğer hastalıklarında özellikle HCV gibi hepatotrop viruslar muhtemel etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır⁽¹³⁾. HCV infeksiyonu ve otoimmün karaciğer hastalığı arasındaki ilişki daha ileri araştırmaları gerektirmektedir. Otoimmün hepatiti olan birçok erişkin ve çocukta hepatit C marker-lerinin olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalardaki hi-

pergammaglobulinemiden dolayı anti-HCV genellikle yalancı pozitif buluna-bilir. Başka bir olasılık HCV' nin otoimmün cevabı tetikleyebileceğidir. Bu nedenle anti-HCV test sonuçları otoimmün hepatitli hastalarda dikkatli yorumlanmalıdır⁽¹⁵⁾.

HCV infeksiyonunun spesifik karaciğer dışı manifestasyonları, serum hastalığına benzer sendrom, membranoproliferatif glomerulonefrit, krioglobulinemi ile birlikte vaskülit, artrit, agranülositoz ve aplastik anemi gibi kan diskrazileri ve porfiria kutanea tardadır^(15,23).

TANI

Akut HCV infeksiyonunda HCV antijenleri c33c ve c22'ye karşı antikorlar, c100 ve 5-1-1 antikorlarından daha önce oluşur. Bu markerler hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra ortalama 13. haftada genellikle 4-12 hafta içinde saptanabilir⁽¹⁵⁾. İkinci kuşak anti-HCV (ELİSA) testi daha duyarlı ve spesifik olmasına rağmen, ortalama olarak virusun alınmasından itibaren 4 ay ve ALT artışından itibaren 7-8 hafta içinde pozitifleşir. Akut hepatit C'de transaminazlarda artış ile anti-HCV pozitifleşmesi arasındaki bu HCV seronegatif döneme "pencere dönemi" denir^(11,24).

Günümüzde anti-HCV antikorunu tanı koyma ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. PCR ile HCV RNA'nın saptanması tanının erken konmasını sağlar ve diğer testlerden daha spesifik ve sensitiftir. Serumdan HCV RNA'nın tamamen kaybolması infeksiyonun düzelmesi ile paralellik gösterir⁽¹⁶⁾.

TEDAVİ

Akut hepatit C'de destek tedavisi yeterlidir. Kronik hepatit C tedavisinde ise esas hedef virusu elemine etmek ve siroza gidişi önlemektir. Acyclovir ve steroidler bu amaçla kullanılmış, ancak başarılı olmamıştır.

Günümüzde rekombinant interferon-alfa (İFN-alfa) kullanımı ümit vericidir. İFN-alfa tedavisinden sonra karaciğer enzimlerinin normale dönmesi erişkin hastaların yaklaşık %40-50'sinde görülür. Hastaların % 25'de tedaviye yetersiz yanıt alınırken geri kalan %25'inde ise tedaviye hiç yanıt alınmamaktadır. İnterferon tedavisine yanıt ALT seviyesi, HCV RNA ve karaciğer histolojisi ile değerlendirilir^(12,14). Tedaviye yanıt 12 ila 16. haftalarda belirgindir. Ne yazık ki tedaviye yanıt verenlerin %50-80'inde tedavinin kesilmesi ile relaps görülür⁽¹⁴⁾. Hepatit C tedavisinde DNA ve RNA viruslarına etki eden bir nükleotid analogu olan Ribavirinle çalışmalar sürdürülmektedir⁽¹⁶⁾.

HCV ile meydana gelen dekompanse kronik karaciğer hastalığı olanlarda interferon tedavisi önerilmemektedir. İFN-alfa'nın otoimmün kronik aktif hepatitin seyrini şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Bu yüzden tedaviden önce, kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri mutlaka elimine edilmeli ve HCV enfeksiyonunun tanısı diğer bilimsel testlerle doğrulanmalıdır⁽¹⁵⁾.

Ortotopik karaciğer transplantasyonu hepatit C ile ilişkili karaciğer hastalığında yapılmaktadır, fakat ortotopik karaciğer transplantasyonundan sonra yüksek oranda HCV nüksü görülmektedir. Çünkü HCV RNA'nın replikatif formu sadece karaciğerde değil, aynı zamanda periferik kan mononüklear hücrelerinde de bulunmaktadır, HCV taşıyan mononüklear hücreler transplante karaciğerde reenfeksiyon oluşumu için bir kaynak olarak hizmet etmektedir⁽¹⁵⁾.

KORUNMA

Bugün için hepatit C virusuna karşı spesifik immunglobulin veya aşı yoktur. Bu nedenle korunma, bulaşma kaynaklarına ve bulaşma yollarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır. Transfüzyon yoluyla bulaşmayı

önlemek için kan ve kan ürünlerinin anti-HCV testi ile taranması önemlidir. Kronik taşıyıcılardan onların süksüel partnerlerine HCV enfeksiyonunu yayılımını azaltmada kondom kullanımı faydalı olabilir⁽⁵⁾. Aşı geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kan bankalarında HCV taramalarının zorunlu hale gelmesi sonucunda HCV bulaşmaları ileri derecede önlenmiştir. Taramaların bu olumlu etkisine karşın bulaşma riski sıfır değildir. Yine, hemodiyaliz merkezleri gibi HCV bulaşma riski (kan, diyaliz işlemi ve özensiz çevre önlemleri) yüksek yerlerde özel önlemler alınmalıdır⁽¹¹⁾.

Geliş tarihi: 08.05.1997

Yayına kabul tarihi: 12.07.1997

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Mustafa SÜNBUİL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

55139 Kurupelit/SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Nageswaran A, Kinghorn G R. Sexually transmitted diseases in children: herpes simplex virus infection, cytomegalovirus infection, hepatitis B virus infection and molluscum contagiosum. *Genitourin Med* 1993; 69: 303-311.
2. Pastorek JG, Miller JM, Summers PR. The effect of hepatitis B antijenemia on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 486.
3. Martin P, Friedman LS. *Gastroenterol Clin North Am* Viral Hepatitis 1994; 23(3)
4. Leblebicioğlu H. Hepatit aşıları. *Kükem Dergisi*. 1991; 14(1): 9-15.
5. Petersen EE, Clemens R, Bock HL, et al. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection* 1992; 20(3): 128-131
6. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. Kılıçtırgay K (Ed).

- Viral Hepatit, Tayt ofset. Ankara. 1994; 91-101
7. Weinstock H S, Bolan G, Moran J S, et al. Routine hepatitis B vaccination in a clinic for sexually transmitted diseases. *Am J Public Health* 1995; 85 (6): 846-849
 8. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, et al. Hepatitis C, hepatitis B, and Immunodeficiency Virus Infections among non-intravenous drug- using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infec Dis.* 1994; 169: 990-995.
 9. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infec Dis.* 1993; 167: 66-71.
 10. Ferrari C, Penna A, Bertoletti A et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antijens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol.* 1990; 145: 3442.
 11. Yenen OŞ. Viral Hepatitler. (Ed.) Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M'dan. *İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri*, 1996; 641-700.
 12. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute viral hepatitis. In Mandell G.L, Bennett J.E, Dolin R. (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4th edition. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1136-1153.
 13. Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 1995; 22(Suppl. 1):65-67.
 14. Schutze GE, Landers S. Management of infants born to women with sexually transmitted diseases. *Am Fam Physician.* 1994; 15:1479-1486.
 15. A-Kader HH, Balistreri W. Hepatitis C virus: implication to pediatric practice. *J Pediatr Infec. Dis.* 1993; 12: 853-67.
 16. Şimşek H. Hepatit C. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 1996; 27(1): 41-45.
 17. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, et al. Hepatitis C virus infectin among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *JAMA.* 1993; 269(3): 392-394.
 18. Westh H, Worm AM, Jensen BL, et al. Hepatitis C virus antibodies in homosexual men and intravenous drug users in Denmark. *Infection.* 1993; 21(2): 115-116.
 19. Bresters D, Mauser-Bunschoten E P, Reesink H W, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet.* 1993; 342: 210-211.
 20. Caldwell SH. Risk factors for transmission of hepatitis C in patients with alcoholic liver diseases. *J Clin Gastroenterol.* 1993; 16(4):359-360.
 21. Pineda J A, Rivero A, Rey C, et al. Association between hepatitis C virus seroreactivity and HIV infection in non-intravenous drug abusing prostitutes. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis.* 1995; 14: 460-463.
 22. Laufs R. Hepatitis C: Increasing knowledge and unresolved questions. *Eur J Microbiol Infec Dis.* 1996; 15: 105-106.
 23. Hsia PC, Seeff LB. Non-A, non-B hepatitis: Impact of the emergence of the hepatitis C virus. *Adv Intern Med.* 1991; 37: 197-222.
 24. Kalaycı AG, Leblebicioğlu H, Gürses N. Hepatit C. *Klinik Bilimler.* 1995; 1(3): 67-71.