

## KRONİK VİRAL HEPATİT ETKENLERİ

Selim BADUR

Viral hepatitlerin, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de toplumu tehdit eden önemli sağlık sorunlarının başında geldiği bilinmektedir. Özellikle son yıllarda yeni tanı ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi bu hastalığın öneminin ve yaygınlığının daha iyi anlaşılmasını sağlamış; sonuçta "viral hepatit" konusu çok sayıda sağlık çalışmasının ilgi odağı haline gelmiştir. Çeşitli mikroorganizmaların viral hepatite yol açtıklarını biliyoruz; ancak 2000'li yıllara gelindiğinde başlıca hedefleri karaciğer olan ve "hepatotrop" viruslar olarak tanımlanan yedi etkenin gerçek "viral hepatit" virusları olarak ayrı bir grupta ele alınmaları gerekmektedir. Alfabenin harfleriyle isimlendirilen bu viruslar, sırasıyla: Hepatit A virusu (HAV), Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C virusu (HCV), Hepatit D virusu (HDV), Hepatit E virusu (HEV), Hepatit G virusu (HGV) ve kısaca TTV olarak tanımlanan "Transfusion Transmitted Virus"dur. Her ne kadar bu etkenlerin karaciğeri ana hedef organ olarak seçmeleri ortak özellikleri ise de; bulaş yolları, oluşturdukları infeksiyonların inkübasyon süreleri, replikasyon şemaları ya da vücutta kalış süreleri gibi bir dizi özellikleri açısından birbirlerinden farklılıklar gösterdikleri bilinmektedir. Ülkemizde de yaygın olarak bulunan bu etkenleri şu şekilde gruplandırmak mümkündür:

- a. HAV ve HEV: Özellikle oral, fekal yoldan bulaşan ve kronik infeksiyon eğilimi göstermeyen etkenler
- b. HBV, HCV ve HDV: Başlıca parenteral yoldan bulaşan ve kronik hepatite yol açan etkenler
- c. HGV ve TTV: Özellikle parenteral yoldan bulaştıkları saptanmış olan, ancak viral hepatite yol açtıkları kesin olarak kanıtlanmamış olan etkenler.

Bu yazıda, kronik hepatite yol açtıkları için ayrı bir grupta ele alınan HBV, HCV ve HDV'na değinilecektir.

**1. HBV:** Viral hepatit etkenleri arasında HBV'nun ayrı bir önemi vardır. Her şeyden önce bu virusun yeryüzünde çok yaygın olduğunu; biyolojik sıvılardaki yüksek virus konsantrasyonu nedeniyle kolay bulaştığını; neden olduğu infeksiyonun genelde asemptomatik seyrettiğini; ve virus ile temas eden bireylerin bir bölümünün taşıyıcı kaldıklarını biliyoruz. Etkeni yıllarla ifade edilen uzun süreler boyu (bazen yaşam boyu) vücutlarından atamayan bu tip olguların bir kısmında, zaman içinde karaciğer hastalıkları, siroz ve nihayet hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişme olasılığı ayrıca önem taşımaktadır. HBV insanda kanser ile ilişkisi belirlenen ilk viral etkenlerdendir; nitekim yapılan epidemiyolojik çalışmalar, karaciğer kanserinin HBV taşıyıcılığı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Örneğin Tayvan'da, altı yıllık bir süreçte 22,707 kişi izlenmiş; bunlardan HBV taşıyıcısı olanların ortalama % 40'ında ölüm nedeninin HSK olduğu; taşıyıcı olmayanlarda ise, aynı nedene bağlı ölüm oranının % 1'den az olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre taşıyıcı olan ve olmayan bireyler kıyaslandığında, söz konusu kansere yakalanma açısından 217/1 oranında relatif bir riskin bulunduğu hesaplanmıştır (2). Ülkemizde ise yapılan toplam yedi çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, HSK olgularının % 58,5'inde HBsAg pozitifliği saptandığı görülmektedir (7).

HBV'nun önemi sadece taşıyıcılarda zaman içinde ortaya çıkacak komplikasyonlar ile kısıtlı kalmamaktadır. Olayın bir diğer ürkütücü özelliği virusun neden olduğu infeksiyonların yaygınlığı konusunda ortaya çıkmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tüm dünyada iki milyardan fazla kişinin yaşamlarının bir döneminde HBV ile temas ettiklerini; bunlardan 300 milyondan fazlasının taşıyıcı kaldıklarını göstermektedir; ayrıca her yıl 50 milyon yeni HBV infeksiyonunun ortaya çıktığı ve bu virusa bağlı nedenlerle yıllık ölüm sayısının bir milyon dolayında olduğu kabul edilmektedir (9). Ülkemizde ise her üç bireyden birinin HBV ile temas etmiş olduğu ve beş milyon kadar taşıyıcı bulunduğu saptanmıştır (1). Bu denli fazla sayıdaki taşıyıcılar, bir yandan kendi sağlıkları açısından risk altında bulunurken, öte yandan çevrelerine virusu yayma yönünden de hastalığın odağı olma özelliğini taşımaktadırlar. HBV ile temas eden erişkin bireylerin ortalama % 10'u taşıyıcı kalırken, virusu hasta veya taşıyıcı annesinden alan yeni doğanlarda bu oran % 90'lara varmaktadır. HBV'nun klasik bulaşma yollarının başında: kontamine kan/kan ürünleri ile temas, hasta veya taşıyıcı ile kurulacak cinsel ilişki ve hasta ya da taşıyıcı anneden yenidoğana virusun geçişi gelmektedir. Ancak ülkemizde yapılan bir anket çalışmasında, belirtilen bu üç bulaş yolunu tanımlamayan B tipi akut viral hepatitlerin oranı % 44.4 olarak belirlenmiş ve bilinen kaynakların dışında, kısaca "yakın temas" şeklinde belirtilen yollardan da HBV'nun bulaştığı saptanmıştır (6). Sonuçta, ülkemizde HBV infeksiyonlarının yayılmasında, tüm diğer "orta endemik bölge" özelliği gösteren ülkelerde olduğu gibi, taşıyıcı anneden yenidoğana bulaş yolu ile "horizontal geçiş" olarak isimlendirilen ve etkeni içeren tüm biyolojik sıvılar ile yakın temas sonucuna bağlı bulaşmanın, en yaygın bulaşma yolları olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Yaygınlığı ve bulaştırıcılığı açısından önemli bir sağlık sorunu olan hepatit B infeksiyonları, ülkemizdeki kronik karaciğer hastalıkları ve HSK olgularının büyük bölümünden sorumludur. Nitekim 1998 yılına kadar yayınlanmış çalışmalarda ele alınan 4758 karaciğer hastası olgularının en büyük bölümünü kronik hepatit B oluşturmaktadır (3).

Her yıl kronik hepatitli HBeAg (+) olguların % 12'si, anti-HBe (+)'lerin ise % 15-20'sinde karaciğer sirozunun; bu olguların ise % 0.2-7.8'inde HSK'nın geliştiği belirlenmiştir. Öte yandan tedavisiz bırakılan HBV'ye bağlı karaciğer sirozlu bir hastanın beş yıllık sürvi şansı % 55 dolayındadır (13). Kronik HBV infeksiyonlu olgularda spontan iyileşme şansı ise son derece düşüktür (<% 1). Tüm bu veriler kronik hepatit B infeksiyonlarının önemini gösteren bulguları yansıtmaktadır.

**2. HCV:** HBV'na oranla, HCV'nun toplum genelinde çok yaygın olmadığı, buna karşılık bazı risk gruplarında hepatit C infeksiyonuna sık rastlandığı bilinmektedir. Örneğin ülkemizde gerçekleştirilen donör taramalarında anti-HCV pozitifliği % 0.3-1.4 oranlarında seyrederken, hemodiyaliz hastalarında saptanan seropozitiflik % 14.4-82.8 arasında değişmekte; benzer şekilde politransfüze ya da transplantasyon hastalarında, talasemililerde ve nihayet damar içi uyuşturucu kullananlarda anti-HCV varlığı % 30.1-57.1 gibi yüksek oranlarda saptanmaktadır (7). Bu durum HCV'nun, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de özellikle parenteral yoldan bulaştığını; HBV için söz konusu olan vertikal, horizontal ve cinsel ilişki sonucu gerçekleşecek bulaşın HCV için büyük önem taşımadığını göstermektedir. Ancak hepatit C infeksiyonunun kronikleşme eğilimi hepatit B'ye oranla daha yüksektir ve bu oranın % 80'lere ulaşabileceği ileri sürülmektedir (5). Nitekim İtalya'da yapılan bir çalışmada izlenen posttransfüzyonel hepatit C olgularının % 77'sinde kronikleşme görüldüğü ve uzun süre izlenen bu hasta grubunun % 32'sinde siroz geliştiği kaydedilmiştir (12). Japonya'da ise yaklaşık 10 yıl izlenen kronik hepatit C olgularının % 30'unda siroz, % 15'inde ise HSK geliştiği saptanmıştır (14). HCV, Japonya başta olmak üzere birçok ülkede kronik karaciğer hastalıkları ve HSK etiyolojisinde ilk sırayı alan etkenlerden

biridir; ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kronik hepatitler ve karaciğer sirozlarında anti-HCV oranı % 16-72 arasında değişmekte, HSK olgularında ise seropozitiflik oranı % 29'lara ulaşmaktadır (3,7). Günümüzde, kan bankalarında rutin tarama testlerinin gerçekleştirilmesinin yanısıra, kan ürünlerine uygulanan inaktivasyon işlemleri sonucu posttransfüzyonel hepatit C infeksiyonu riski en aza indirgenmiş durumdadır; ancak tarama testlerinde aranan anti-HCV antikorlarının bazı olgularda geç oluşması veya hiç oluşmaması; uygun bir anti-jen testinin bulunmaması; gerçek viral replikasyon göstergesi olan HCV-RNA araştırmasının kitelere uygulama güçlükleri, bu tip bulaş yolunun tamamen önlenmesini olanaksız kılmaktadır. Buna karşılık damar içi uyuşturucu alışkanlığı olanlarda söz konusu olan ortak enjektör kullanımı veya kaza sonucu sağlık personelinin kontamine araç-gereçle yaralanması gibi parenteral bulaş yolları önemlerini korumaktadır. Öte yandan HCV infeksiyonlarının ortalama % 20'sinde bulaş kaynağının belirlenemediği unutulmamalıdır (11).

HCV'na bağlı karaciğer hastalığı, genelde kronik hepatit, kompanse siroz, dekompanasyon ve HSK yönünde gelişme gösterir. Kronik hepatit C olguları üç farklı tablo şeklinde seyredebilir:

- a. Ortalama % 25 olguda sürekli normal ALT, hafif histopatolojik değişiklikler ve düşük düzeyde viral yük gözlenir; bu tip asemptomatik olgularda siroz gelişimi enderdir.
- b. Kronik hepatit C olgularının yaklaşık % 50'sinde düşük titrede viremi ve dalgalanma gösteren ALT düzeyleri söz konusudur. Karaciğer histopatolojisinde hafif veya orta derecede nekroinflamasyon söz konusu olup, fibrozis yoktur veya eser miktardadır. Genelde yorgunluk şikayeti olan bu tip hastalarda, infeksiyon zaman içinde ilerler ve siroz gelişimi yavaşır.
- c. Hastaların % 25'inde ise trombositopeni, yüksek ALT düzeyleri ile karakterize bir tablo söz konusudur; aşırı yorgunluk hissi tanımlayan bu tip olguların karaciğer biyopsilerinde orta veya ağır nekro-inflamasyon ve fibrozis görülür; sirozun hızla gelişimi söz konusudur. Özellikle bu gruptaki olguların yaklaşık yarısında 10 yıl içinde HSK ortaya çıkar (4).

Genel anlamda kronik C hepatitinin ilk 10-20 yılı sessiz ve yavaş seyrederken, spontan iyileşme oranı çok düşüktür. Sonuç olarak HCV'nun kronikleşme açısından önemli bir sorun oluşturduğunu belirtmek gerekir.

**3. HDV:** Detektif bir virus olan ve ancak HBV'nun bulunması durumunda hastalık yapabilen Delta virusu (HDV), hepatit B taşıyıcılarında süper-infeksiyonlara; ya da HBV ile birlikte alındığında koinfeksiyonlara neden olmaktadır. Ancak, karaciğer transplantasyonundan sonra latent HD infeksiyonuna rastlanması ve posttransplant dönemde, HBV olmaksızın da karaciğer ve serumda HDV infeksiyonu bulguları saptanması, Delta virusunun, ortamda HBV bulunmasa da replike olabileceğini, fakat hastalık yapabilmesi için B hepatiti varlığının gerektiği şekilde değerlendirilmektedir (8). Ülkemizde HBV taşıyıcılarında % 0.9-16.2 oranlarında; kronik karaciğer hastalarında % 9-51.7 oranlarında; HSK olgularında % 6-33.5 oranlarında; karaciğer sirozlarında ise % 23-74 oranlarında anti-HDV pozitiflikleri saptanmıştır (7). Özellikle kronik karaciğer hastalarındaki Delta pozitifliğinin Batı ve Orta Anadolu'da düşük, Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da belirgin olarak yüksek bulunduğu; en yüksek değerlerin ise Diyarbakır ve Van'da bildirildiği görülmektedir (3).

Kronik delta hepatiti, hepatotrop virüslere bağlı kronik viral hepatitlerin en seyrek görüleni, buna karşılık sonuçları açısından en ağır seyredenidir. Delta hepatitinin bulaş yolları, HBV'ununkilere benzer; parenteral yol en sık rastlanılan bulaş tipidir; buna karşılık cinsel ilişki sonucu, aile içi bulaş ve horizontal geçiş daha enderdir. Öte yandan delta hepatiti prevalansının son yıllarda tüm dünyada azalma eğilimi gösterdiği saptanmıştır; bu durum hepatit B'nin azalmasına, tek kullanımlık enjektör uygulamasının yaygınlaşmasına ve hij-

yen koşullarının düzelmesine bağlıdır (10).

Sonuç olarak hepatotrop virüslerden HBV, HCV ve HDV'leri, farklı oranlarda ve koşullarda kronik hepatitlere yol açabilmekte; bu tip gelişme gösteren olgularda ise ağır komplikasyonların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu durumda henüz enfekte olmamış bireylerin etkili bir aşı olan HB aşısı ile hem HB, hem de dolaylı olarak HD infeksiyonlarından korunmaları önem kazanmaktadır; buna karşılık hepatit C infeksiyonlarına karşı koruyucu bir aşı henüz geliştirilememiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Badur S: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu, "Kılıçturgay K (ed): *Viral hepatit 94*" kitabında s. 15, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, Nobel Kitabevi, İstanbul (1994).
- 2- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chen S: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan, *Lancet* 2:1129 (1981).
- 3- Değertekin H: Viral hepatitlerin ülkemizde epidemiyolojisi, *Klinik Gelişim* 12:940 (1999).
- 4- Dusheiko GM: The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice, *J Viral Hepatitis* 5 (Suppl 1):9 (1998).
- 5- Esteban JI, Gomez J, Martell M, Guardia J: Hepatitis C, "Willson RA (ed): *Viral Hepatitis: Diagnosis, Treatment, Prevention*" kitabında s. 147, Marcel Dekker Inc., New York (1997).
- 6- Mıstık R: Yetişkin akut hepatit B (AVHB)'de bulaş yolları, *Viral Hepatit Derg* 1:30 (1995).
- 7- Mıstık R, Balık İ: Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Bir meta analiz, "Kılıçturgay K (ed): *Viral hepatit 98*" kitabında s. 10, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, Deniz Ofset, İstanbul (1998).
- 8- Ottobrellia A, Marzona A, Smedile A, et al: Patterns of hepatitis delta virus reinfections and disease in liver transplantation, *Gastroenterology* 101:1649 (1991).
- 9- Rogers SA, Dienstag JL, Liagn TJ: Hepatitis B virus: clinical disease, prevention and therapy, "Willson RA (ed): *Viral Hepatitis: Diagnosis, Treatment, Prevention*" kitabında s. 119, Marcel Dekker Inc, New York (1997).
- 10- Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al: Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe, *Gastroenterology* 117:161 (1999).
- 11- Roudot-Thoraval F, Bastie A, Dhumeaux D: Epidémiologie des infections liées au virus de l'hépatite C: évolution récente, perspectives, *Hepato-Gastro* 6:101 (1999).
- 12- Tremoloda A, Casarin C, Alberti A, et al: Long-term follow up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis, *J Hepatol* 16:273 (1992).
- 13- Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG: Cost-effectiveness of interferon-alfa 2b treatment for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B, *Ann Intern Med* 122:664 (1995).
- 14- Yano M, Tashashi H, Inoue O, et al: Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan, *Gut* 34 (Suppl 2):S13 (1993).