

# Viral Hepatitler Sarı Alarm

*Doğa dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan çevre ve insan sağlığı sorunlarıyla birlikte, çeşitli yaygın organlarında "virüs savaşları"ndan söz edilmeye başlandı. Henüz birer bilim-kurgu öyküsü olan "yıldız savaşları" gerçekleşmeden, virüs savaşları olanca şiddetiyle girdi günlük hayatımıza. AIDS, grip, Ebola bunlardan yalnızca birkaçı; daha onlarca potansiyel virüs salgını tehdidi altında olduğumuz biliyoruz. Bazıları bir anda belirip ortalığı kırıp geçiriyor; bazıları sinsice ilerleyip, yavaş yavaş öldürüyor insanları; bazılarının ise ne yapacağı hiç belli olmuyor. Kısacası, insan sağlığı ciddi tehdit altında. Endişe duymamak mümkün değil! Bazı virüslerin yol açtığı bulaşıcı bir hastalık olan viral hepatite gelince, onunla yüzyıldan fazla bir süredir birlikte yaşıyoruz. Ancak bu, onu inceden inceye tanıdığımız anlamına gelmiyor; çünkü etken olan virüslerin sayısı giderek artıyor; hem yeni virüsler katılıyor hem de eski virüs tipleri hızla çoğalıyor. Herşeye rağmen bugün, kendimizi bu virüslere karşı koruyabilecek bilgi ve araçlara kısmen sahibiz. Yeter ki bunları kullanabilelim!*

**B**ÜTÜN DÜNYADA oldukça yaygın bir salgın hastalık grubu olan viral hepatitler, çoğumuzun "sarılık" olarak bildiği hastalıktan başka bir şey değil aslında. Hani şu karaciğeri bozan, insanı elden ayaktan kesip hal-siz bırakan, her yanını sarıya boyayan, yağlı yiyecekleri ve alkollü içecekleri yasak ettiren, uzun süre yatağa yatıp dinlenmeyi ve iyi beslenmeyi gerektiren "sarılık" işte! Oysa, durum tam olarak böyle değil; çünkü "sarılık" demek "viral hepatit" demek değil. Sarılık, viral hepatitlerin yalnızca bir bulgusu; çıplak gözle görülebilen, ancak her zaman ortaya çıkmayan tek nesnel bulgusu. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre sarılık, 100 viral hepatitli hastanın ancak 10 kadarında görülüyor; geriye kalan 90 hasta bu hastalığı sarılıksız geçiriyor.

Peki, nedir viral hepatit? Viral hepatiti tanımlamak için fazla derinlere dalmak, ayrıntılara girmek gerekmiyor; çünkü bu hastalık en kısa ve açık biçimde adıyla tanımlanabiliyor. Viral hepatit, çoğunlukla Latince kökenli tanımlayıcı sözcükler kullanan tıp dilinde, virüslerin yol açtığı karaciğer iltihabı anlamına geliyor. Gerçekten de bu hastalıkta vücuda kan ya da ağız yoluyla giren virüs, karaciğere yerleşip çoğalarak karaciğer hücreleri-

nin (hepatosit) bozulmasına, hatta ölümüne neden oluyor. Sonuçta, karaciğer dokusunun büyük bir bölümünde tahribat yaparak bu organın, vücut için yaşamsal önemi olan işlevlerini bozabiliyor. İşte tedavide de gözetilen başlıca nokta bu, yani karaciğeri işlev bozukluğuna varmadan kurtarabilmek.

Viral hepatitlerle yüzyıldır tanıştıyorsak da, onu karışımıza çıktığı her yerde daha ilk bakışta tanıyamıyoruz; çünkü hastalar çoğunlukla son derece genel, birçok başka hastalığı da düşündürebilecek yakınmalar ve muayene bulgularıyla çıkabiliyor karşımıza. Hastaları doktora gitmeye zorlayan en sık yakınma aşırı halsizlik ya da çabuk yorulma. Buna bazen belirsiz eklem ve kas ağrıları, karın ağrısı veya hazımsızlık da eşlik edebiliyor. Yukarıda değindiğimiz gibi sık olmamak üzere, sarılık da görülebiliyor; ancak sarılık her zaman aynı şekilde çıkmıyor karşımıza; bazen yalnızca göz akları (sklera) hafifçe sararıyor, bazen de bütün vücut sararmış olabiliyor. Bu yakınmalarla gelen bir hastayı muayene eden doktor karaciğeri büyük, hassas ya da ağrılı bulduğunda, öncelikle viral hepatiti düşünüyor ama, bundan emin olabilmesi için birçok laboratuvar incelemesinin yapılması gerekiyor. İkkin, başta karaciğerin olmak üzere çeşitli organla-

rın durumunu gösteren kan ve idrar testleri yapılıyor. Ardından, virüsün kanda ortaya çıkan göstergelerine (seroloji) bakılıyor. Gerekirse ultrasonografik incelemelere ve karaciğer biyopsisine başvuruluyor. İşte kesin tanı, bütün bu işlemler yapıldıktan sonra konabiliyor. Bundan sonra da karaciğer iltihabının tipine ve evresine göre olduğu kadar, neden olan virüsün tipine göre de tedavi seçenekleri değerlendiriliyor.

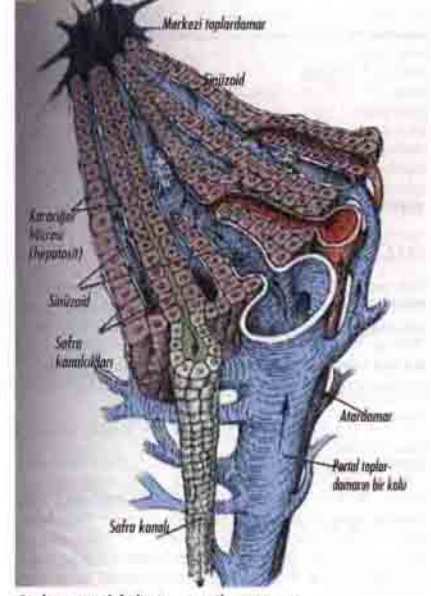
Viral hepatitleri etkeni olan virüslerle birlikte biraz daha ayrıntılı biçimde irdelemeden önce, dilerseviz, sarılığın ne olduğuna ve ne gibi durumlarda ortaya çıktığına kısaca değinelim. Bu, konumuz açısından da oldukça önemli; çünkü, vurgulamaya çalıştığımız gibi sarılık, neredeyse bütün dünyada halen salgın durumunda olan viral hepatitlerin, hastaların az bir kısmında ortaya çıkan ve çıplak gözle görülebilen tek bulgusu. Bu, biraz nükteli bir deyişle, görünmeyen bir salgınla karşı karşıya olduğumuz anlamına da geliyor.

Sarılık, vücutta normal olarak az miktarda bulunan bir safra boyasının, yani *bilirubin*'in kandaki yoğunluğunun aşırı derecede artmasına bağlı olarak dokuların sarı renk almasıdır. Bilirubinün büyük bir kısmı, bir alyuvar (eritosit) maddesi olan "hemoglobin" in "hem" adlı parçasından kanda üretilirken, geri kalanı karaciğerde bulunan kan proteinlerinden yapılır. Kanda üretilen kısım da karaciğere girdikten sonra, burada çeşitli işlemlerden geçer ve yapısı değişir. Daha sonra bir kısmı safraya verilip bağırsak bakterileri tarafından bir kez daha işlendikten sonra dışkı ile atılırken, bir kısmı yeniden kan dolaşımına döner ve böbreklerden süzülerek idrarla atılır. Kabaca çizmeye çalıştığımız bu düzeneğin dengesi bozulduğunda, bilirubinün kandaki miktarı artar ve dokular sararmaya başlar. Bu dengenin bozulmasına neden olan faktörler çok çeşitlidir. Örneğin, bilirubin üretimini karaciğerin normalde karşılayamayacağı kadar çok artması (alyuvarların hızlı yıkımı), kandan gelen bilirubinün karaciğerdeki bir aksama nedeniyle işlenememesi (hepatit, kanser) ya da işlenen bilirubinün safra kanalına veya kanalında akmasını engelleyen bir tıkaç (safra taşı, safra kanalı ya da pankreas tümörü) olduğunda sarılık görülebilir. İşte viral hepatitlerde de karaciğer hücreleri bozulduğundan, normal işlevler aksar ve kandaki bilirubin düzeyi belli bir eşiği aştığında, önce göz aklarından başlayarak tüm vücuda yayılan sararma, yani sarılık ortaya çıkar.

Karaciğerin bu duruma gelmesine neden olan başka mikroorganizmalar, yani

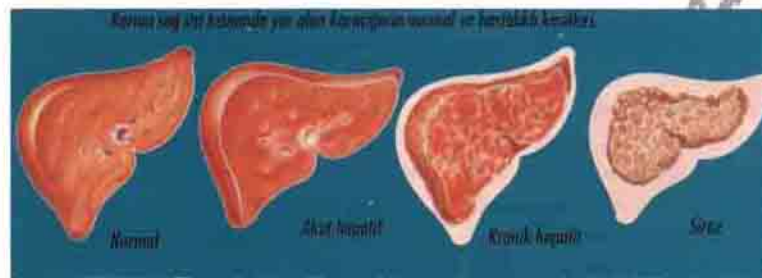
mikroskopla görülebilen çok küçük canlılar da vardır; ama bazı virüsler bu mikroorganizmalar içinde özel bir öneme sahiptir. *Hepatit virüsleri* denen bu virüsler, yalnızca karaciğerde hastalık oluştururlar. Bir başka deyişle, hepatit virüsleri üreyebilmek ve varlıklarını sürdürebilmek için özgül olarak karaciğere ihtiyaç duyarlar. Artık viral hepatitleri irdelemeye başladığımız bu paragrafta vurgulanması gereken önemli bir konuda, birden çok virüsle karşı karşıya olduğumuz. Bugüne dek doğrudan hepatit yapan, yani viral hepatit etkeni olan 5 tane virüs tanımlanmıştır. Bunlara sırasıyla A, B, C, D, ve E tipi hepatit virüsleri adı verilir ve yol açtıkları hepatit tipleri de yine bu virüslerin adıyla anılır. Bununla birlikte, A, B, C, D ve E tipi hepatit virüsleri, yalnızca şimdilik bilinenler; bir de var olduğu düşünülen, fakat henüz kesin olarak gösterilememiş virüslerden (en azından bir tane) bahsediliyor son günlerde. Yakında, F tipi hepatit virüsü de dahil olabilir bu listeye.

Bu 5 tip virüsün neden olduğu karaciğer hücresi hasarı birbirinden farklı olmakla birlikte, ortak özellikleri iltihabi bir zarar oluşturmaları ve ortaya çıkardıkları klinik tabloların hepsinde bir akut hastalık döneminin (ani başlangıçlı ve belirgin işaretler veren hastalık tablosu) olmasıdır. Ayrıldıkları çizgi ise buradan itibaren başlar; bazıları (A ve E) yalnızca akut hastalık oluşturup kendiliğinden iyileşirken, diğerleri (B, C, D) kronikleşir, yani sürekli hale gelir. Toplum sağlığı açısından büyük tehlike oluşturanlar, işte bu son üç tipin neden olduğu kronik hepatitler, yani B, C ve D hepatitleridir. A ve E hepatitleri önemsiz bir sağlık sorunu olmamakla birlikte, sonuçları B, C ve D gibi ölümcül değildir. Oysa, kronikleşmiş B, C ve D hepatitleri, tedavi edilemediklerinde, *siroz* ve *karaciğer kanseri*'ne yol açabilir. HBV (Hepatit B Virüsü) kanserle ilişkisi belirlenen ilk virüsler arasında yer alırken, HCV (Hepatit C Virüsü) için henüz yüzde yüz kesinlikte bir iddiada bulunulamamaktadır. Dahası, HBV nedeniyle karaciğer kanseri olmak için, mutlaka hastalığın belirgin bir klinik döneminde olmak gerekmez; kronik HBV taşıyıcısı olmak, yani be-



Bir karaciğer lobülünün şematik görüntüsü.

lirgin bir hastalık tablosu olmamasına karşın vücutta bu virüsü taşımak bile kanser olmaya yetebilir. Aslında, "kronik taşıyıcılık" ve "kronik hastalık" kavramları bugün en tartışmalı konulardan biri. Bazı araştırmacılar "Kronik taşıyıcılık yoktur, yalnızca kronik hastalık vardır" derken, diğerleri taşıyıcıları hasta olarak görmeyip, yalnızca bulaştırıcı faktör olarak değerlendirmektedir; kuşkusuz bunların hastalanmayacağına ilişkin en ufak bir garanti de yok. HCV için durum biraz daha farklı. HCV'nin kanserle ilişkisi HBV kadar kesin değilse de bugün, birçok karaciğer kanserli hastada HCV'nin varlığına ilişkin kanıt bulunabiliyor. Örneğin, ülkemizde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, karaciğer kanserli hastaların yüzde 12-13'ünde virüsle mücadele etmek için bağışıklık sistemi tarafından yapılan anti-HCV antikoruna saptanmıştır. Herhangi bir şikâyeti bulunmayan kişide bile HCV'nin kanıtına (anti-HCV antikoruna ve HCV-RNA) rastlandığında, bu kişi hasta olarak ele alınır ve tedavi programına sokulur. D hepatitine gelince, HDV (Hepatit D Virüsü) ve oluşturduğu karaciğer iltihabı hakkında bilinenler henüz çok yeni ve diğerlerinde olduğu kadar ayrılmış durumda değildir. Bu nedenle, bu yazıda D hepatitinden ayrıntılı olarak söz etmeyip, yalnızca HBV taşıyanlarda hastalık oluşturdu-



ğunu söylemekle yetineceğiz. İşte bu kadar dallı budaklı bir konu olan viral hepatitler, şu bizim bildik sarılık olmasına karşın, araştırmacıları yüzyıllar nefes nefese peşinde koşturuyor. Daha da çok koşturacağına benzer; çünkü her yeni bulunan, önceki vargıları her zaman değiştirmese de, bir bilinmeyeni daha getiriyor beraberinde!



nihayet viral hepatit adını almaya doğru ilk adımını atmış oldu. Bundan sonra araştırmalar viroloji alanında yoğunlaştı ve birbiri ardına yeni bilgiler edinildi, virüslerin bütünü ya da bazı parçaları gösterilebildi, tedavi seçenekleri incelendi, tanı kriterleri biraz daha geliştirildi.

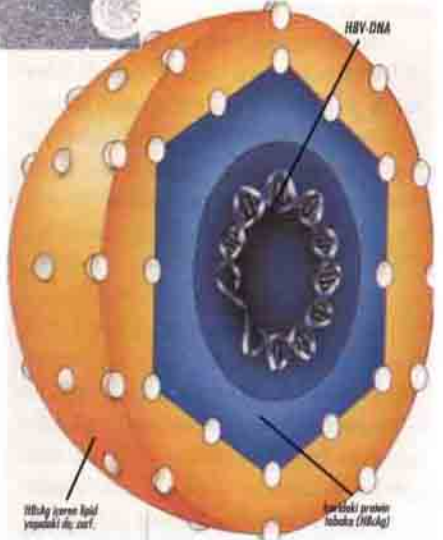
Böylece 1974'e gelindiğinde, HAV'ın (Hepatit A Virüsü) neden olduğu A hepatiti ile HBV'nin neden olduğu B hepatiti hakkında, etkenleriyle birlikte oldukça ayrıntılı bilgi sahibi olunmuştu. Ancak, aynı yıl bunların dışında kalan bir viral hepatit daha tanımlandı. Bu tip, ne A hepatitine ne de B hepatitine benziyordu. Karaciğer biyopsi örneklerinde yapılan incelemeler sonucu, doku hasarının da ne HAV'inkine ne de HBV'ninkine benzediği görüldü. Böylece, sorumlu virüs tanımlanamadığından, yeni bulunan hepatit tipi, bilimsel yayınlardaki yerini, "ne A ne B" anlamında NANB (Non-A, Non-B) hepatiti şeklinde aldı. Bu arada, "C hepatiti" adı önerildiyse de, birden fazla etkenin bu tabloya yol açabileceği düşünülerek, genel bir uzlaşmaya varılmadı.

## Sarılık Nasıl Viral Hepatit Oldu?

Viral hepatitin ilk bilimsel tanımı, 1865'te Alman patoloji uzmanı Rudolf Virchow tarafından yapılmış ve iltihabi sarılık anlamında *kataral iktet* şeklinde adlandırılmış. Bu addan anlaşılacağı gibi, 19. yüzyılın ikinci yarısına gelindiğinde, hastalık henüz esas olarak sarılık şeklinde biliniyordu. Çok küçük canlıların (mikroorganizmaların) yol açtığı bir karaciğer iltihabı olduğuna ilişkin veriler vardı; ancak hiçbir şey tam olarak aydınlatılamamıştı.

Sarılığa ilişkin ilk gözlemleri, birkaç bin yıl önce yapan Çinliler ve ilk kayıtları tutan Babil Talmudları'yla Hipokrat'tan sonra epey yol katedilmiş, ancak sarılık bir bilmece olmayı sürdürmüştü. 8. yüzyılın ortalarında Papa Zacharias'ın Mainz Başpiskoposu'na yazdığı bir mektupta, sarılığın bulaşıcı bir hastalık olduğu yolunda ifadeler var; Papa, bu mektupta sarılık salgınından söz ederek, hastaların sağlıklı insanlardan ayrılması gerektiği üzerinde durmuş. 17., 18. ve 19. yüzyıllar boyunca da çeşitli toplulukları etkileyen sarılık salgınlarından sık sık söz edilmiş; hastalığın toplu halde yaşayan gruplar içinde daha sık görüldüğü, özellikle askerî birlikler içinde geniş çapta salgınlara yol açtığına değinilmiş.

Bilim adamları, 1865'te Virchow tarafından yapılan tanımdan sonra 1900'lü yıllara kadar salgınların hangi koşullarda ortaya çıktığını, nasıl bir hastalıkla karşı karşıya bulunulduğunu ve bulaşma yollarını araştırmış, ancak etkeni göstermeyi başaramamıştı. Bu dönemde, hastalığın kirli yiyecek ve içeceklerle ağız yolundan bulaşabileceği gibi, kirli sıyrılgalarla kan yolundan da bulaşabileceği anlaşıldı. 1908'de, bulaşıcı sarılığa bakterilerden daha küçük mikroorganizmaların yol açtığına dikkat çekilerek, bunun bir virüs olduğu ileri sürüldü. Böylece, yıllardır sarılık olarak adlandırılan bu hastalık,



ler derinleştirildi ve 1989 yılında kan yoluyla bulaşan virüs gösterilerek, HCV (Hepatit C Virüsü) adı verildi. Ağızdan bulaşan etken ise, 1990'da tanımlanarak HEV (Hepatit E Virüsü) adını aldı.

Artık virüsler tanımlanmış, hastalıkların oluşumu ve doğal seyirleri büyük ölçüde aydınlatılmış, tedavi yolları araştırılmaya başlanmıştı. Viral hepatit, bulaşıcı bir hastalık olduğuna göre, etkene karşı geliştirilebilecek aşılarda korunmak da mümkün olabiliyordu. 1981'de plazmadan elde edilen HBV aşısı, 1986'da ise rekombinant HBV aşısı bulundu. Aynı yıl HAV'a karşı da aşı geliştirildi. Bu alanda son beş yıl içinde daha büyük aşamalar kaydedildi. HBV'nin 2 ayrı alt tipinin ("vahşi virüs" ve *Hepatit B Virüsünün (HBV) elektron mikroskopundaki görüntüsü (solda), şematik yapısı (alita).*

NANB hepatitinin araştırılarak tartışıldığı sıralarda, HBV ve B hepatiti hakkında da bir hayli veri toplanmış ve tedavi çalışmaları hız kazanmıştı. Özellikle kronikleşmiş B hepatitinde birçok ilaç denendi ve sonunda bir bağışıklık sistemi düzenleyicisi olup virüslere karşı etki de gösteren *alfa-interferon* la ilk olumlu sonuçlara ulaşıldı. Ancak araştırmacılar, bu gelişmenin keyfini pek uzun yaşayamadılar, çünkü bu kez de, 1977 yılında, dördüncü bir tip hepatitin varlığı anlaşıldı ve NANB'den farklı bir virüs bulundu. Bu virüsün en ilginç yanı, yalnızca HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) taşıyan hastaların karaciğerinde yerleşerek hastalık oluşturmasıydı. Buna da HDV (hepatit D virüsü) ya da "Delta ajanı" adı verildi. Ancak, NANB hepatiti sorunu henüz çözülememiş ve etken tanımlanamamıştı. Yapılan araştırmalarda, NANB hepatitine birden fazla virüsün yol açtığına ilişkin çeşitli kanıtlar bulundu. En önemli kanıt, bulaşma yoluna göre hastalığın özelliklerinin değişmesiydi. Örneğin, ağızdan bulaşıyorsa genellikle daha hafif seyrediyor ve kronikleşmiyor, kan yoluyla bulaşıyorsa bunun tam tersi oluyordu. Bu kanıt üzerine inceleme-

"mutant virüs") olduğu, bunların yol açtığı hastalık tablolarının, virolojik göstergeler ile klinik seyir ve tedaviye verdikleri cevaplar açısından farklı oldukları gözlemlendi. Her iki tipe karşı alfa-interferonla tedavi şemaları geliştirilerek daha iyi sonuç alınması sağlandı; hangi hastaların tedaviden yararlanma şansı olduğuna ilişkin kriterler bulundu. HCV enfeksiyonunun doğal seyri konusunda daha ayrıntılı bilgiler edinildi ve alfa-interferonun bu hepatit tipinde de etkili olabileceği yolunda olumlu veriler edinildi. HCV'nin genotipleri saptandı ve tedaviye cevap oranının bu genotiplere göre değişebileceği görüldü.

Cevapsız kalan sorular teknolojiyi zorladı, teknolojik buluşlar da tanı, tedavi ve korunma yollarının gelişmesini sağladı. En önemli teknolojik buluş PCR (Polymerase

Chain Reaction) sistemi oldu. PCR, virüslerin genetik materyallerinin (RNA, DNA) saptanabilmesini olanaklı kıldı. İlaç endüstrisinde rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle, ilaç ve aşılar kolayca üretilebilir duruma geldi. Böylece, 1800'lü yıllarda başlayıp, günümüze dek gelen bilimsel ve teknolojik çalışmalar sonucunda, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan viral hepatite, birbirinden farklı 5 virüsün neden olduğu; hepsinin temelde karaciğer hücresine zarar vermesine rağmen, oluşturdukları doku hasarının birbirinden farklı olabileceği; bir kısmının akut bir başlangıçtan sonra kronikleşerek siroz ve karaciğer kanserine yol açtığı (B, C, D), bir kısmının ise akut dönemden sonra kendiliğinden iyileşerek kronikleşmediği (A, E) anlaşıldı. HAV'a karşı korunma, HBV'ne karşı korunma ve tedavi, HCV'ne karşı ise yalnızca tedavi yolları geliştirilebildi.

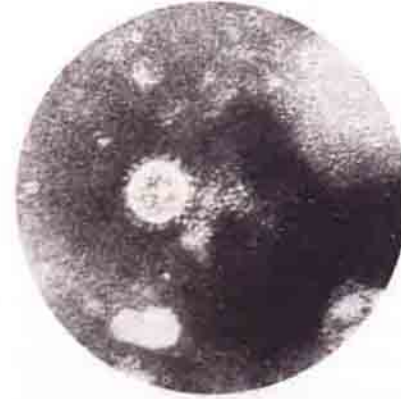
## Geniş Çaplı Bir Salgın

Bu noktada akıllara, her şey bu kadar yolunda gittiğine göre mesele nedir, şeklindeki bir soru gelebilir. Bu soruyu cevaplama- dan önce, son yıllarda viral hepatit alanında yapılan epidemiyolojik çalışmaların (bir hastalığın belirli bir topluluk içindeki dağılım özelliklerinin incelenmesi) bazı sonuçlarına bakmakta yarar olduğu inancındayız; çünkü halen milyonlarca insan bu hastalığa neden olan etkenlerle birarada yaşıyor.

Sağlık koşulları kötü olan ülkelerde oldukça sık rastlanan A hepatiti, daha çok çocuklar arasında salgınlara yol açar. Gelişmiş ülkelerde ise koruyucu sağlık hizmetlerine bağlı olarak, hastalık daha sınırlı salgınlar halinde ve sıklıkla ileri yaş gruplarında görülür. Bu önemli bir noktadır; çünkü hastalığın şiddeti yaşla doğru orantılıdır. Çocuklar, başka bir sağlık sorunu yoksa, A hepatitini daha hafif geçirir ve genellikle sarılık görülmez. Bütün akut A hepatitlerinin yalnızca binde 1'inde ciddi ve hızlı bir karaciğer yıkımı (fulminant hepatit) gelişir; bunların da yarısı ölümle sonuçlanır. Ülkemizdeki hasta sıklığı ve yaş grubu yoğunluğu tam olarak bilinmemekle birlikte, her yüz kişiden 95 kadarının HAV'la karşılaşmış olduğu tahmin edilmektedir. En büyük tehlike, HAV'ın bu hastaların dışkılarında bulunmasıdır; çünkü virüs, genellikle dışkıyla bulaştığı su ve yiyeceklerle veya yakın temas yoluyla geçer; kan yolundan bulaşma hesabı katılmayacak kadar nadirdir.

Hepatit B etkeni olan HBV ile tüm dünyada iki milyardan fazla kişinin karşılaş-

tığı ve halen, yüz hastadan 95'i geliştirmekte olan ülkelerde olmak üzere, 300-350 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Dahası, her yıl ortalama 50 milyon B hepatitli yeni hasta saptanmaktadır. HBV'nin, insanda kanser ile ilişkisi belirlenen ilk virüslerden olduğunu yukarıda belirtmiştik. Epidemiyolojik çalışmalar, karaciğer kanserinin çoğunlukla HBV taşıyıcılığıyla ilgili olduğunu göstermiştir. Konunun öneminin anlaşılabilmesi için, "çağımızın vebası" şeklinde nitelenen AIDS'le bir karşılaştırma yapmanın yararlı olacağını düşünüyoruz; çünkü aşağıdaki karşılaştırma ışığında viral hepatitlerin "çağımızın vebası" şeklindeki nitelemeyi, en azından şimdilik, AIDS'ten daha fazla hakettiğinin anlaşılabilirliğini umuyoruz.:



Hepatit C Virüsü'nün (HCV) elektron mikroskopundaki görüntüsü.

- Dünyada bir günde HBV enfeksiyonu nedeniyle ölenlerin sayısı, AIDS nedeniyle ölenlerin sayısından fazladır.

-Dünya nüfusunun yarısına yakını (2 milyar) HBV ile enfekte iken, AIDS etkeni olan HIV (Human Immunodeficiency Virus) taşıyıcı sayısı 10-12 milyondur.

-HBV, HIV'den 100 kat daha bulaşıcıdır; çünkü bir damla kandaki HBV sayısı HIV sayısından 100 kat daha fazladır.

-Kirliliğinden sonra enfeksiyon riski AIDS'de binde 5, B hepatitinde ise binde 70-300'dür.

-Ülkemizde her 100 kişiden 5'i (3 milyon) HBV taşıyıcısı olup, en az 3 kişiden 1'i HBV ile karşılaşmıştır. Buna karşılık, saptanan HIV'li hasta sayısı 400'dür.

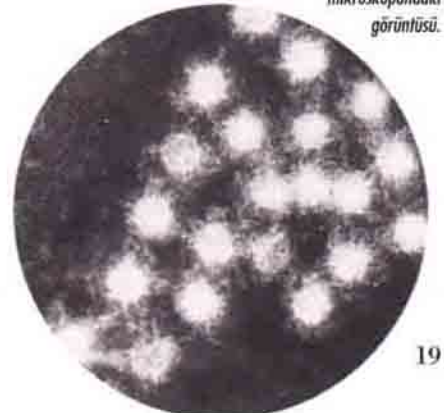
İşte bu nedenlerle, tüm dünyayı ayağa kaldıran AIDS kadar B hepatitinin de bilinmesi ve önemsenmesi gerekir. B hepatiti, toplam tedavi giderleri ve işgücü kaybı nedeniyle, önemli bir ekonomik kayba yol açar.

C hepatitinin de tüm dünyada bir hayli yaygın olduğu düşünülüyor. Ancak,

HCV'nin henüz çok yeni tanınıyor olması nedeniyle, B hepatitinde olduğu kadar kesin verilere sahip değiliz. Epidemiyolojik çalışmalardan alınan sonuçlara göre, C hepatitine dünyada en sık tropikal bölgelerde rastlanmaktadır. Bu bölgelerde yaşayan her 100 kişiden 6'sında HCV'nin bulunduğu bilinmektedir. Bunu yüzde 3 sıklıkla Batı Akdeniz ülkeleri (başta İtalya'nın güney bölgeleri), yüzde 0,1-2 sıklıkla Doğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkeleri izler. Dünya üzerinde ise yaklaşık 300 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde henüz güvenilir veriler yok. Ancak, anti-HCV antikorunun henüz hastalık belirtisi bulunmayan her 100 kişiden 1'inde bulunduğu tahmin ediliyor. Bu tahmine göre, Türkiye'de 600 bin C hepatitli hasta olmalı. Bu oranın, hemodiyaliz hastaları ve sık kan verilen bazı kan hastalarında daha yüksek olduğu tahmin ediliyor. Akut C hepatitinin kronikleşme riski, akut B hepatitinkinden daha fazladır. Kronikleşen her 100 kişinin 20-30'unda 20 yıl içinde siroz gelişir. Sirozlu hastaların bir kısmında 10 yıl içinde karaciğer kanseri geliştiği de gözlenmiştir.

Yalnızca HBV taşıyan kişileri etkileyen HDV de şiddetli karaciğer hastalığı yapan önemli bir virüstür. HDV tek başına hastalık yapmadığı için, doku üzerindeki etkisinin HBV'den ayırılması güçtür. Ancak, gerek akut gerek kronik HDV enfeksiyonunda, klinik tablonun tek başına B hepatitinkinden daha şiddetli seyrettiği kabul edilir. Bunun yanı sıra, karaciğer kanseri gelişme oranı azımsanamayacak kadar fazladır. Dünyada yaklaşık 300 milyon HBV taşıyıcısının en az 15 milyonunda HDV enfeksiyonu olduğu sanılmaktadır. Türkiye'de de D hepatitinin sık olduğu tahmin ediliyor, ancak kesin rakamlar vermek yine mümkün değil. 1992 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre, Türkiye'de de Akdeniz ülkelerindeki dağılım izlenmektedir. Bu ülkelerde HDV, HBV taşıyıcılarının yüzde 20'sinde, akut hepatitli hastaların yüzde 7-10'unda, kronik karaciğer hastalarının ise yüzde 30-40'ında bulunmaktadır. HDV enfeksiyonunun, ka-

Hepatit E Virüsü'nün (HEV) elektron mikroskopundaki görüntüsü.





İlk önce göz akının sararmasıyla başlayan sarılık, zamanla bütün vücutta yayılır.

raciğer hastalığını ağırlaştırdığı, kronikleşmeyi artırdığı gözönüne alınırsa, hepatit B ve HBV taşıyıcılık oranının yüksek olduğu ülkemizde, HDV'nin önemi kendiliğinden ortaya çıkar.

HEV de tıpkı HAV gibi, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı veya yaygın salgınlar yapar. Sağlık koşulları yetersiz olan bu ülkelerde, HEV'in en önemli bulaşma yolu hastanın dışkısının karıştığı kirli sulardır. E

hepatiti kronikleşmeyen, genellikle kendi kendini sınırlayarak iyileşen bir hastalık olmasına rağmen, gebelerde çok daha ağır seyrederek yüzde 20'sinde ölüme yol açabilir. Yapılan az sayıdaki çalışma sonuçlarına göre, ülkemizde HEV, her 100 kişiden 6'sında görülmektedir.

## Korunma ve Tedavi

Niyetimiz rakamlara boğmak değil sizi! Ancak, bu rakamlar dünyada milyonlarca insanın viral hepatit etkenleri ile birarada yaşadığını göstermesi bakımından önemli. Türkiye'de en azından 5-6 milyon kişinin bu virüslerle karşılaşmış olduğu düşünülebilir. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde, nüfusun büyük çoğunluğunun yaşamını tehdit eden bir tehlikeyle karşı karşıya olunduğu açık. Tedavi giderleri ve işgücü kaybı gözönüne alındığında, ülke ekonomisinin karşılaşabileceği darbenin ağırlığı da ortaya çıkar. O halde, ilk akla gelen soru, viral hepatitlere karşı mücadele planının

nasıl belirlenebileceği olabilir. Cevabı, *tedavi ve korunma* olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz.

Hangi tip olursa olsun, akut viral hepatitlerin özel bir tedavisi henüz yok. Birçok antiviral (virüslere karşı) ilaç denenmiş ama, hiçbiri tam başarılı bulunamamıştır. Bununla birlikte, akut hastalığın tedavisi mümkün olsa bile, sağlıklı kişilere bulaşma zinciri muhtemelen kırlamayacaktır. Çünkü bu hastalık büyük ölçüde, virüs yoğunluğunun en yüksek olduğu ve hiçbir işaret vermediği başlangıç döneminde bulaşır. B, C ve D gibi kronikleşme özelliği olan hepatit tiplerinin, kronik dönemde de bulaşıcı olduğu biliniyor. Ayrıca, HBV taşıyıcılarının da her yıl topluma 10.000 kadar yeni taşıyıcı kattığı tahmin ediliyor. Ülkemizde akut B hepatiti geçirenlerin ne kadarının taşıyıcı olduğu bilinmemekle birlikte, 100 akut olgunun 10 kadarının kronikleştiği düşünülmektedir. Akut C hepatitinde ise, kronikleşme oranı ortalama yüzde 50 civarındadır. Kronik B, C ve D hepatitlerinde

# Kronik Viral Hepatit B ve C

Dr. Bülent Sivri  
H.Ü.T.F., Gastroenteroloji

Karaciğerin hücre ölümü ve iltihabı ile seyreden ve virüslerle oluşan hastalıkları akut viral hepatit, kronik viral hepatit ve siroz şeklinde karşımıza çıkar. Karaciğerin, hiç düzelmeye olmaksızın 6 aydan daha uzun süren, yaygın ve ilerleyici iltihabına "kronik hepatit" denir. Burada B ve C tipi hepatit virüslerinin yol açtığı kronik hepatitler kısaca tartışılacaktır.

Hepadnavirüs grubu içinde yer alan HBV, bilinen en küçük DNA virüsüdür. Viral genom 3200 bazdan oluşmakta ve viral DNA'nın büyük bir kısmı çift iplikli, geri kalan kısmı ise tek iplikli yapı içermektedir. Virüsün yapısı, antijenleri, nükleik asidi ve çoğalması çok ayrıntılı olarak incelenmiştir. HBV'nin çeşitli hücrelere tutunduğu gösterilmesine rağmen, çoğalmanın hepatositlerde (karaciğer hücresi) olması, HBV'nin bir hepatotropik (karaciğere yönelen) virüs olduğunu kanıtlamaktadır. Çünkü hastalarda meydana gelen patoloji (hastalık) karaciğer sınırları içinde kalır. HBV sitopatik (dokuda hasar yapan) bir virüs değildir. HBV taşıyıcılığının karaciğer dokusu hiç zedelenmeden uzun yıllar devam etmesi, HBV'nin insan için sitopatik bir virüs olmadığını göstermektedir. Bu fikri destekleyen önemli bir bulgu, hücresel bağışıklık cevabı bozuk olan hastalarda enfeksiyonun ağır seyretmemesidir. Karaciğerde görülen zedelenme sitotoksik (dokuya

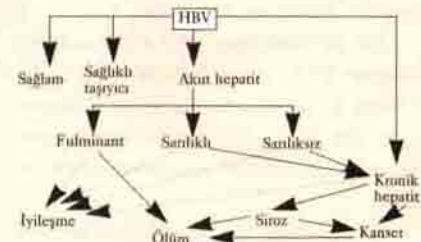
zarar veren) T lenfositlerin oluşturduğu bağışıklık reaksiyonuna (hücre sel immünite) bağlıdır. Hepatit B virüsüne karşı normal bağışıklık cevabı olan kişilerde, akut B hepatiti oluşur. Akut B hepatitinde virüsün karaciğer dokusunda yaptığı zedelenmenin mekanizmasını incelemek kolay değildir. Ancak yapılan çalışmalar, HBsAg'ye (virüs yüzey antijeni) karşı gelişen hücre sel bağışıklık cevabının, hastalığın biyokimyasal olarak karaciğer zedelenmesinin saptandığı dönemle aynı zamana rastladığını göstermektedir. Bu da, sitotoksik T lenfositleri için karaciğer hücresi yüzeyinde belirlenen HBsAg'nin bağışıklık sisteminin hedefi olduğunu ifade etmektedir. Ayrıca akut B hepatitinde hastalarda HBcAg'e (virüs çekirdeğinin yapısal antijeni) karşı oluşan sitotoksik T lenfositlerinin gösterilmesi HBcAg'inde bir hedef olacağını açıklıkla göstermektedir.

HBV ile karşılaşan kişilerde ya klinik olarak belirgin ya da hiçbir bulgu olmaksızın (subklinik - anikterik) hepatit oluşur. Bir kısmı ise hastalık oluşturmaz, ancak taşıyıcı olarak kalır. Çok az bir

kısmında ise hastalık çok ağır bir klinik tablo ile seyrederek (fulminant hepatit) ve karaciğer harabiyeti ve ona bağlı yetmezlik sonucu hasta kaybedilir. HBV ile enfekte erişkinlerin % 10'unda, enfekte yeni doğanların ise % 98'inde hastalık kronikleşmektedir. Kronikleşmiş bu vakaların da büyük kısmında hastalık ilerlemekte ve karaciğerde hücre zedelenmesi, bazı odaklar halinde hücre sel çoğalma ve bağ dokusu artışı ile karakterize olan siroz gelişmektedir. Siroz sonucunda da, karaciğer fonksiyonlarında giderek azalma ve karaciğer koması, yemek borusundaki damarlarda varisler (genişlemeler) ve bu damarlardan kanamalara, portal damarlarda basınç artışı ile hasta karnında su toplanmasına, kısacası karaciğer yetmezliğine yol açmaktadır. Bu hastalarında bir kısmında zamanla hepatosellüler kanser (karaciğer kanseri) gelişmektedir.

HBV ile oluşan viral persistans (virüsün mevcut durumunu koruması), T hücrelerinin özgül olarak HBV antijenlerini tanınamaması ile ilgilidir. Bu fikir klinik bulgularla da doğrulanmaktadır. Çünkü, göreceli olarak T hücre fonksiyonu eksik (çok küçük çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış kişiler) bireylerde kronik HBV enfeksiyonları sıklıkla görülür. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde in vitro (vücut dışında) olarak T hücre aktivasyonu bozulmuştur.

İnterferon-alfa'nın aktif HBV replikasyonunu (çoğalması) durdurması, kronik HBV taşıyıcılığında interferon yetmezliği ihtimalini ortaya çıkartmaktadır. Buna ek olarak kronik hepatit B'li hastaların mononükleer (tek çekirdekli) hücreleri



bir tedavi seçeneği var. 1970'li yıllardan beri yapılan klinik araştırmalarda, alfa-interferonun her üç tip kronik hepatitte ortalama yüzde 40-50 dolayında etkili olduğu bulunmuş. Ancak bu etki daha çok karaciğer hasarının düzelmesinde, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesinde görülüyor ve geçici olduğu izleniyor. Virüsün vücuttan tamamen atılma oranı ise, bundan çok daha düşük. Dolayısıyla kronik viral hepatitlerin tedavisiyle, bulaşma yollarından birisinin kesilmesinden çok, hastalığa bireysel düzeyde müdahale edilmiş oluyor. Örneğin, kronik hepatitin siroz ve karaciğer kanseri gibi kötü sonuçlara yol açma ihtimali bir miktar daha azaltılabilir. Yine de uygun kronik hastalara tedavi şansının verilmesiyle, virüs kaynağının yaklaşık yüzde 15-20 oranında kurutulabileceği düşünülebilir. Bu kadar hızla yayılma eğiliminde olan bir hastalık için bu, anlamlı bir rakamdır. Ancak, yalnızca ilaç gideri olarak yüz milyonlarca Türk Lirası tutarındaki tedavi maliyetiyle birlikte ülkemizdeki kısıtlı sos-



yal güvence koşulları göz önüne alındığında, çok az sayıdaki hastanın tedavi şansı olabileceği kolayca görülebilir. Maliyet, sadece Türkiye için değil, sağlık ve sosyal güvence koşulları çok daha iyi olan gelişmiş ülkeler için de aynı ağırlığı taşımaktadır. Bu nedenlerle, korunma, birincil önemde sahiptir.

Korunma da bulaşma yollarının kesilmesi ve özgül korunma olmak üzere, iki ana başlık altında toplanabilir.

Büyük oranda dışkı-ağız yoluyla bulaştığı bilinen A ve E hepatitleri için, bulaşma yollarının doğrudan kesilmesi bir alt-yapı sorunu olmakla birlikte, bireysel korunmanın hijyen eğitimiyle kolayca sağlanabileceği bir alan. Örneğin, A hepatitinde en etkili bireysel korunma, hasta kişilerin sağlık-



lı kişilerle temasının denetlenmesidir. Bunun için hastanın normal yaşam ortamından uzaklaştırılması gerekmeyecektir. Hastaya ait eşyalar kullanılmamalı ve hasta kişiler kesinlikle başkaları için yiyecek hazırlamamalıdır. Kullanılan mutfak eşyası, elbise, yatak takımı gibi eşyaların sabun ve sıcak su ile yıkanması yeterli olabilir. Salgın durumlarında içme suyunun kaynatılması yararlıdır; virüsün 100°C'de hemen etkisiz hale geldiği gözlenmiştir. Aynı korunma tedbirleri HEV enfeksiyonu için de geçerlidir.

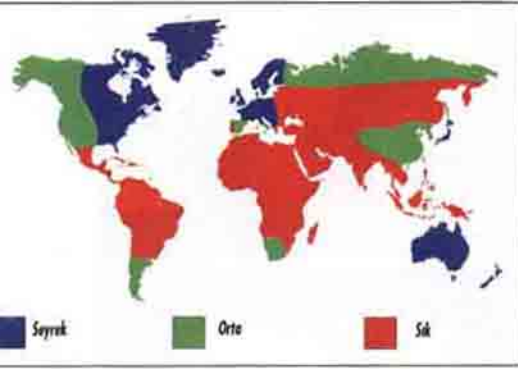
Hepatit A'dan korunmanın etkili bir yolu da immünglobulin ve aşı ile sağlanan özgül korunmadır. İmmün serum globulini-nin (ISG) sağladığı bağışıklık geçici (4-6 ay) olup, hastalıklı kişilerle temas öncesi ve sonrası korunma amacıyla uygulanır. Hepatit A aşısı ise, uygun doz ve tekrarlarla uygulandığında çok daha uzun süreli bağışıklık sağlayabilir. HAV'a karşı inaktif (ölü) ve atenüe (hastalık yapıcı etkisi azaltılmış) aşılarda piyasada bulunmaktadır. Ancak ülkemizdeki en önemli sorun, aşı ile aktif korunma konusunda henüz bir planlama yapılmamış ve aşının kimlere uygulanacağına tespit edilmemiş olmasıdır. Dolayısıyla HAV ve HEV, bulaşma ve korunma yolları açısından bazı benzerlikler göstermekle birlikte, aşılama bakımından tamamen ayrılırlar. Çünkü, HEV'e karşı aşı henüz geliştirilememiştir.

B, C ve D hepatitlerinde ise durum biraz daha farklı ve karmaşık. Bu tiplerde de bireysel önlemler alınabilir; ancak hastalığın yayılımının kontrolü A ve E tiplerindeki kadar kolay olmaz. HBV'nin esas olarak kan ve kan ürünleriyle bulaştığı uzun zamandır biliniyordu. Ülkemizdeki taşıyıcılık oranının yüksekliği, kan bankalarının ve vericilerin titizlikle kontrol altına alınmasını gerektiriyordu. Bu yapıldı ve 1986'dan itibaren kan bankalarına tarama testleri gir-

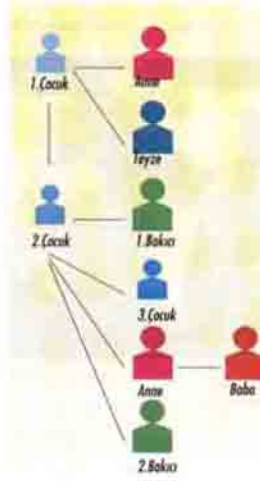
virüsle karşılaştıklarında çok az düzeyde interferon yapabilmektedirler. Bir çalışmada HBV "core" (çekirdeğin yapısal proteini) geninin interferon genini baskıladığı bildirilmiştir. Bütün bu bulgular ilgi çekici olmasına rağmen HBV, insanda oluşan interferon alfa düzeyini değiştirmemektedir. HBV aynı zamanda hücrelerin interferon alfaya olan duyarlılığını da azaltmaktadır. Bu da viral persistansın mekanizması için potansiyel bir önem taşımaktadır. HBeAg (virüsün çekirdek proteini) pozitif aneplerden doğan çocuklardaki yüksek HBV taşıyıcılık oranı, anne dolaşımında bulunan HBeAg'nin bebeklerdeki immün toleransından kaynaklanmaktadır.

Kronik hepatit enfeksiyonunda hepatit B virüsü iki fazda bulunur. (a) Replikasyon fazı, (b) İntegre faz. Replikasyon fazında, virüs karaciğer dokusunda serbestçe çoğalır. Hasta enfeksiyonu çok kolay bulaştırır. İntegre fazda ise, virüsün genomu hastanın karaciğer hücre genomu ile birleşerek onun bir parçası olur. Karaciğer hücrelerinde viral DNA ile karaciğer hücre DNA'sı birleşir (viral entegrasyon). Hasta klinik olarak düzelmiştir ya da çok az klinik bulgu vardır. Buna rağmen karaciğer histolojisindeki anormal bulgular gerilemez, hatta ilerleme gösterebilir. Vakaların bir kısmında da hepatosellüler karsinom gelişebilir. Karaciğer hücrelerine virüs DNA'sının entegrasyonu sonrasında alkol gibi diğer bazı karsinogen maddelerin etkisi ile hücrelerde bir dönüşüm oluşmakta ve bu hücrelerin çoğalması ile de, tümör dokusu gelişmeye başlamaktadır.

Hepatit C virüsü Flavivirus grubundan tek iplikli bir RNA virüsüdür. HCV de hepatotropik bir virüsdür. Akut hepatit C'li vakaların % 60'ından fazlası kronikleşir ve siroz ya da hepatosellüler karsinoma kadar ilerler. HBV enfeksiyonunun aksine, kronik hepatit C'deki karaciğer hücre zedelenmesinin mekanizması henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Ancak hem virüsün hücre üzerindeki direkt sitopatik etkisinin olduğu hem de C virüsünün uyardığı hücreyel bağışıklık cevabına bağlı zedelenmenin oluştuğuna dair ipuçları mevcuttur. HCV enfeksiyonu olan bazı hastalarda, belirgin iltihabi değişiklikler oluşmadan virüse bağlı sitopatik etki gözlenmektedir. Yaklaşık 30 yıl kadar olan bir bekleme (latent) döneminden sonra kronik hepatit C vakalarında hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Değişik ülkelerde yayınlanmış çalışmalarda, hepatosellüler karsinomlu hastalarda HCV'ne karşı antikor varlığı % 13 - 80 arasında değişmektedir. Bir başka çalışmada da sirozlu hastalardan hepatosellüler karsinom gelişmiş olanlarda HCV ile enfekte olanların oranı % 50'dir. Karaciğer hücrelerinden karsinom gelişme mekanizması bilinmemektedir. HCV genomu bir onkogen (kanser geni) taşımamakta ve virüs genomu karaciğer hücre genomuna entegre olmamaktadır. Son görüşlere göre, sirozlu hastalardaki hepatosellüler nekroz (karaciğer hücrelerinin ölümü), kronik iltihabi değişiklikler, yenilenen hücrelerin varlığı karaciğer hücrelerinden kanser hücrelerine dönüşümünde rol alabilir.



Dünyada anti-HAV antikor pozitifliğinin dağılımını gösteren harita (solda). Finlandiya'da bir çocuk yuvasından başlayan A hepatiti salgınının yayılım şeması (sağda).



yoldan uyuşturucu kullananlar, sık kan verilenler (örneğin, hemofili ve talasemi hastaları), hemodiyalize giren kronik böbrek hastaları ve hemodiyaliz çalışanları, sağlık koşullarına uymadan cinsel ilişkide bulunanlar, HBV taşıyıcısı kişilerin aile fertleri, sağlık personeli (ebe, hemşire, hastabakıcı, laborant, doktor), insan kanı ve sıvılarıyla temas eden güvenlik elemanları ve askerler.

HBV gibi, başka kan ve kan ürünleriyle bulaştığı düşünülen HCV ile ilgili çalışmalar da henüz kesin bir şey söyleyemeyecek kadar az. Ancak, HBV için geçerli olan faktörler, HCV için de söz konusu. Bununla birlikte, HCV'nin görülme sıklığı kan

di. Kontrollü kanların kullanımı sayesinde, çeşitli nedenlerle kan verilenler büyük oranda korunmuş gibi görünüyor. Ancak, taşıyıcı ve hastaların üçte birinden fazlasında bulaşma yolu saptanamıyor. Bununla birlikte HBV'nin, deri ve mukozanın doğ-

rudan virüslü kanla teması, hasta ya da taşıyıcıyla cinsel ilişki ve anneden yenidoğana doğum sırasında bulaştığı bilinmektedir. Bu nedenle risk gruplarının sıkı bir biçimde kontrol edilmesi gerekir. Yüksek risk gruplarını şöyle sıralayabiliriz: damar içi

## Viral Hepatitle İlk Buluşma...

Bağışıklama, bulaşıcı hastalıkların yayılımının önlenmesi açısından önemlidir. Birey düzeyinde ele alındığında kişi hastalıktan korunabilecek, toplumsal düzeyde ise hastalık tamamen ortadan kaldırılmaya çalışılacaktır ki bu da, ancak etkin bağışıklama programları çerçevesinde gerçekleştirilebilir. Bağışıklama iki yolla sağlanır. Birincisi pasif immünizasyon olarak bilinir. Bu yolla bağışıklamada kişiye karşılaşılabileceği hastalık etkenini yok etme yeteneğine sahip yapıları içeren çözelti serum halinde verilir. Çözeltide bulunan ve korunmayı sağlayan yapılar aslında hastalığa karşı doğal olarak üretilenlerdir, ancak bu, hastalıktan korunma amacının dışındadır. Aktif immünizasyon denince ise akla ilk gelecek şey aşıdır.

Aşılar daha sonra vücuda girebilecek bir organizmaya karşı etki göstermekten çok, vücudun savunmasından sorumlu bazı molekül ve hücrelerden oluşan bağışıklık sistemini harekete geçirecek amaçla korumayı sağlar. Bağışıklık sistemi, vücuda zarar verebilecek yabancı bir molekül girdiğinde öncelikle onu tanıır; yalnızca bu antijene özgü antikor adı verilen protein yapısındaki molekülleri üretir. Bağışıklık sistemini harekete geçiren moleküllere ise antijen adı verilir. Antijen, antikorla etkileştiğinde vücuda zarar vermeden uzaklaştırılır. Bu ilk buluşma, o antijene karşı antikorların ilk üretildiği buluşma olduğundan sonrakilere göre uzun sürer; halsizlik, ateş gibi belirtilerin sorumlusu da bu buluşmadır. Hatta her zaman gerekli antikorları üreterek antijenin zararlı etkileri engellenemez. Eğer antijene özgü antikor üretilmişse, ikinci buluşma antijen için bir bozgun olur; çünkü bu kez bağışıklık sistemi, tanıdığı bir antijenle karşı karşıyadır!

Aşılanmanın dayandığı temel de işte budur. İlk buluşma, canlıya zarar vermeksizin bağışıklık sağlasın, daha sonrakilerde de vücuttaki hazır antikorlar yardımıyla hastalık etkeni uzaklaştırılsın. Uzaklaştırılacak hastalık etkenlerine gelince... Bakteriden virüse ya da protein yapısındaki maddelere kadar çok sayıda çeşidi var. Tüm bu etkenlere karşın vücutta

100 binin üzerinde antikor üretilirdi düşünülürse bu çeşitlilik daha iyi anlaşılır.

Viral hepatit etkenlerinin virüs olması, onlara karşı bağışıklık geliştirilmesini sağlayacak aşılardan hazırlanmasını da güçleştirir. Çünkü bu mikroorganizmalar hücre genetik materyalini kullanarak çoğalırlar. Bu da, aşılarda geliştirilmesinde önemli sorunlardan biridir. Aşılar aslında birer antijendirler, ancak hastalığa neden olamazlar çünkü kapsamında yer alan mikroorganizmanın bu özelliği giderilmiştir; ya öldürülmüş mikroorganizmadır ya da hastalık yapma yeteneği olmaksızın bağışık yanıt oluşturabilen canlı atenüe organizma. Tüm burada organizmanın kaynağı insan kanından elde edilen plazmadır. Aşının hazırlanmasında üçüncü olarak yepyeni bir teknoloji de yararlanılabilir: Rekombinant DNA teknolojisi. Bu yolla üretilen aşılarda mikroorganizmanın bağışıklık sistemini harekete geçiren kısmını yani protein yapısındaki yüzey antijenlerini içerir.

Rekombinant DNA teknolojisinin aktif üretimdeki kullanımı, mikroorganizmanın bağışık yanıtına neden olan yüzey antijenlerinin eldesine yöneliktir. Protein adı verilen çok sayıda amino asidin belli bir sıradaki diziliminden oluşan yüzey antijenlerini elde etmede kullanılacak en uygun materyal, virüsün bu kısımları üretmesini sağlayan DNA'sıdır. DNA'dan yüzey antijenlerin üretimini kodlayan gen ayrılarak *E. coli* ya da maya hücresi gibi bir mikroorganizmaya aktarılır. Artık o mikroorganizma istenen antijenik etkiye sahip yüzey antijenlerini üretebilir. Bu yöntem kimyasal yolla sentezi zor olan protein ve peptitlerin üretiminde kullanılabilir gibi genetik hastalıkların tanısı için de uygulanabilir bir yöntemdir.

Rekombinant DNA teknolojisiyle insan plazmasından alınan mikroorganizmalar kullanılmadığından AIDS gibi kan yoluyla bulaşan hastalıkların bulaşma riski de ortadan kalkar. Ayrıca diğer yöntemlerde mikroorganizmanın yeterli düzeyde inaktive edilemediği durumlarda bağışık yanıt yerine

hastalık görülebilir. Oysa rekombinant DNA teknolojisi ürünü aşılarla bu risk de söz konusu değildir; zaten yüksek etkisinin yanında en önemli üstünlüğü budur. 1979 yılında hepatit B viral antijenlerinin üretimi bu teknolojinin aşı alanındaki ilk önemli başarıya oldu. HBV'e karşı etkili bir rekombinant aşının kullanılmaya başlaması ancak bundan 10 yıl sonra, 1980'li yılların ortalarında gerçekleştirildi. Günümüze gelindiğinde viral kaynaklı beş tür hepatitin tanımlandığı görülmüştür. Ancak ne yazık ki, virüse karşı bağışıklığı sağlayacak aşılar bu virüslerin tamamı için geliştirilememiştir.

HAV, etkin aşılardan geliştirilmiş olduğu bir tür. Hepatit A'ya karşı korunma sağlayacak aşının üretiminde temelde üç yaklaşım var. Bunlardan ilki, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş ve virüste bağışık yanıtı uyandıracak protein yapısındaki maddeyi içeren çözeltinin aşı olarak formüle edilmesi şeklindeki kullanımdır. Elde edilen protein, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş olduğundan saf olacak, organizmaya virüs vermediğinden hastalık tehlikesi ortadan kalkacak ve böylece beklenmeyen bir etkiyle de karşılaşmayacaktır. İkinci yöntem, organizmaya virüsün daha az zararlı etkiye sahip bir tipinin verilmesidir ki, bu tip aşıya canlı atenüe aşı adı verilir. Atenüe edilme işlemleri, üretimde organizmanın bulunduğu ortam koşullarının değiştirilmesiyle, insanda hastalık yapamayan türlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilirken rekombinant DNA teknolojisine başvurulur. Daha az zararlı etkiye sahip tiplerin elde edilmesi virüsün DNA'sında yapılan değişikliklerle sağlanabilir ki, bu da rekombinant DNA teknolojisinin uygulamalarından biridir. Aşının hazırlanmasında üçüncü yöntem ise, hastalık etkeni virüsün formaldehit adı verilen bir maddeyle aktifliğinin giderilmesi, yani inaktive edilmesine dayanır. Aşı için gerekli virüs plazmadan elde edilebileceği gibi, hücre kültürü kökenli de olabilir. Hücre kültürü bir bakıma virüsün çoğaltılması için uygun ortam olduğundan virüsün çoğaltılması amacıyla kullanılır. Virüsün hücre



Rekombinant DNA teknolojisi ürünü hepatit B aşısını elde eder. Yüzey antijeni geni virüsün ayırıldıktan sonra maya hücresine nakledilir ve maya hücreleri uygun ortamda çoğalır. Maya hücrelerinden üretilen yüzey antijenleri aşıdır ve aşı haline getirilmeden önce soğutulür.

vericileri arasında yüzde 1'in altında bulunmasına rağmen, kan nakli sayısı doğru orantılı olarak arttığı da saptanmış ve bu oranın, sürekli hemodiyaliz yapılan hastalarda yüzde 18-46'ya kadar yükseldiği gösterilmiştir.

HDV enfeksiyonu ise, HBV enfeksiyonu ile yakın bir dağılım benzerliği göstermektedir. Bu nedenle korunma, esas olarak B hepatitine benzer olmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, Türkiye'de D hepatitinin damar yolundan ilaç kullanımı ve kan ürünleri ile bulaşma riski birçok ülkeye göre daha az, ancak cinsel ilişki yoluyla ve aile içi yayılım sıklığıdır.

Siroz ve karaciğer kanseri gibi ölümcül

içinde hücreye ait genetik materyali kullanarak çoğaldığı hatırlanacak olursa, inaktive edilecek virüsün bu ortamda çoğaltılarak ortamdaki ayrıştırılması uygun bir yöntem olacaktır. HAV'a karşı bağışık yanıt oluşturmak için tek dozluk aşı önerilmekte ve bu dozla en az bir yıl sürecek etkin bağışıklık sağlanmaktadır.

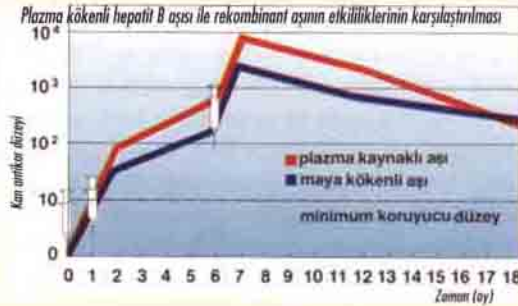
HBV aşısı da üretim açısından HAV aşısından farklı sayılmaz. Plazma kökenli ve rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş iki tür aşı var piyasada. Plazmadan elde edilen kaynağı, HBV taşıyıcısı olan insanlardır. Plazmadan saflaştırılarak elde edilen virüsler inaktive edilerek aşı olarak insana uygulanır.

Rekombinant DNA teknolojisiyle HBV aşısının eldesindeki ilk basamak, virüsten yüzey antijenlerinin üretiminden sorumlu genlerin eldesidir. Yüzey antijenleri, virüsün bağışıklık sistemi tarafından tanınmasından sorumlu kısımlardır. Eğer virüsten bu kısım ayrıştırılabilir ve maya hücresi gibi model bir mikroorganizmaya aktarırsa, maya hücresi bu yüzey antijenlerini üretmek üzere programlanacaktır. Bunların ortamdaki ayrıştırıldığı ve aşı halinde vücuda verildiği düşünülürse ilk buluşmada hastalık görülmesizden yalnızca bağışık yanıt oluşacaktır. Artık ikinci buluşma için virüse, etkin bir karşılama komitesi tarafından "hoşgeldin partisi" hazırlanabilecektir!

Hepatit B'ye karşı aşılamada 2 ya da 3 dozluk aşı uygulaması öngörülmüştür. İlk doz, gerekli yanıtı oluşturmadığından daha sonraki dozlarla gerek görülmüştür. Etkinliği konusunda verilen rakam ise %97-ki bu da bir aşı için oldukça yüksek bir etkinlik anlamına gelir. Bu üç dozun tek doza indirilmesine yönelik de çalışmalar sürüyor. Antijen, polimer adı verilen maddelerden biriyle kaplanıyor ve vücuda verildikten sonra kontrollü hızda belli bir süre salınıyor. Henüz patenti alınmış bir ürünü olmasa da yakın gelecekte piyasadaki yerini alacağı kanısı bu alan çalışanları arasında yaygın.

HEV'e karşı da yine geliştirilme aşamasında ürünler var. İmmünologların verdiği bilgiye göre, bu virüs hücre kültürlerinde çoğaltılmıyor. Bugün virüsün yüzey antijenlerinden birini kodlayan gen

sonuçlara varma riski yüksek olan B, C ve D hepatitlerinden de, immünglobulin ve aşı ile özgül olarak korunulabilir. Hepatit B immünglobulin (HBIG) hastayla temastan önce ve sonra kullanılabilir; önemli bir kullanım alanı da hasta anneden doğan bebeklere uygulanmasıdır. Bunun dışında, aşının bulunmasından ve kan vericilerinin HBV açısından taranmasından sonra HBIG'ne gerek kalmamıştır. Piyasada plazma kökenli ve rekombinant teknolojisiyle üretilen aşılar mevcuttur. HBV aşısı, aynı zamanda HDV'ye karşı da korunma sağlar; çünkü eksik bir virüs olan HDV, HBV yüzey antijeni (HBsAg) olmaksızın insan vücudunda hastalık yapamaz. HCV'ye gelince, bugün



saptanmış ve ayrıştırılmış. Gen, laboratuvarında büyütülmesi kolay olan ipekböceği hücrelerine yerleştirilerek protein yapısındaki yüzey antijenlerinin üretilmesi gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar bu antijenlerle hazırladıkları aşığı, hepatit B enfeksiyonuna karşı benzer duyarlık gösteren Afrika Maymununa enjekte etmişler. Maymunlar virüsle karşılaşmalarına rağmen bir aylık süre sonunda hastalığın belirtilerini göstermemişler. Aşının insanlara uygulanması için daha yapılması gereken birçok test var. Ancak tüm bu testler gerçekleştirildiğinde HEV'in sorun olmaktan çıkacağı da bir gerçek.

1980'li yılların sonlarında tanımlanan HCV'e karşı aşı geliştirilmesi de aşılması gereken yepyeni sorunlarla karşı karşıya bırakmış bilim adamlarını. Şempanzelerle yapılan bir araştırmada hepatit C hastalığını geçirmiş olanların ikinci kez aynı virüsle karşılaşmalarında yeniden hastalandıkları saptanmış. Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Hepatit Virüsü Bölümü'nden Robert Purcell, bir hastalığa karşı doğal bağışıklık sağlanamıyorsa etken karşı aşı geliştirilmesinin de biraz umutsuz olacağını söylüyor. Ancak tüm bu sorunların HCV'e karşı oluşturulan bağışık yanıtın anlaşılmasıyla çözülmesi umuluyor. Gelecek için ilk hedef, viral immünolojisi ve moleküler biyolojinin anlaşılması olarak belirlenmiş. Ancak bundan sonra aşı geliştirilmesi için yapılabilecekler açığa çıkacak.

Didem Sanyel

Kaynaklar  
gopher://gopher.livnet.org:70/gq/newsgroups/liv/1366  
Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, Immunisation Against Infectious Diseases, 1990.  
Grist N. R., Ho-Yen D. O., Walker E., Williams G. R. Diseases of Infection, 1993.  
Emergy A. E. An Introduction to Recombinant DNA, 1987.

bu virüse karşı özgül bir korunma yoktur; bu özelliğiyle de HCV, AIDS etkeni olan HIV'e benzemektedir.

Sonuç olarak, viral hepatitlerden korunmanın ilk basamağını, toplumun sağlık koşullarının her düzeyde denetlenmesi ve iyileştirilmesi oluşturur. Bu, aslında başta bulaşıcı hastalıklar olmak üzere hemen hemen tüm hastalıklar için geçerli. Ancak, viral hepatitlerle mücadelede atılması gereken ilk adım, bu hastalığın bilinen beş tipinin de ülkemiz için ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun kabul edilmesi; çünkü ancak o zaman, örgütlü bir etkinlik için gerekli adımlar atılabilir.

Bugün ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünya, gizli bir salgın tehdidi altında. Bu salgının adı viral hepatit. Viral hepatite yol açan etkenlerin henüz çok az bir kısmı aydınlatıldı. Bu çok bilinmeyenli denklemin çözümü, daha uzun yıllar alacağı benzer.

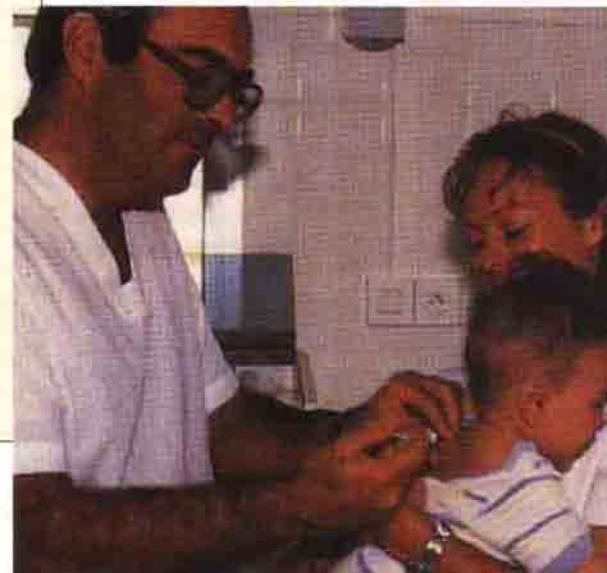
Viral hepatitlere toplum sağlığı açısından bakıldığında çok az şeyin yolunda gittiğini görüyoruz. Ancak, yolunda gidenler de, bize en azından, sarı alarmın kırmızıya dönüşmesini önleyebilme fırsatına sahip olduğumuzu gösteriyor.

Viral hepatitler, bin parçalı bir yap-boz oyununa da benziyor. Gönül ister ki, bin parçayı biraraya getirerek oluşturduğumuz resmi, karşısına geçip sağlık ve keyifle seyredeyim!

Dr. Ayşe Nur Köküöz

Konu Danışmanı: Dr. Bülent Sivri

Kaynaklar  
American Association for the Study of Liver Disease (AASLD); Postgraduate Course: Viral Hepatitis A to F (An update); Chicago, 1994.  
1. Ulusal Hepatoloji Kongresi; İstanbul, 1995.  
Cecil, Textbook of Medicine, 1992.  
European Association for the Study of the Liver (EASL); 29th Annual Meeting; Atina, 1994.  
2. Viral Hepatit Sempozyumu; Ankara, 1994.  
Interferon Alfa-2b in the Management of Chronic Viral Hepatitis; SPI, 1993.  
International Symposium on Viral Hepatitis; Atina, 1994.  
Semptom Yönelik Tanı Elkitabı, Ed. Dr. H. Friedman; Çev. Dr. F. Fınar; 1988.  
Viral Hepatit '94; Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD); Ed. K. Kılıçtıngay; 1994.





# HBV Mutantları ve HCV Genotipleri

Dr. Ayşe Özer

MÜTF, Tıbbi Biyoloji ve Genetik

Son yıllarda moleküler biyoloji alanında ulaşılan teknolojik gelişmeler, B ve C hepatitlerine neden olan virüslere ilişkin daha ayrıntılı bilgi edinmemizi sağlamıştır. Özellikle HBV hakkında derinleşen bilgimiz, tipik olmayan virolojik bulgularla seyreden B hepatitlerini daha iyi anlamamızla birlikte, tedavi ve aşı konusunda daha etkili olabilmemize yardımcı olmaktadır. Başta PCR (Polymerase Chain Reaction) olmak üzere, çeşitli moleküler biyoloji teknikleriyle yapılan noktada, HBV ve HCV mutasyonlarına ilişkin önemli adımlar atılmıştır.

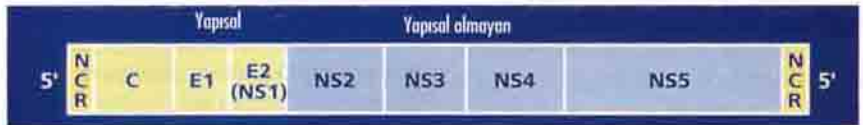
**HBV mutantları.** Son 5 yıl içinde HBV'nin çeşitli mutasyonları görülmüş olup, bunların iki tipi biraz daha ayrıntılı bir biçimde tanımlanmıştır. Söz konusu olan her iki mutasyonda da virüs genomundaki amino asit diziliminde bir nükleotit değişikliği ve bu değişiklik konak hücrelerine sunulan viral antijenlerde önemli farklılaşmalara yol açar. Antijenlerdeki bu farklılaşma, hastalığın klinik seyrini değiştirdiği gibi tedavinin ve aşılamanın da başarı şansını etkileyebilir. Mutant tipteki virüslerin ortaya çıkardığı atipik B hepatitlerinin serolojik (kan serumunda bulunan virüs göstergeleri) özelliklerine geçmeden önce, tipik bir kronik B hepatitinde rastlanan serolojik bulgulara kısaca değinmekte yarar var. "Vahşi virüs" adı verilen mutasyona uğramış HBV'nin enfekte ettiği hastadaki belirleyici serolojik göstergeler şu şekilde sıralanabilir: HBsAg (+), HBV-DNA (+) ve HBeAg (+). Bunlardan HBsAg (yüzey antijeni) virüsün vücutta bulunduğunu, HBV-DNA (virüs DNA'sı) ve HBeAg (zarf antijeni) virüsün replikasyon (çoğalma) döneminde olduğunu, yani destekleyici biyopsi bulgularıyla birlikte kronik aktif hepatit varlığını gösterir. Ancak, aktif replikasyonu gösteren en önemli bulgu HBeAg'dir. Burada kabaca açıklanmaya çalışılacak

olan olgu bu mutasyonlarda HBeAg ve HBsAg'nin atipik olarak karşımıza "negatif" çıktığı durumlardır.

Öncelikle HBeAg sentezinin yapılamadığı ve serolojik testlerin HBeAg (-) sonucunu verdiği mutasyonları inceleyelim. "Pre-kor bölgesi mutantları" adı verilen bu tip HBV virüsleri, en sık rastlanan HBV mutantlarıdır. Bu durumda, aktif replikasyon göstergesi olan HBV-DNA'nın varlığına rağmen, HBeAg serumda saptanamamakta, ama "vahşi virüs" enfeksiyonunda bir düzelme göstergesi olan anti-HBe antikorlarına rastlanabilmektedir. Oldukça karışık bir süreç sonucunda ortaya çıkan bu tablo, aslında kesinlikle bir iyileşme olmayıp, pre-kor mutant tip virüsle kronik olarak enfekte olunduğunun kanıtıdır. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkış nedeni, HBeAg ve HBeAg (kor antijeni) antijenlerinin aynı gen tarafından kodlanmasıdır. Bu nedenle, HBeAg sentezinin bozulduğu bu mutasyon durumunda kan serumunda anti-HBe antikorlarına rastlanmaktadır. Pre-kor mutasyonlarının, HBV'nin karaciğer hücreesindeki

sonrasında gelişen bağışıklıkta beliren anti-HBs antikorlarının önemli bir bölümünü "a" determinantını tanıyan antikorlar oluşturur. Ancak, HBV'nün bu bölgesinde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan farklılaşma, antikorların teorik olarak tanımlanan gereken bölgeyi algılamamaları şeklinde sonuçlanır. Ayrıca, değişime uğramış olan antijen, aynı nedenlere bağlı olarak serolojik testlerle de saptanamayabilir; yani test HBsAg (-) sonucunu verebilir. Bununla birlikte, anti-HBs antikorunun varlığı hastalığın atlattığı ya da aşı ile bağışıklığın sağlandığı izlenimini verse de, hasta aslında kronik hastalık döneminde olabilir. Bu tip mutasyonların en sık rastlanılanı, 145. amino asitteki glisinin arjininle yer değiştirmesidir. Sonuç olarak, bu tip mutasyonlar aşı geliştirilmesinde önem taşımakta olup, arjinin içeren -veya bir başka deyişle, mutant virüs dizilimlerini de içeren- aşı elde etmek için çalışmalar devam etmektedir.

**HCV genotipleri.** HCV genomunun amino asit dizilimi analizlerinde, bazı dizilimlerin özdeş olmayıp, yalnızca %68-92 oranında bir öz-



HCV genomunun organizasyonu (C: Kor, E: Zarf, NS: Yapısal olmayan bölgeler)

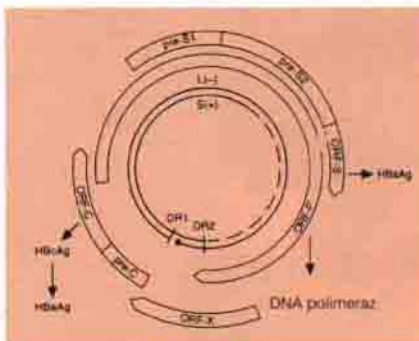
replikasyon döneminde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Örneğin, 1896. nükleotid bölgesinde oluşan G-A mutasyonu 28. kodonun TGG (timidin, guanin, guanin) amino asit diziliminin TAG'ye (timidin, adenin, guanin) dönüşümüne yol açar; yani adenin (A) guaninin(G) yerine geçmiştir. Bu mutasyon, HBeAg sentezini durdurur. Bu tip virüs enfeksiyonu olan hastalardaki karaciğer harabiyeti genellikle daha ağır olup, alfa-interferon tedavisine cevap verme şansı daha düşüktür; çünkü bu mutantların hücresel bağışıklığı ilgilendiren savunma mekanizmasını bozduğu düşünülmektedir.

İkinci sırada yer alan mutasyon tipi ise virüsün kılıf bölgesinde, yani pre-S ve S geninde ortaya çıkan mutasyonlardır. S geni bölgesinde bulunan 23 amino asitlik "a" tipi antijenik determinant (belirleyici), HBV altıpteri arasında en az değişkenlik gösteren bölgedir. Bu nedenle, HBV aşılarda en çok bu bölge kullanılır. Ancak, burada oluşan bir mutasyon, aşıya rağmen enfeksiyonun ortaya çıkmasına ve devam etmesine yol açar. Buna da "anti-HBs escape mutanı" adı verilir. Enfeksiyon ya da aşılama

değişik bulunduğu saptanmıştır. Bu saptama, farklı HCV genotiplerinin bulunduğunu düşündürmüştür. Daha sonra çeşitli genotipler ayrıştırılmış ve bunlar bazı özelliklerine göre sınıflandırılarak adlandırılmıştır. NS5 ve E1 nükleotid dizilerinde yapılan filogenetik (gen yapısına ilişkin) analizler, 11 alttip içeren 6 ana HCV genotipini ortaya çıkarmıştır.

HCV genotipleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bazı ülkelerde birçok genotipin birarada bulunduğunu, bazıları ise yalnızca bir tipin baskın olduğunu göstermiştir. Ülkemizde Tip 1b'nin daha çok bulunduğu düşünülmektedir.

Halen yürütülmekte olan çalışmalarda HCV genotipleri ile HCV'ne bağlı siroz ve karaciğer kanseri arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Genotiplerin, ayrıca, alfa-interferon tedavisinin sonuçlarını da etkilediği düşünülmektedir. HCV genotipleri, bulaşma yollarının belirlenmesine de ışık tutabilir. Örneğin, anne ve bebekte aynı genotiplerin bulunması, bulaşmanın doğum sırasında gerçekleştiğini (vertikal geçiş) göstermektedir.



HBV genomunun şematik çiziminde mutasyon bölgeleri görülmüyor.