

NON-A, NON-B/C HEPATİTİ

HEPATİTİS NON-A, NON-B/C

Belma DURUPINAR*

Özet: Rekombinant immünolojik tarama yaklaşımları klonlamada kullanılmış ve daha önceleri özellikleri belirlenmemiş olan non-A, non-B (NANB) hepatit virusunun genomu tanımlanmıştır. Bu ajan pozitif iplikli RNA virusu olup flaviviridae ailesi ile uzaktan ilişkili görülür. Rekombinant viral antijen (C100-3) "capture" yönteminin geliştirilmesinde kullanılmıştır. Bu yöntem kullanılarak elde edilen bulgular Hepatit C virusu (HCV) olarak isimlendirilen bu ajanın post-transfüzyon, toplumdan kazanılmış ve kriptojenik NANB'nın, etkeni olduğunu gösterir. HCV, hepatosellüler karsinoma gelişmesi ve muhtemelen diğer karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir. Bu yazıda Hepatit C virusunun özellikleri tartışılmaktadır.

Summary: A recombinant immunoscreening approach was used to clone and identified the genome of the non-A, non-B hepatitis virus. This agent is a positive-stranded RNA virus that appears to be distantly related to the flaviviridae family. A recombinant viral antigen (C100-3) was used to develop a "capture" assay for circulating antibody. Data obtained using this assay indicate that this agent, termed the Hepatit C virus (HCV), is the major cause of post-transfusion, community-acquired and cryptogenic, NANB. HCV is associated with the development of hepatocellular carcinoma and possibly, other liver diseases. In this article the characteristic of Hepatitis C virus were discussed.

G İ R İ Ő

Akut viral hepatit (AVH), "karaciğerde yerleşerek hepatositlerde hasar meydana getiren hepatotrop virusların oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan, 6 ayı aşmayan bir süre içinde hepatosellüler yetmezlik belirtileri ile karakterize bir hastalık" olarak tarif edilebilir. Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak rastlanılan AVH'in başlıca etkenleri Hepatit A virusu (HAV), Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C virusu (HCV), Hepatit D virusu (HDV) ve Hepatit E virusu (HEV)'dur (1). Bu virusların önemli bazı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

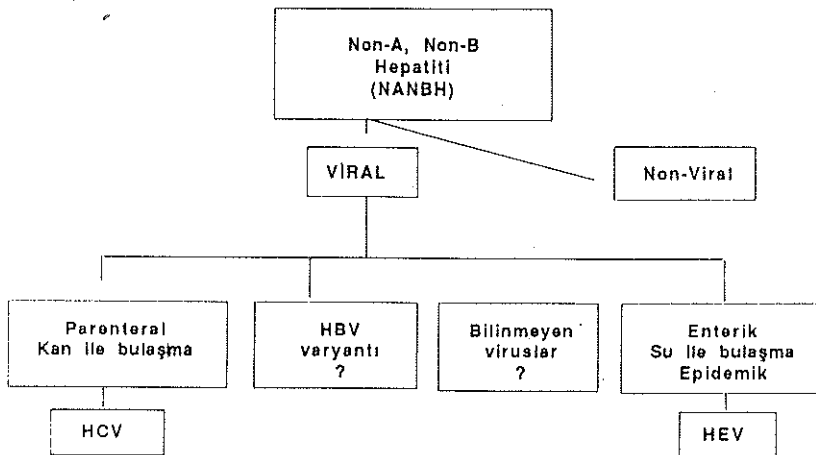
* Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Tablo 1
AVH Etkenlerinin Önemli Özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Virus	Picornavirus	Hepadnavirus	Pesti / Flavivirus	Plantvirus	Calicivirus
Viral Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Bulaşma Yolu	Fekal-oral	Kan vertikal seksüel (?)	Kan vertikal seksüel (?)	Kan	Fekal-oral
İnkübasyon Dönemi	2-6 hafta	2-6 ay	4-20 hafta	3-12 hafta	3-7 hafta
Tam	Anti-HAV IgG Anti-HAV IgM	HBsAg Anti-HBc IgM	Anti-HCV	Anti-HDV IgG Anti-HDV IgM HDV antijeni	Anti-HEV
Kronikleşme	Yok	Var	Var	Var	Yok
Spesifik Özellikler	İg-profilaksisi etkili	Temas öncesi ve sonrası profilaksi hepatosellüler karsinoma ile ilişkili olarak yararlı	Genellikle asemptomatik Post transfüzyon hepatitlerinin ana nedeni. Hepatosellüler karsinoma ile ilişkili	Viral Hepatit B ile koenfeksiyon veya Kronik Hepatit B üzerine süperenfeksiyon	Hamilelerde mortalite yüksek. Geniş epidemiler kontamine su kaynakları ile ilişkili

Non-A, Non-B Hepatiti

Non-A, non-B hepatiti (NANBH), etkeninin virus olduğu bilinen, klasik hepatotrop virusların (HAV, HBV) ve bilinen diğer hepatotrop virusların (EBV, CMV) etken olmadığı akut ve kronik hepatit tablosuna verilen isimdir (2). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar birden fazla ajanın NANBH ile ilişkili olduğunu gösterir (3, 4). Bu ajanlar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1
NANBH Ajanları.

NANBH'lerin bazıları viral orijinli olmayıp alkol, ilaç, toksik ajanlar veya diğer predispozan faktörlerin karaciğerde oluşturdukları inflamasyon ile karakterizedir.

Viral orijinli NANBH'lerinden en az 2 veya daha fazla ajan sorumlu tutulur. Bunlardan HCV, NANBH'nin parenteral geçişi ile ilgili olan virusdur. Enterik, su ile bulaşan veya epidemik NANBH ile ilişkili virus ise HEV'dur.

NANBH'lerinin bazılarında da HBV'nun seronegatif varyantlarının veya bilinmeyen bazı virusların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Hepatit C'nin Virolojisi

HCV'nun yapısı ve viral özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (1, 2).

Tablo 2

HCV'nun Yapısı ve Viral Özellikleri

- 30-60 nm çapında
- Lipid zarflı
- Doğrusal, tek iplikli, pozitif iplikli RNA 10.000 nükleotid içerir.
- Pesti/Flaviviruslara benzer.
- Enfekte karaciğer hücrelerinde sitoplazmik tübüler yapıların oluşumunu indükler.
- Kanda HBV'den daha düşük konsantrasyonda bulunur.

Bulaşma Yolları

NANBH, serum hepatinin bir formudur. Post transfüzyon hepatit (PTH)'lerinin büyük kısmını oluşturur (5). Genellikle parenteral yolla bulaşır (6). Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, damar içi ilaç kullanımı parenteral geçişte önemlidir. Hastalık ayrıca parenteral uygulama olmaksızın sporadik olarak da oluşabilir. Son çalışmalar, sporadik akut viral hepatit olgularının % 20-40'ını NANBH'nin oluşturduğunu göstermiştir (7). Cinsel yolla bulaşma henüz açıklık kazanmamıştır. Ancak son bulgular enfeksiyonun heteroseksüel yolla geçişinin olası olduğunu göstermektedir (6, 8, 9). Heteroseksüel partnerler ve bilinen hepatit olguları ile aile içi temas NANBH'nin aile içi yayılımında rol oynar. Perinatal geçiş henüz gösterilmemiştir (8, 9). NANBH risk grupları Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3

NANBH Risk Grupları

- IV ilaç kullananlar
- Kan transfüzyonu
 - Hemofililer
 - Transfüzyon alıcıları
 - Hemodiyaliz hastaları
- Multipl heteroseksüel eşler
- Aile içi temas
- Sağlık personeli

Kliniği

Klinik, Hepatit B'ye benzer. Akut dönemde klinik semptomlar nisbeten hafif, kronikleşme eğilimi yüksektir (% 50-75) (6). İnkübasyon süresi ortalama 8 hafta olup A ve B tipi hepatitten farklı olarak bir olgudan diğerine farklılık gösterir. Akut olguların % 25'i ikteriktir. Mortalite % 1'den azdır. Bilirubin ve transaminazların artışı, B tipi hepatite oranla daha hafif seyreder. İmmunoglobulin düzeyi diğer hepatitlere oranla daha düşüktür (2, 6).

NANBH olgularında transaminaz artışının 3 şekilde olduğu belirtilmiştir (2). Olguların % 50'sinde monofazik; % 25'inde bifazik; % 25'inde ise artış çok hafiftir ancak devamlılık gösterir. Bifazik transaminaz artışı NANBH için özgül ise de, olguların ancak dörtte birinde gözlenmesi tanı değerini azaltır (10-12).

NANBH, % 60-90 asemptomatik seyreder. Kronikleşme eğilimi yüksektir (% 50-75). Kronik olguların siroz ve fulminant hepatite dönüşme oranı B tipi viral hepatitten daha azdır (6, 13, 14). Karaciğer harabiyetinin Hepatit B'de hücresele bağışıklık ile açıklanmasına karşın, NANBH'inde virusun karaciğere direkt toksik etkisi ile açıklanır (14).

Tanısı

NANBH olgularının çoğunda HCV antikorları (Anti-HCV) saptanır (6.13). Halen mevcut testler virusa yönelik olan bu antikorların varlığını saptarlar. HCV enfeksiyonundan sonra bu antikorların görülmesi gecikebilir. Bazı olgularda antikorların ortaya çıkması 6 ila 12 ay sürebilir (6, 14, 15). Bu nedenle Anti-HCV testlerinin akut Hepatit C tanısındaki değeri sınırlıdır. Akut bir atak sırasında Anti-HCV bulunmaması Hepatit C olasılığını ortadan kaldırmaz. Akut hepatit için herhangi bir neden bulunmadığından Anti-HCV testleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır (16).

Anti-HCV, enfeksiyondan iyileşmenin veya ona karşı bağışıklığın değil, enfektivitenin bir göstergesidir (16). Anti-HCV, viral genomun cDNA klonunda

ifade edilen protein antijen olarak kullanılarak saptanabilir. Anti-HCV saptanmasında kullanılan bu testler Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4

HCV Antikorlarının Saptanmasında Kullanılan Testler

- ELISA
- IMMUNOBLAT (RIBAs)
- NÖTRALİZASYON
- WESTERN BLOT
- ANTI-GOR*
- Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

(*) Post transfüzyon NANBH'lerinde Anti-HCV'den önce oluşan antikor.
(**) HCV RNA'sını saptar.

Günümüzde bazı hasta popülasyonlarında mevcut testlerle anlamlı bir oranda yalancı pozitif sonuç alınmaktadır; bu oran, Anti-HCV yönünden taranan sağlıklı kan donörlerinde yüksek görülmektedir (8). Yalancı pozitiflik oranı kronik karaciğer hastalarında çok daha düşüktür (57). PCR testi yalancı pozitiflik sorununu çözmeye konusunda umut verici görülmekle beraber, henüz klinik amaçlar için bulunmamaktadır (16).

Seroepidemiolojisi

Transfüzyon İle İlişkili NANBH'nde HCV'nin Rolü

Transfüzyon ile ilişkili hepatit (TAH), klasik hepatit semptomlarının görüldüğü, akut hepatit A veya B'nin serolojik markırlarının saptanmadığı akut hastalık olarak tanımlanır. NANBH'nin bu formunda karaciğer enzimleri normal düzeylerinin yaklaşık 2.5 katına yükselmiştir (14). TAH'lerin % 90-95'inden HCV sorumludur ve sıklıkla kan transfüzyonu uygulananlarda TAH riski % 4-5 kadardır (6, 13, 14).

Donör popülasyonunda yapılan bir çalışmada Anti-HCV popülasyonun % 0.9-1.4; Anti-HBV % 3; yüksek karaciğer alanin aminotransferaz (ALT) % 4.3'ünde saptanmıştır. Aynı popülasyonda Anti-HBc ve Anti-HCV'nin birlikte bulunma oranı % 8.8; Anti-HCV ve yüksek ALT'ın birlikte bulunma oranı ise % 7.8 olarak bulunmuştur. Kan donörlerinde elde edilen bu bulgular, TAH'lerde Anti-HCV'nin enfektivitenin tek markırı olduğunu ve güvenli kan kaynaklarının sağlanmasında her üç parametrenin önemini gösterir (14).

Transfüzyon İle İlişkili Olmayan NANBH'nde HCV'nin Rolü

Transfüzyon öyküsü olmayan NANBH olgularında HCV antikorlarının prevalansı birçok ülkede araştırılmış ve antikorların dolaşımında 3 yıl süreyle

saptanabildiği gösterilmiştir (13). Transfüzyon sonrası gelişen NANBH gibi, HCV antikorlarının hepatit görülmesinden sonra değişen dönemlerde olduğu ve kronikleşme eğiliminin benzer olduğu saptanmıştır (6, 13, 14). Transfüzyon ile ilişkili olmayan NANBH olgularında enfeksiyonun geçiş yolu henüz açıklık kazanmamıştır. Hepatit öyküsü bulunan bireylerle seksüel veya aile içi temasın veya HCV'nin Flaviviruslar ile olan akrabalığı nedeniyle vektörlerin bulaşmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (1, 6, 13, 14). Ayrıca toplumdan kazanılan enfeksiyonlarda vertikal geçişin rolünün de araştırılması gerekmektedir.

Hepatosellüler Karsinoma İle HCV'nin İlişkisi

Son çalışmalar HCV ile hepatosellüler karsinoma (HCC) arasında kuvvetli bir ilişkiyi ortaya koymuştur (13). Özellikle HBsAg negatif olan HCC'lardan HCV'ü sorumlu tutulmakta ve Anti-HCV ilgili tek serolojik markır olarak düşünülmektedir. Bu olgularda HBV-DNA'sının saptanmaması, HCV ile HCC arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıt olmuştur. Ancak HCV RNA'sının konak genomuna integrasyonu ve onkogenezis henüz açıklanamamıştır (17).

HCC ve alkolik sirozlularda Anti-HCV prevalansı, yüksek olarak saptanmıştır (18). Bu bulgu, alkol ile indüklenen karaciğer kanserinde HCV'nin önemini gösterir.

Otoimmün Kronik Aktif Hepatit HCV'nin Rolü

Primer olarak genç kadınları etkileyen, kronik hepatit ve hipergamaglobuline mi ile karakterize olan sendrom, 1950'de Waldenström tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde otoimmün kronik aktif hepatit (CAH) veya lupoid hepatit olarak bilinen sendromdur. Etyolojik ajan bilinmemekte, muhtemelen otoimmün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Otoimmün CAH'li hastaların % 44'ünde Anti-HCV saptanmış olması, HCV'nun otoimmün CAH'lerde tetik çekici ajan olduğunu düşündürür (1).

Korunma ve Tedavi

Son yıllarda NANBH/C tanısında kullanılan testler nedeniyle transfüzyona bağlı hepatit olgularında azalma olmuştur (14). İmmun serum globulinin (ISG), transfüzyona bağlı hepatitlerden korunmada etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca rekombinant HCV antijenini aşı olarak kullanma çalışmaları da sürmektedir (19).

Kronik NANBH/C taşıyıcılarında potansiyel anti-viral ajan olarak alfa-interferon araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda tedavi süresince karaciğer enzimlerinin düştüğü; tedavi kesildikten sonra ise önceki değerlerine yükseldiği görülmüştür. Diğer bazı çalışmalarda ise, tedavi kesildikten sonra hastaların % 10-30'unda aminotransferazların 6 ay normal düzeyde kaldığı saptanmıştır (1, 14).

NON - A, NON - B / C HEPATİTİ

Interferonun uzun süreli terapötik etkinliğinin sınırlı olması, belirgin yan etkileri ve pahalılığı nedeniyle kronik NANBH/C'de önerilmesi akılcı görülmemektedir. Özellikle optimum doz ve tedavi süresi olmak üzere, bu konuda daha fazla klinik çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Schvarcz R: Chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis and autoimmune chronic active hepatitis- aspects on treatment, prognosis and relation to hepatitis C virus. *Scand J Infect Dis*, (Suppl) 79, 1991.
2. Badur S: Non-A, Non-B Hepatit Virusları. *KLİMİK Derg*, 1 (1): 20-24, 1988.
3. Feinstone SM, et al: Non-A, maybe-B hepatitis. *N Engl J Med*, 311 (3): 185-189, 1984.
4. Wands JR, et al: Identification and transmission of hepatitis B virus-related variants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 (17): 6608-6612, 1986.
5. Choo QL, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244 (4902): 362-364, 1989.
6. Hoofnagle JH: Acute Viral Hepatitis. p. 1001-1017. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1990, (3rd ed). Churchill Livingstone. New York.
7. Alter MJ, et al: Sporadic non-A, non-B hepatitis: Frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J Infect Dis*, 145: 886, 1982.
8. Brotman B, et al: Absence of perinatal transmission fo blood-borne non-A, non-B hepatitis virus by chimpanzees with acute and chronic infection. *J Med Virol*, 28 (1): 13-15, 1989.
9. Alter M, et al: Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA*, 262 (9): 1201-1205, 1989.
10. Dienstag JL, Aher JH: Non-A, non-B hepatitis: Evolving epidemiologic and clinical perspective. *Sem Liv Dis*, 6: 67, 1986.
11. Bradley DW: Research perspectives in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. p. 81. In *Doddy RY, Bakers LF (ed), Infection, Immunity and Blood transfusion*, 1985, Alan R Liss Inc, New York.
12. Colombo M, et al: Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII Concentrate. *Lancet*, 2: 1, 1985.
13. Choo QL, et al: Viral Hepatitis. p. 423-441. In *Zuckerman AJ (ed), British Medical Bulletin*, 1990, Churchill Livingstone, London.
14. Abbott Diagnostics: HCV, USA, 1989.
15. Alter HJ, et al: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 321 (22): 1494-1500, 1989.
16. Smith DJ: Hepatitis C update. Post graduate. *Medicine*, 90 (8): 1991.
17. Choo QL, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B Viral hepatitis genome. *Science*, 244: 359-362, 1989.
18. Bruix J, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C Virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, 2: 1004-1006, 1989.
19. Sanchez-Quijano A: Prevention of post transfusion non-A, non-B hepatitis by non-specific immunoglobulin in heart Surgery Patients. *Lancet*, 1 (8597): 1245-1249, 1988.