

# HEPATİT C VİRÜSÜ VE TANISI

Güler YAYLI\*

Viral hepatit günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle transfüzyondan sonra oluşan hepatitler konusunda yoğun çalışmalar sürmektedir.

Hepatit B Virüsü, transfüzyon sonrası hepatitlerin %10'undan, NANB virüsleri ise %90'ından sorumludur. Daha az olarak Citomegalo virus, Ebstein-barr virus ve Hepatit A virüsü ile de post-transfüzyon hepatiti meydana gelebilir.

Blinen NANB virüsleri şunlardır:

- Fekal oral yolla bulaşan Hepatit E virus (HEV)
- Parenteral yolla bulaşan

a) Minor etken

b) Major etken Hepatit C virüsü (HCV).

Minor etken 25-30nm çaplı muhtemelen zarfsız kloroforma duyarlı olmayan bir virus olup. henüz antikorunda elde edilememiştir (1, 2).

Major etken Bradley ve arkadaşlarının kloroforma duyarlı ajan ismi verdikleri 30-60nm çapında lipid zarflı tek zincirli RNA virüsüdür (2, 3, 4, 6).

Hepatit C virüsü henüz gösterilememiştir. Ancak molekülerbiyoloji teknikleri ile komplementer DNA'sının bir bölümü klonlanmıştır. Bu virüsün RNA genomu 10.000 bazdan oluşmuştur. Tek bir Open Reading Frame (ORF) geni bilinmektedir. 10.5 kilobazlık moleküler kütlesi olan bir polypeptindir (2,4,6,7,8). Bilinen yapılar karşılaştırıldığında non-strüktürel proteinler yönünden Flavivirus ailesine benzerliği görülmüştür. Ancak HCV'nin strüktürel proteinleri Flavivirus'lardan farklılıklar gösterir. Flavivirus'lar grubunda kronik viremi yapan virüsler bulunmaktadır. Hepatit C virüsü da bugün için Flavivirus ailesi içinde sınıflandırılmaktadır (9).

HCV tanısı: Bir hastalığın kesin tanısı etken patojenin izole edilmesi ile mümkündür. HCV henüz gösterilmemiş olmasına rağmen ona ait RNA sekanslarını hibridizasyon yöntemleri ile göstermek mümkündür. Hastalarda serokonversiyon öncesi HCV-RNA'sı saptanabilmiştir.

HCV'ye karşı oluşan antikorların tesbiti ile dolaylı yoldan tanı koymak mümkündür. Bu antikorlar ELISA tekniği ile tesbit edilebilir. Bu teknikte antikorların tesbit edilebilmesi için katı fazın özgül antijenlerle kaplı olması gerekir. Amerika Birleşik Devletleri Chiron kuruluşunda yapılan araştırmalar sonucunda virusa özgü antijenler moleküler biyoloji teknikleri ile üretilmiştir (2).

Enfekte şempanzeden alınan serumların ultrasantrifügasyonu ile serumdaki nükleikasitler çöktürülmüş, elde edilen RNA molekülleri kalıp olarak kullanılarak komplementer DNA molekülleri hazırlanmıştır. Bu komplementer DNA'lar GT-11 bakteriofajlarına sokularak Esheria coli (E.coli) bakterilerine taşınmıştır. Böylelikle E.coli basilleri tarafından bol miktarda HCV proteinleri sentezi sağlanmıştır. Sentezlenen bir milyondan fazla klonun NANB'li hasta serumları ile karşılaştırılması yapılmış ve bunlardan sadece birinin hasta serumları ile reaksiyon

verdiği görülmüştür. Hasta serumu ile reaksiyona giren molekülün virusa özgü bir protein olduğu kabul edilmiştir. 5-1-1 adı verilen bu klon 155 baz çiftli olup 10.000 nükleotidlik bir RNA molekülüdür.

Bu ilk klonun eldesine C-100-3 adı verilen 363 baz çifti içeren ikinci bir klonun saptanması izlenmiştir. Bu klonlanan bölge HCV'nin non-strüktürel bölgesinde yer alan bir polipeptindir.

Moleküler biyoloji teknikleri ile hazırlanan HCV'ye ait bu rekombinant antijen virus genomunun NS3 ve NS4 bölgesine tekabül eder ve virus proteinin yaklaşık %12'lik bir bölgesini kapsar (2, 3, 10, 11).

Elde edilen komplementer DNA sekansları insan süperoksidaz geni ile füzyona sokulmuş ve sonuçta 154 aminoasitlik bölümü süperoksidaza 365 aminoasitlik kısmı HCV polipeptidine ait rekombinant bir antijen elde edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan ve virüsün yapısal olmayan regülatör proteinlerine tekabül ettiği belirlenen antijenlerle ELISA kitlerinin katı fazları kaplanarak tanıda yararlanılmıştır. Bu günde rutinde kullanılmaktadır.

ELISA testi yapılan tüm hastalarda anti-HCV antikorları hemen tesbit edilememektedir. Zira HCV'ye karşı oluşmuş antikorların ortaya çıkışı 4 ila 32 hafta gibi uzun bir süre gerektirmektedir. Henüz spesifik antikorların oluşmadığı bu dönemde ALT yüksekliği tek gösterge olabilir (4, 5).

Kullanılan bu test birinci jenerasyon bir ELISA uygulamasıdır. Yapısal proteinlerin antijen olarak kullanım olanağı bulunduğu serokonversiyon daha erken saptanabilecektir.

ELISA tekniği ile sonuç pozitif bulunduğu, bu sonucu konfirmasyonu gereklidir. Çünkü yalnızca pozitif sonuç olma olasılığı bulunmaktadır. Bu yalnızca pozitiflikler özellikle otoimmün hastalığı olanlarda romatoid faktörü pozitif olanlarda paraproteinemisi olanlarda görülmektedir. Ayrıca rekombinant antijenin yapısındaki süperoksidaz varlığına bağlı olarakda yalnızca pozitiflik oluşabilir (11).

Bu gün ELISA tekniği ile pozitif bulunan sonuçlar yukarıdaki olasılıklar ekarte edildikten sonra ikinci kez ELISA çalışması ile konfirme edilmektedir. ALT düzeyleri normal olup da ELISA çalışmasında pozitif sonuç alınan kuşku örneklerin konfirmasyonu için Westernblot ve immunoblot teknikleri ile doğrulamak mümkündür.

Anti-HCV antikorları tesbit edilemeyen şüpheli olguların altı ile dokuz ay süre ile izlenmesi uygundur.

Antikor tesbit edildiği bu durum geçirilmiş bir enfeksiyonu tanımlamaz mı? diye bu soru akla gelebilir. Seropozitif donör kanlarının şempanzelere enjeksiyonu ile bu hayvanlarda HCV enfeksiyonu olduğu gözlenmiştir. Böylelikle oluşan Anti-HCV antikorların nötralizan özelliklerinin bulunmadığı gösterilmiştir (2, 9). O halde antikorların varlığı geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmez ve kişinin bağışık olduğunun düşünülmesi hatalı olarak kabul edilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Alter JH at all. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipient with acute and chronic Non-A Non-B hepatitis. *N Engl Med.* 321:1494-500, 1989.
2. Choo QL. Hepatitis B virus; the major causative agent of viral NON-A NON-B hepatitis *BMJ.* 46:423-6, 1990.
3. Finlayson JS. Anti-HCV screening and plasma fractionation. The case against. *Lancet.* 335:1274, 1990.
4. Morgan C, at all. Hepatitis C antibody and transaminase activities in blood donors. *Lancet.* 335:921-2, 1990.
5. Skidmore S. False positive in anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 335:1346-8, 1990.
6. Wejstal R, at all. Mother in fund transmission of hepatitis C virus infection. *Med Virology.* 178-9, 1990.
7. Schwartz R, at all. A randomised controlled open study in interferon-alfa-2b treatment of chronic Non-A Non-B post-transfusion hepatitis, no correlation of outcome to presence of hepatitis C virus antibodies. *Scand Inf Dis.* 21:617-25, 1989.
8. Thomas DP. Immunglobulins and hepatitis C virus. *Lancet.* 335:1531, 1990.
9. Hoofnagle JH. *Viral Hepatitis in Principle and practice of infectious diseases*, Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, Churchill, Livingstone, New York, 1001:42, 1990.
10. Maena MA. C DNA. clone closely associated with Non-A Non-B hepatitis. *Nucleic Acids Research.* 18:26-85, 1990.
11. Schwartz R, at all. False positive reactivity for antibody against C virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis? *Scand Inf Dis.* 21:617-25, 1989. Choo QL at all. Isolation C DNA clone derived from a blood-born Non-A Non-B viral hepatitis genome. *Science.* 244:359-61, 1989.
12. Ikeda Y, at all. Antibody to superoxide dismutase, autoimmune hepatitis and antibody tests for hepatitis C virus. *Lancet.* 335:1345-6, 1990.