

VİRAL HEPATİTLER VE BUGÜNKÜ DURUMU

Rüknettin ÖĞÜTMAN (1)

Bugün toplumumuzda gerek sık sık görülen sarılıklara neden oluşu veya çeşitli nedenlerle yapılan araştırmalarda yakalanan, gerek tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ve gerekse korunma ve tedavi yöntemlerindeki son gelişmeler Viral Hepatitlere sağlık kesiminin ve halkımızın ilgisini giderek arttırmaktadır. Bu nedenle konuyu özet olarak ele almayı, etkenleri hakkında kısa bilgi vermeyi, tanı ve korunma ve tedavi yöntemlerinden bahsetmeyi uygun bulduk.

Viral hepatitler hemen hemen aynı klinik tabloyu göstermelerine rağmen değişik karakterdeki virüslerde oluşmaktadır. Son bilgilerimize göre bu etkenleri şöyle sıralayabiliriz:

- 1) Hepatitis A virüsü hepatiti
- 2) Hepatitis B virüsü hepatiti
- 3) Hepatitis Non.A - Non B hepatiti veya son deyimle C virüsü hepatiti
- 4) Hepatitis D virüsü (Delta hepatiti)

Bunların özet olarak özelliklerinden bahsetmek gerekirse:

- 1) Hepatitis-A virüsü: (HAV) ve hastalığı:

Virüs insanların veya deneysel olarak maymunların karaciğer dokusunda, safrada, dışkıda veya kan serumunda gösterilmiştir. İlk bulgular 1973'de dışkıda ve 1979'da ise doku kültüründe yapılmış ve virüsün özellikleri saptanmıştır. Virion sferik olup, ikosohedral simetride 27nm. çapında ve RNA nukleik asid taşımaktadır. Zarfsız olup Picornavirüs karakterindedir ve böylece entrovirüs benzeridir. Çevre koşullarına dayanıklı oluşu toplum içinde devamlılığını ve yayılmasını sağlamaktadır. Tuzlu suda ve süt içinde bulunduğu zaman ısıya ve klorlamaya bir hayli dayanıklıdır. Çeşitli coğrafi bölgelerden elde edilen virüslerde antijenik bir farklılık saptanmamıştır. Virüs dünya çapında yaygın olup Fekaloral yolla yayılmaktadır. Pek çok gelişmiş ülkede bile bireylerin % 90 kadarı 14 yaşına kadar bu etkenle karşılaşmakta, çoğunlukla çocukluk yaşında alınan enfeksiyon subklinik ve antikerik seyretmektedir ve seropozitiflik ise hayat boyu sürmektedir. Her ne kadar yaşlılıkta antikor düzeyi düşmekte ise de seropozitiflik düşük titrede bulunmaktadır. Seropozitifliğin en yüksek düzeyi 50 yaş civarında olmaktadır.

Patogenez: ortalama kuluçka süresi 28 gün olup 20-45 gün arasında değişmektedir. Kuluçka süresine enfeksiyon yolundan ziyade alınan mikroorganizmanın sayısı etki etmektedir. viral antijen direkt immunofluoresan tekniği ile bu dönemde hepatositler de gösterilebilmiştir.

Intrahepatik antijenler, varlığını hepatic enzimler yüksek olduğu sürece sürdürmekte ve bu dönemde virüs dışkı ile saçılmaktadır.

Genel klinik belirtiler ve bulgular hastalığın başlangıcında kısa süreli ateş, aşırı yorgunluk hissi, baş ağrısı, hal

sizlik, iştahsızlık, sigara ve ete tiksinti, bulantı, kusma, abdominal huzursuzluk ve nihayet önce skleralardan başlayan sarılık ve idrarın koyu renkte çıkmasıdır. Muayenede sarılığın yanında hepatomegali, hepatalji bazan makuler döküntüler ve mikrolenofadenopati bulunur.

Tanı'da; virüs izolasyonu pratik bir yol değildir. Özgül tanı serolojik olup kanda Ig M - Anti - HAV bulunması ileidir. Diğer laboratuvar bulgularından serum Alanine - Aminotransferase (ALT) ve Serum Aspartate - Aminotransferase (AST) enzimlerinin 25 katına kadar çıkması, serum bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunun 8-15 gün sürmesi önemlidir.

Karaciğer enzimleri 12 ay içinde normale inebilirse de çoğu olguda daha erken normaleleşebilir. Bazı koşullarda akut HAV enfeksiyonunu intrahepatik kolestaz izleyebilir, fakat virus yayması yoktur. Karaciğer dışı komplikasyonlar çok nadirdir, bazan meningoensefalit görülebilir. Anti-HAV Ig M-Ig G - Ig A'dan oluşmaktadır. Ig M kısa ömürlü olup ilk günlerde hemen görülür ve düşerek 6-12 ay içinde tamamen kaybolur.

Hastaların serumunda interferona da rastlanmaktadır, ki bu hastalığın iyileşmesine yaramaktadır. HAV enfeksiyonu ile kronik hepatit hali saptanmamıştır. HAV ile oluşan enfeksiyonlarda Natural-killer (NK) = doğal öldürücü lenfositlerin ve virusa özel sitotoksik T-lenfositlerinin büyük rolü olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon nadiren fulminant hepatit gelişmesi ile öldürücü olur, çoğunlukla sınırlı bir enfeksiyondur, nadir koşullarda tekarrlayan hepatitler görülebilir.

Tedavide özgül bir tedavisi yoktur. Antiviral ilaçlardan ve steroidlerden fayda sağlanamaz. Dengeli ve çok bağlayıcı olmayan bir diyet ve mutlak yatak istirahati yeterli olmaktadır. Korunmada: enfeksiyondan önce verilen Ig G hastalığı önlemekte, enfeksiyon alındıktan sonra verilen ise semptomları azaltmaktadır.

Hijyenik koşullar, besin işleri ile uğraşanların temizliği, suların klorlanması yarar sağlamaktadır.

Aşı olarak çalışmalar ümit vericidir ve hücre kültürü pasajları ile elde edilen attenuue virüs aşıları başarılı görülmektedir.

2) Hepatitis B ve D virüsü (HBV-HDV) ve hastalığı Hepatit B virüsü ufak bir DNA virüsü olup bazı diğer hayvanlarda bulunan benzer dört virüsle birlikte (Hepadna) virüs grubunu oluşturmaktadır.

Hepatositlere olan aşırı tropizması nedeni ile inatçı enfeksiyonlara etken olmakta ve bu sebeple uzun süre kanda yoğun antijen bulunmasını doğurmaktadır. Bu nedenle kan, kan ürünleri, injeksiyonlar, küçük cerrahi, diş tedavileri, seks ve tükürük ile bulaşması görülmektedir.

Hepatit-B virüsü yaklaşık 42 nm. çapında olup içinde elektro-dens 27 nm. çapında bir iç Core taşımaktadır. Etrafındaki zarf lifid karakterinde 14 nm. kalınlıkta olup polipeptid karakterindeki kompleks Hepatit-B yüzeysel antijenini sarmaktadır. Bu antijen kendini nötralize eden antikorun oluşunu sağlar (yüzeysel antijen HB_s Ag ve antikor ise Anti-HB_s'dir). Yüzeysel antijen üç antijenik bölge içermektedir ve bunlara pre-S1, Pre-S2 ve S denmektedir. Core kısmı ise, Core antijenini (HB_c Ag) ile Viral DNA'yı ve DNA polimeraz aktivitesini ve bir protein kinazı taşır. Üçüncü antijen ise (HB_e Ag) olup partiküle bağlıdır ve HB_s Ag'nin tersine HBV ile infektif kişilerin serumunda ilk olarak görülür.

Hepatit D virüsü (HDV = Delta virüsü) taşınabilir bir RNA virüsüdür ve HBV HAV ve diğer hepatit virüsleri ile bir benzerliği yoktur. Buna rağmen eksik bir virüs olup replikasyonu için HBV'ye bağımlıdır, bu nedenle aktif HBV enfeksiyonu olmayan kimselerde bulunmaz. 1977'de HB_s Ag, HB_e Ag ve HB_c Ag farklı olarak immunfluoresan tekniği ile gösterilmiştir. 36 nm. olan partikül DANE partiküllerinin (HBV) yüzeysel polipeptidleri yapısındadır.

Hepatit-B virüsü enfeksiyonları HAV'ın tersine genç erişkinlerde görülür, yaklaşık olarak infekte kişilerin ¼ kadarı akut sarılıklı hastalık gösterir ve hastaların % 6-10 kadarı kronikleşip taşıyıcı hale geçerler. Bunların % 25 kadarının kronik aktif hepatit olduğu ve ortalama yarısının da HBV bağımlı siroz ve karaciğer kanserine dönüştüğü bildirilmektedir. Hepatit-D virüsü (Delta) enfeksiyonu ise HBV endemisi gösteren Akdeniz bölgesi, Kuzey Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde yüksek bir prevalans göstermektedir. Her ne kadar, HB_s Ag nefatif olan kişilerde Delta antijeni bulunmamakta ise de kendilerine transfüzyon yapılmış ve Anti-HB_s'leri pozitif olan HB_s Ag nefatif kişilerin serumunda düşük titrede anti-D antijenine rastlanmıştır.

Patolojik olarak HBV enfeksiyonunda karaciğer bulguları HAV ile benzerdir. Subklinik hafif iltihap ve yaygın nekroz gösteren fulminant şekiller vardır. Kronik HBV enfeksiyonu histolojik olarak normal karaciğer ve normal karaciğer fonksiyonları ile beraber bulunabilir. En sık rastlanan Kronik Persistan Hepatit'de hafif histolojik bozukluklar ve fonksiyon anormallikleri bulunabilir.

Hepatit-D virüsü taşıyan serumun deney hayvanlarına verilmesi ile şu değişiklikler görülür:

- 1) hepatositlerin nukleusunda Delta antijeni,
- 2) kanda Delta antijeni ve RNA taşıyan HB_s Ag partiküllerinin bulunması,
- 3) Karaciğerden, önce var olan, HB_c Ag'nin kaybolması,
- 4) Serumda HB_e Ag titresinin düşmesi
- 5) Serumda ALT yükselmesi,

Hepatit-B enfeksiyonunda klinik:

Klinik bulgular HAV'dan pek farklı değildir. Kuluçka süresi 40-180 gün kadardır. % 20 olgu sarılık gösterip serum hastalığına benzer, deri döküntüleri, ürtiker, artralji, nadiren klinik belirtilerden önce artritler görülür. Bu belirtiler 2-7 gün içinde kaybolur. Enfeksiyonda kanda önce HB_s Ag belirir ve aktif enfeksiyonun bir belirtisidir ve 6 hafta kadar saptanabilirse de bazen 20 hafta kadar devam eder. İyileşecek olgularda sarılık kaybolunca HB_s Ag titresi de düşer. Persistant enfeksiyonlarda ise Anti-HB_c titresi ile birlikte yüksek kalır. Akut enfeksiyonlarda daima serumda bulunan HB_c Ag hastalığın iyileşme döneminde Anti-HB_c ile kendini gösterir.

HDV enfeksiyonu ise HBV enfeksiyonu ile eş zamanda bulunur. Bu durumlarda HD Ag karaciğerde saptanır, serumda rastlanmaz. Serumda HB_s Ag kısa bir süre saptanır ve sonra anti-HD Ig M bulunur.

HDV ile primer enfeksiyon çoğunlukla kronik HBV taşıyıcılarında süperenfeksiyon olarak görülür. Klinik olarak ayrılması güçtür, ancak ağır Hepatit-B veya kronik aktif hepatit hallerinde (HBV replikasyonu yokluğunda), akut hepatit tekrarlarında (HAV yokluğu kanıtlanınca), riskli bölgelerdeki Hepatit-B varlığında HDV koinfeksiyonu düşünülmelidir. Bu koşullarda ancak inatçı Anti-HD Ag Ig M veya çok yüksek titrede anti-HD Ag Ig G titresi bulunduğu hallerde persistant HDV enfeksiyonu düşünülebilir.

Tedavi; özgül değildir. HB_s Ag bulunmayan kronik aktif hepatitlerde glucosteroidler denenebilir. Persistant HBV enfeksiyonunda insan lökosit interferonu veya Adenine - Arabineside uygulaması deneklerde iyi sonuç vermiştir.

Korunma:

A) Riskli koşulların kontrolü (kan naklinin ve kan ürünlerinin kontrolü, ilaç bağımlılığının ve eşcinselliğin kontrolü)

B- Akut enfeksiyon ihtimalinde, insan çıkağı Hepatit-Be immün globalin verilmesi,

1) Ele infekte iğne batması, 2)

İnfeksiyonlu kişi ile kan veya tükürük teması,

3) HB_e Ag pozitif kişilerle aynı evde yaşamak, öpmek, cinsel temas,

4) Hamileliğin 2. veya 3. trimesterinde veya doğumdan 2 ay içinde akut hepatit B olan annelerin yeni doğan bebeklerine,

5) HB_e Ag'si pozitif olan annelere 0,05-0,07 ml/kg olarak I.M. derhal ve bir ay sonra tekrarı

C) Aşı uygulaması: doğal plazma veya rekombinant aşılarda şemalarına göre. HBV enfeksiyonu için yapılan koruyucu HDV enfeksiyonu için de geçerlidir. Zira HBV enfeksiyonu olmadan HDV enfeksiyonu gelişmemektedir.

Halen uygulanan aşılama pahalı bir yöntemdir, daha ucuz bir aşı geliştirilmesi gerekmektedir.

Hepatitis C virüsü:(HCV) Daha önceleri Non-A ve Non-B hepatiti diye bilinen ve parenteral yolla bulaşan ve çoğunlukla kan nakillerinden sonra görülen C hepatiti, küçük ve tek sarmallı bir RNA virüsü tarafından oluşturulduğu son yıllarda kanıtlanmıştır. Çoğunlukla akut sporadik hepatitlerin nedenidir. Hastalığın kronikleşmeye büyük eğilimi vardır ve gerek sporadik gerek post-tranfüzyal olarak gelişen C hepatitinin % 40-70 oranında kronikleştiği ve persistant karaciğer fonksiyon anormallikleri

gösterdiği saptanmıştır. Kronik C hepatiti genellikle hafif ilerlemeyen ve semptomsuzdur. Fakat bazan ağır durumlar gelişebilir ve uzun izlemelerde kronik C hepatitlerinin % 10-25 kadarının siroza dönüştüğü saptanabilir.

Tedavi için önerilmiş kesin bir yol yoksa da kronik olgularda kortikosteroidler az da olsa fayda verebilmektedir. Son yıllarda kontrollü ve deneysel olarak uygulanan Interferon alfa bazı hastalarda iyileştirici bir durum yaratmakta ise de tedavi kesilince çoğu olgularda eski duruma dönüş izlenmekte, kısıtlı sayıdaki olgularda ise sahalı durumu devamlılık göstermektedir. Bu nedenle kronik C hepatiti olgularında insan çıkışlı Interferon alfa uygulanmasında yarar umulmaktadır.