

A'DAN G'YE HEPATİT VİRÜSLERİNE BİR BAKIŞ

A REVIEW OF HEPATITIS VIRUSES FROM A TO G

Sebati Özdemir¹, Abdullah Sonsuz¹

Özet

1965 yılında Avusturalya antijeninin bulunmasından bu yana geçen otuz yılı aşan sürede viral hepatit konusunda bilgilerimiz, araştırma yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak hızla artmış ve hepatit virüslerinin isimlendirilmesinde A harfinden G'ye kadar gelinmiştir.

Enteral yolla bulaşan hepatit A ve E virüsü infeksiyonları kronikleşmemektedir. Hepatit B, D ve C virüsleri kronik hastalığa yol açabilmeleri nedeniyle gerek dünyada gerekse ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hepatit G virüsünün akut ya da kronik karaciğer hastalığına yol açıp açmadığı henüz tartışmalıdır. Bu yazıda hepatit virüslerinin biyolojik ve epidemiyolojik özelliklerine kısaca değinilmiştir.

Anahtar sözcükler: Hepatit virüsleri, infeksiyon, bulaşma

Summary

Since the description of the Australia antigen in 1965; during the period exceeding thirty years, our knowledge concerning viral hepatitis, in parallel to the progress in investigational methods, has increased rapidly and the nomenclature of hepatitis viruses has reached from A to G.

The infections of hepatitis A and E viruses which are contagious enterically, do not become chronic. Hepatitis B, D and C viruses, because of their ability to cause chronic disease, remain to be a problem of health both in our country and the world. It is yet unresolved whether hepatitis G virus causes acute or chronic liver disease. This manuscript briefly concerns the biologic and epidemiologic properties of hepatitis viruses.

Key words: Hepatitis viruses, infection, transmission

Giriş

Sarılığın karaciğer infeksiyonu sonucu olabileceği ilk kez 19. yüzyılın sonunda düşünülmüş, bu yüzyılın başlarında ise infeksiyon etkeninin bir virüs olabileceği savlanmıştır.¹ Özellikle savaş dönemlerindeki salgınlar iyi bir gözlem kaynağı olmuş; epidemiyolojik araştırmalar hepatit etkeni olarak biri oral yolla, diğeri ise parenteral yolla bulaşan en az iki etkenin bulunduğunu düşündürmüş ve 1940'lı yıllarda hepatit A ve hepatit B isimleri önerilmiştir.¹ 1965 yılında Blumberg'in² bir tesadüf sonucu Avusturalya antijenini tanımlamasıyla serum hepatitinin; yani hepatit B'nin keşfinden bu yana otuz yılı aşan sürede viral hepatit hakkındaki bilgilerimiz, araştırma yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak hızla artmış ve günümüzde hepatit virüslerinin isimlendirilmesinde A harfinden G'ye kadar gelinmiştir. Hepatit B virüsünün bulunmasını takiben 1973 yılında Feinstone ve arkadaşları³ tarafından hepatit A virüsünün keşfiyle birlikte bulaşıcı hepatit ve serum hepatiti etken-

leri izole edilmiş oldu. Fakat epidemiyolojik araştırmalar bu virüslerin dışında hepatit etkeni olan ve biri parenteral diğeri de oral yolla bulaşan en az iki virüsün daha olması gerektiğini göstermiş ve bunlara non-A non-B virüsleri adı verilmiştir.

1977 yılında Rizzetto ve arkadaşlarının⁴ hepatit B virüsü üzerine yaptıkları araştırmalar esnasında öncelikle bu virüsün yeni bir antijeninin keşfedildiği düşünülmüş, fakat daha sonra bunun hepatit B'den farklı, ancak hepatit B virüsünün varlığında infeksiyon oluşturabilen bir virüs olduğu anlaşılmış ve buna hepatit D veya delta virüsü adı verilmiştir.

Non-A non-B hepatitinin parenteral yolla bulaşan etkeni hepatit C virüsünün ortaya çıkarılması ise 1980'li yılların sonunda Choo ve arkadaşları⁵ tarafından gerçekleştirilmiş ve bunu 1990 yılında Reyes ve arkadaşlarının⁶ diğer non-A non-B hepatitinin enterik yolla bulaşan etkeni, hepatit E virüsünün keşfi izlemiştir.

¹⁾ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

1994 yılında çift zincirli DNA'ya sahip bir virüs hepatit F virüsü⁷ olarak adlandırılmış ise de günümüzde böyle bir virüsün varlığı kabul edilmemektedir.

Hepatit C ve E virüslerini araştırmaya yönelik güvenir laboratuvar yöntemlerinin varlığına karşın hepatit olgularının %10-20'sinde etiyolojik olarak ne hepatit C ne de hepatit E virüsü saptanabilmektedir (non-A non-E hepatiti).⁸ 1967 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahın elde edilen serumun tamarin türü maymunlarda hepatit oluşturduğu gösterilmiş ve bir GB (cerrahın baş harfleri) etkeninin varlığından bahsedilmiş,⁹ 1995 yılında Simons ve arkadaşları¹⁰ tarafından bu serumun tamarinlere inokülasyonu ile yapılan çalışmalar sonucu flavivirüslere benzeyen iki farklı RNA genomunun varlığını saptanmış ve bunlara hepatit GB-A ve B virüsü (HGBV-A ve HGBV-B) adları verilmiştir. Bu virüslerin insanda hastalık yaptığı gösterilemezken yine Simons ve arkadaşları¹¹ Afrika ve Kuzey Amerikalı non-A non-E hepatitli hastaların serumlarından bu virüslere yakın benzerlik gösteren üçüncü bir virüs saptamışlardır (HGBV-C). 1996 yılında Linnen ve arkadaşları¹² ise kronik hepatitli bir hastanın plazmasından hepatit G virüsü olarak adlandırılan yeni bir virüsü tanımlamışlar, araştırmalar hepatit GB-C virüsü ile hepatit G virüsünün *flaviviridae* ailesinden aynı virüsün izolatları olduğunu göstermiştir.

Enteral yolla bulaşan hepatit A ve E virüsü infeksiyonları kronikleşmemektedir. Hepatit B, D ve C virüsleri kronik hastalığa yol açabilmeleri nedeniyle gerek dünyada gerekse ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve daha başarılı tedavi sonuçları elde etmeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Hepatit G virüsünün akut ya da kronik karaciğer hastalığına yol açıp açmadığı konusunda tartışmalar sürmekte olup araştırmalar devam etmektedir.

Hepatit A Virüsü

Hepatit A virüsü (HAV) *picornaviridae* ailesinden *heparnavirus* grubundandır. Zarfsız, küresel ve 27nm büyüklüğünde olup lineer, tek zincirli, 7478 bazlık bir RNA genomuna sahiptir.¹³ Virüsün farklı serotipleri, diğer hepatit etkenleri ile antijenik benzerlik ya da çapraz reaksiyonu yoktur.

Dünyanın her tarafında görülebilen HAV infeksiyonu kural olarak feko-oral yolla bulaşır, fakat viremi döneminde parenteral yolla da bulaşabileceği kabul edilmektedir. HAV, kontamine sularla ya da kötü hijyenik koşullarda kişiden kişiye temas ile epidemilere yol açabilmektedir. Kanalizasyonların boşaldığı bölgelerdeki deniz kabukluları da infeksiyon için önemli bir kaynaktır.¹⁴ İnfeksiyonun kuluçka süresi 15-50 gün (ortalama 28 gün) arasında değişmekte olup olguların %90'ında hastalık subklinik seyretmekte, ileri yaşlarda hastalığın ikterli formu artmaktadır. Hastalığın klinik

seyriyle ilişkili olmaksızın gerileyerek 1-3 ay içinde iyileşen HAV infeksiyonu, az sayıda olguda uzayabilmekte ya da alevlenmelerle seyredilmektedir.¹⁵ Kronikleştiği ve hatta siroz geliştiği bildirilmesine karşın,¹⁶ bugünkü görüş HAV infeksiyonunun kronikleşmediği yolundadır.¹⁷

Akut HAV infeksiyonunun tanısı için serumda Anti-HAV IgM araştırılır.¹⁸ Serumda ilk haftadan itibaren görülmeye başlar ve 2-4 haftada maksimal düzeye ulaşır. Giderek azalarak 6 ayın sonunda tayin edilemez düzeye iner. Anti-HAV total ise geçirilmiş A hepatitinin göstergesidir ve genellikle ömür boyu serumda saptanır.

HAV infeksiyonunun kaynağı dışkı olduğundan korunmada en önemli nokta hijyen kurallarına dikkat etmek olup, ikterli dönemden önce HAV'nün dışkıda en yüksek düzeylerde bulunduğu göz önüne alınmalıdır. HAV infeksiyonu özellikle alt yapı sorunlarının bulunduğu gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Görülme sıklığı gelişmiş Batı ülkelerinde %10-40 arasında değişmekte iken bu oran geri kalmış ülkelerde %90'ın üzerindedir. Ülkemizde 15 yaşına kadar nüfusun %50'si, erişkinlerin ise %90'ı bu hastalığı geçirmektedir.¹⁹

HAV infeksiyonuna karşı korunma pasif ya da aktif şekilde yapılabilmektedir. Pasif bağışıklama nonspesifik immunglobulin uygulaması şeklinde, genellikle Batılı ülkelerden az gelişmiş ülkelere seyahat eden kişilere uygulanmaktadır. 0.02-0.04 ml/kg (yetişkin için 2 ml), 3 aydan uzun süreli korunma için ise 0.06 ml/kg (yetişkin için 5 ml) dozunda immunglobulin intramusküler olarak uygulanmaktadır.²⁰ Aktif bağışıklama için uygulanan aşıyla %95, altı ay sonra uygulanan ikinci aşıyla ise %100 oranında korunma sağlanabilmektedir. Aşı uygulamasıyla 3-4 hafta içinde Anti-HAV pozitifleşmektedir.

Hepatit E Virüsü

Hepatit E virüsünün (HEV) varlığına ilişkin ilk gözlem 1983'de Balayan ve arkadaşlarının²¹ bildirilmesi olup 1990 yılında virüsün Reyes ve arkadaşları⁶ tarafından izole edilmesiyle non-A non-B hepatitlerinin enteral etkeni de tanınmıştır. *Caliciviridae* ailesinden olduğu sanılan HEV zarfsız, küresel, 27-32 nm büyüklüğünde olup tek zincirli bir RNA genomuna sahiptir. Virüsün 7500 bazlık RNA'sı üzerinde 3 adet open reading frame (ORF) mevcuttur.

Feko-oral yolla bulaşan HEV için esas kaynak dışkıyla kirlenmiş sulardır.²¹ Hastalığın kuluçka süresi ortalama 40 gündür.²² HAV infeksiyonunun aksine kişisel temasla bulaşma sık değildir. Genellikle erişkinlerde görülen hastalık hepatit A'ya kıyasla daha ağır seyretmekte ve gebelerde %20 oranında ölümlerle sonuçlandırıldığı bildirilmektedir.²³ HEV infeksiyonu fulminant

seyreden olgular dışında kendiliğinden iyileşen akut bir hastalıktır ve kronikleşme söz konusu değildir.

İnfeksiyon hem epidemik hem de sporadik olarak ortaya çıkabilmektedir. HEV infeksiyonu HAV'ne benzer şekilde daha çok alt yapı sorunları olan bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle gelişmemiş ülkelerde dışkı ile kirlenmiş içme suyu aracılığı ile salgınlara yol açtığı bildirilmiştir.²⁴ Yurdumuzda HEV seroprevalansına ilişkin çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar (ortalama %6.2) elde edilmiş olup,¹⁹ Güneydoğu Anadolu Bölgesinde akut viral hepatitlerin etiyojisinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir.²⁵

Tanı için serumda anti-HEV IgM araştırılmakta, hastalığın başlangıcında yüksek titrede bulunmaktadır.²⁶ İyileşme esnasında anti-HAV IgG üstün duruma geçmekte ve iyileşmeyi takiben 4 yıldan fazla süreyle saptandığı bildirilmektedir.²⁷

İnfeksiyondan korunmada yine HAV infeksiyonunda olduğu gibi hijyen kurallarına dikkat etmek önemlidir. Aktif bağışıklama için henüz aşı geliştirilememiştir.

Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), *hepadnaviridae* ailesinden yaklaşık 42 nm çapında, insanlarda infeksiyon oluşturan en küçük DNA virüsüdür. Kısmen çift zincirli, sirküler yapıda 3200 bazlık bir genoma sahiptir.²⁸ HBV'nin genetik bilgisi DNA'nın dıştaki uzun (negatif) zinciri üzerindedir ve bu, viral proteinleri kodlayan pre-S/S, pre-C/C, P ve X geni olmak üzere dört adet ORF'ye sahiptir.²⁹ Pre-S/S geni yüzey antijeninin (HSAg) sentezinden sorumludur ve pre-S1, pre-S2 ve S bölgeleri olmak üzere üç farklı başlangıç kodonuna sahiptir. Böylelikle küçük (S), orta (M) ve büyük (L) olmak üzere 3 farklı büyüklükte s antijeni kodlanır. Pre C/C geni iki farklı start kodonuna sahiptir. Okuma işlemi pre-C bölgesinden başladığında HBeAg'nin ön ürünü olan polipeptid, ikinci başlangıç bölgesinden başladığında ise HBcAg sentezlenir. P geni en uzun ORF olup DNA polimerazı sentezler. X geni ise en küçük gen olup transaktivasyon işlevli olduğu sanılan HbxAg'i kodlar.²⁷

Replikasyon sürecinde viral genomda ortaya çıkan nükleotid değişimleri, virüsün biyolojik özelliklerini değiştirebilmekte ve oluşturduğu hastalığın seyrini etkileyebilmektedir.^{30,31} Pre-C/C geninde oluşan mutasyon sonucu birinci start kodonu bir stop kodonuna dönüşerek HBeAG sentezini engellemekte, ikinci start kodonu fonksiyonel kaldığından HBcAg sentezi etkilenmemektedir. Aşılama sonucu pre-S/S geninde ortaya çıkan mutasyon (vaccine escape mutant) sonucu ise HBsAg'nin antijenik yapısı değişmekte ve aşı ile oluşturulan anti-HBs, infeksiyonu engelleyememektedir.

HBV infeksiyonu akut hepatitin yanısıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kansere yol

açması nedeniyle yalnız dünyada değil ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada 400-500 milyon civarında kişinin HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir.³² Taşıyıcılık oranı Birleşik Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde %0.1-0.2 civarında iken bu oran Afrika ve Uzak Doğu'da %10-15'dir.¹⁷ Ülkemizde ise HBsAg taşıyıcılığına ilişkin çeşitli çalışmalarda elde edilen oranlar %6-10 arasında değişmektedir.¹⁹

HBV infeksiyonu parenteral yolla bulaşır. Cinsel ilişki, vertikal yol ve infekte kişilerle temas yoluyla da bulaşma mümkündür. Özellikle HBeAg pozitif kişiler yüksek bulaştırıcılık potansiyeline sahiptirler.³³ Sağlık personeli, kan ya da kan ürünleriyle temas durumunda kalan hastalar, damar içi uyuşturucu bağımlıları ve çok eşli cinsel yaşama sahip olanlar risk gruplarını oluşturmaktadır.¹⁷ İnfeksiyonun kuluçka süresi ortalama 120 gün (45-160) olup,³⁴ hastalık genellikle subklinik seyretmektedir. Akut B hepatitinin tanısı serumda anti-HBc IgM'in gösterilmesiyle konulmaktadır.³⁵ Total anti-HBc ile birlikte anti-HBs'nin bulunması kişinin virüse karşı immünite kazandığını, en az 6 ay süreyle HBsAg'nin varlığı ise kronik HBV infeksiyonunu gösterir. Perinatal dönemde alınan HBV infeksiyonu %90 oranında kronikleşirken, bu oran erişkin yaşlarda %5-10 civarındadır.³⁴ İnfeksiyonun alındığı yaşın yanı sıra lösemi, böbrek yetersizliği, organ transplantasyonu ya da immünoşüpresif tedavi gibi immun sistemin etkilendiği durumlarda da kronikleşme riski artmaktadır.¹⁷

Hepatit B virüsü direkt sitopatik bir virüs değildir.³⁶ HBV infeksiyonunun seyrini, kişinin virüse karşı immün yanıtı belirlemektedir.^{36,37} Eğer konağın immün yanıtı çok zayıfsa, HBV normal karaciğer fonksiyonlarının varlığında replikasyonunu sürdürür. Normal serum ALT düzeyine sahip bu olgular "sağlıklı veya asemptomatik taşıyıcı" olarak tanımlanmaktadır.³⁸ Asemptomatik taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde normal ya da normale yakın bulgular elde edilmekte,³⁹ 10 yılı aşan takiplerinde iyi bir prognoza sahip oldukları bildirilmektedir.⁴⁰ Biraz daha iyi immün yanıtı sahip olan olgularda ise hepatoselüler nekroz devam eder, fakat bu yanıt virüsü elimine etmeye yetmez ve kronik hepatit gelişir.³⁶

Pasif korunma için HBsAg'ye karşı oluşmuş hiperimmün globulin uygulanır. Aktif korunma için rekombinant teknolojiyle üretilen aşı kullanılmakta (erişkin için 20 mikrogram, 10 yaşın altındakiler için 10 mikrogram dozunda), immün yetersizlik durumlarında daha yüksek doz aşı gerekebilmektedir. Aralıklı üç doz uygulanan aşından bir yıl sonra dördüncü doz önerilmektedir. Etkili bir korunma için aşından sonra oluşan anti-HBs titresinin en az 10 Ü/L olması gerekmektedir.¹⁷

Hepatit Delta Virüsü

Hepatit Delta virüsü (HDV), infeksiyon oluşturma için HBV'nün yardımına gereksinim gösteren defektif bir RNA virüsüdür. HbsAg ile kaplı virüs 35-37 mm büyüklüğünde ve küresel yapıda olup yaklaşık 1700 bazlık tek zincirli bir RNA genomuna sahiptir.⁴¹

HDV infeksiyonu, HBV ile birlikte koinfeksiyon şeklinde ya da kronik HBV infeksiyonu olgularında süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilmektedir.⁴² HBV-HDV koinfeksiyonu genellikle iyileşmeyle sonuçlanmakta, kronik seyir olguların %4'ünden daha azında gözlenmektedir.⁴³ Fakat koinfeksiyon daha ağır seyirli hastalık tablosuna ve daha sık fulminant hepatite yol açmakta⁴⁴ süperinfeksiyon halinde ise genellikle kronik HDV infeksiyonunun geliştiği ve bu olgularda karaciğer hastalığının daha çabuk progresyon gösterdiği bildirilmektedir.^{45,46}

HDV, HBV'ne benzer şekilde kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan bulaşmaktadır. HDV infeksiyonu Kuzey Avrupa ve Birleşik Devletler'de intravenöz madde bağımlıları ile hemofili ve hemodiyaliz hastaları gibi multipl transfüzyon yapılan olgularla sınırlı iken, Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde yüksek bir prevalansa sahiptir.⁴⁷ Ülkemiz ise HDV infeksiyonu yönünden dünyada orta sıklık grubunda yer almaktadır. İnfeksiyona özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesinde daha sık rastlanılmaktadır.¹⁹

Serumda sadece anti-HD total pozitifliği, geçirilmiş ya da geçirilmekte olan infeksiyonun göstergesidir. Akut HDV infeksiyonunun tanısı için serumda Anti-HD IgM araştırılır. Bu markerin serumda kaybolması hastalığın rezölüsyonuna, persiste etmesi ise kronikleşmeye işaret eder.^{48,49}

HDV, ancak HBV varlığında infeksiyon oluşturabildiği için HBV infeksiyonundan korunma yolları HDV için de geçerli olup HBV ile yapılacak mücadele aynı zamanda HDV'ne karşı da yapılmış olacaktır.³⁶

Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü (HCV) post transfüzyon hepatitlerinin ve sporadik olguların önde gelen nedenidir. HCV, HBV virüsü gibi kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kansere yol açan önemli etkenlerden biri olması dolayısıyla yalnız dünyada değil ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. *Flaviviridae* ailesinden 50-60 nm büyüklüğündeki virüsün 9400 civarında nükleotid içeren ve bir ORF'ye sahip tek zincirli bir RNA genomu mevcuttur.⁵⁰ *Flaviviridae* ailesinin diğer üyeleri gibi HCV genomu 5' terminal ucunda yapısal proteinleri, 3' terminal ucunda ise fonksiyonel proteinleri kodlayan bölgelere sahiptir. Genomun 5' ucundaki küçük bir bölge (untranslated region=UTR) farklı virüs izolatlarında da oldukça korunmuş olup, 3'UTR bölgesi ise bir hayli değişiklikler göstermektedir.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde hastalardan elde edilen HCV'lerinin sekans analizlerinde farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklara dayanarak en az altı genotip olmak üzere birçok subtipler sınıflandırılmıştır.⁵¹ Farklı genotipler hastalığın seyirinde ve tedaviye yanıtta farklılıklar gösterirler.^{52,53} Ülkemizde yapılan araştırmalarda 1b subtipinin sık bulunduğu saptanmıştır.⁵⁴

Esas olarak kan ve kan ürünleriyle parenteral yoldan bulaşan HCV, cinsel ilişki ve vertikal yolla da bulaşabilmektedir. Sağlık personeli, infekte anneden doğan bebekler, sık kan transfüzyonu yapılan kişiler, intravenöz madde bağımlıları ve hemodiyaliz hastaları infeksiyon için risk gruplarını oluşturmaktadır.⁵⁵ Kan donörlerinde HCV prevalansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da %1'den az olmasına karşın Afrika ve Arabistan'da %5'in üstünde bulunmuştur.⁵⁵

Post transfüzyon hepatiti olgularının %70-95'inden HCV'nün sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak sporadik HCV infeksiyonlu olguların çoğunda transfüzyonun yanı sıra parenteral bulaşmayı düşündürecek bir öykü bulunmamaktadır.⁵⁶ İnfeksiyonunun kuluçka süresi ortalama 6-7 haftadır.³⁴ Genellikle asemptomatik seyreden HCV infeksiyonu olguların %60-80'inde kronikleşmekte ve hastalık %20-30'unda siroza ilerlemektedir.⁵⁷ Bunun yanı sıra kronik HCV infeksiyonu dünyada hepatoselüler karsinomun önde gelen nedenlerinden biridir. Ülkemizde sağlıklı kişilerde yapılan araştırmalarda anti-HCV sıklığı ortalama %1.2 bulunmuş, kronik karaciğer hastalarında ise %6 ile %72 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.¹⁹

HCV infeksiyonunun seyirini hem virüsle hem de konakla ilgili faktörler belirlemektedir. Yüksek düzeyde viremi,⁵⁸ genotipin 1b olması,⁵⁹ viral genetik farklılıkların (quasispecies) fazla olması,⁶⁰ hastalığın daha ilerleyici olmasına yol açan faktörlerdir. Benzer şekilde kişinin başka bir immün yetersizliğinin bulunması,⁶¹ alkolizm⁶² ya da HBV koinfeksiyonu,⁶³ hastalığı olumsuz yönde etkilemektedir. Bulaşma şekli önemli olup kan transfüzyonu yoluyla infekte olan hastalarda daha ağır bir karaciğer hastalığı gelişmektedir.⁶⁴

Anti-HCV, HCV infeksiyonunun varlığının göstergesi olup, akut ile kronik infeksiyonu ayırmakta yararlanılacak bir marker henüz mevcut değildir. Akut infeksiyonun erken döneminde gerek anti-HCV gerekse HCV-RNA negatiftir. Semptomların başlangıcı ile serokonversiyon arasında ortalama 12-16 haftalık bir dönem vardır.⁶⁵ Bu nedenle akut C hepatiti düşünülen olgularda 3-6 ay içinde Anti-HCV tekrarlanmalıdır. HCV-RNA ise daha erken tanı için faydalı olabilir. Anti-HCV kontrolü, yüksek kronikleşme olasılığı nedeniyle de yapılmalıdır.

Henüz HCV'ne karşı etkili bir aşı geliştirilmemiştir. Bu nedenle infeksiyondan korunma, virüsün bulaşmasını engellemeye yönelik önlemleri almaya dayanmaktadır.³⁶

Hepatit G Virüsü

Hepatit GB-C virüsü ile aynı olduğu anlaşılan hepatit G virüsü (HGV), *flaviviridae* ailesinden tek zincirli, bir virüs olup yaklaşık 9400 bazlık bir RNA genomuna sahiptir. HGV, GBV-C ile nükleotid dizilişinde %85.5, amino asit dizilişinde ise %100 oranında benzerlik göstermektedir.¹²

Parenteral yolla bulaştığı bildirilen virüsün seksüel ya da perinatal bulaşımına ilişkin veriler henüz yetersizdir. Henüz HGV'nü saptamaya yönelik serolojik bir yöntem geliştirilemediği için bugün için sadece HGV-RNA araştırılabilmektedir. Parenteral bulaşma için risk gruplarını oluşturan intravenöz madde bağımlıları, hemofili ve hemodiyaliz hastalarında HGV-RNA prevalansı yüksek bulunmuştur.⁶⁶ Etiyolojisi belirlenemeyen akut ve kronik hepatit olgularında kontrol grubuna göre önemli bir oranda saptandığı bildirilmesine karşın,⁶⁷ son gözlemler HGV'nün non A-E hepatitlerinin etiyojisinde yer almadığı, kronik hastalığa yol açmadığı ve birlikte bulunan A, B ya da C hepatitinin seyri etkilmediği şeklindedir.⁶⁸ Benzer şekilde HGV enfeksiyonu ile hepatit arasında nedensel bir ilişki saptanmamış, var olan HCV enfeksiyonunu kötüleştirdiğine dair bir bulgu elde edilmemiştir.⁶⁹ Musuko ve arkadaşları ise virüsle infekte hemodiyaliz hastalarının hiçbirinde serum transaminaz düzeylerinde artış saptamamışlardır.⁷⁰ Keza etiyojisi belirlenemeyen fulminan hepatit olgularındaki rolü de tartışmalıdır.^{71,72} Bu verilerin ışığında bakıldığında bugün için HGV'nün karaciğer hastalıklarındaki rolü yeterli netliğe sahip olmayıp bu konuda daha araştırmalara gereksinim vardır.³⁶

Kaynaklar

1. Seef LB. Diagnosis, therapy and prognosis of viral hepatitis. *Hepatology*; A Textbook of Liver Disease'de. Ed. Zakim D, Boyer TD. 3. baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996; 1067-1145.
2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-6.
3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-8.
4. Rizzetto M, Canese MG, Arico S ve ark. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in the liver and in the serum of HbsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
6. Reyes Gr, Purdy MA, Kim JP ve ark. Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-9.
7. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A non-B hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 7810-5.
8. Malnick SDH, Lurie Y, Bass D. A new hepatitis virus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 62-4.
9. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB ve ark. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 135: 673-88.
10. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP ve ark. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401-5.
11. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ ve ark. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995; 1: 564-9.
12. Linnen J, Wages JJr, Zhang-Keck ZY ve ark. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
13. Colen JI, Ticehurst JR, Purcell RH ve ark. Complete nucleotide sequence of wild-type hepatitis A virus. Comparison with different strains of hepatitis A virus and other picornaviruses. *J Virol* 1987; 61: 50-9.
14. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. *Viral Hepatitis and Liver Disease'de*. Ed Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. Baltimore, Williams&Wilkins, 1991; 76-8.
15. Fagan E, Yousef G, Brahm J ve ark. Persistence of hepatitis A virus in fulminant hepatitis and after liver transplantation. *J Med Virol* 1990; 30: 131-6.
16. Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H, Otsuda T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *J Med Virol* 1996; 50: 322-4.
17. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10. baskı Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997; 265-302.
18. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
19. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. *Aktüel Tip Derg* 1997; 2: 119-22.
20. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services. Recommendations for protection against viral hepatitis: recommendations of the immunization practices advisory committee. *Ann Intern Med* 1985; 103: 391-402.
21. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS ve ark. Evidence for a virus in non-A/non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23-31.
22. Chauhan A, Jameal S, Dlawari JB ve ark. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149-50.
23. Khuroo MS, Rustgi VK, Dawson GJ ve ark. Spectrum of hepatitis E virus infection in India. *J Med Virol* 1994; 43: 281-6.
24. Fields HA, Favorov MO, Margolis HS. The hepatitis E virus: A review. *J Clin Immunoassay* 1993; 16: 215-23.
25. Değertekin H, Dalgıç G, Yükselen V, Badur S. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde akut viral hepatitlerde hepatitis E'nin yeri. *Gastroenteroloji* 1995; 6: 411-3.
26. Clayson ET, Myint KSA, Snitbhan R ve ark. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995; 172: 927-33.
27. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH ve ark. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a U.S. traveller to Pakistan. *Lancet* 1992; 340: 426-7.
28. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *J Virol* 1977; 23: 368-76.
29. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489-95.
30. Blum HE. Hepatitis B virus: Significance of naturally occurring mutants. *Intervirology* 1993; 35: 40-50.
31. Carman W, Thomas H, Domingo E. Viral genetic variation: hepatitis B virus as a clinical example. *Lancet* 1993; 341: 349-53.
32. Moradpour R, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *New Engl J Med* 1995; 332: 1092-3.
33. Hindman SH, Gravelle CR, Murphy BL, Bradley DW, Budge WR, Maynard JE. "e" antigen, dane particles and serum DNA polymerase activity in HBsAg carriers. *Ann Intern Med* 1976; 85: 458-60.
34. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437-55.
35. Chau KK, Hargie MP, Decker RH ve ark. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 1983; 3: 142-9.
36. Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S. Cellular immunity and hepatitis associated (Australia) antigen liver disease. *Lancet* 1972; i: 723-6.

37. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335-40.
38. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987; 7: 758-63.
39. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987; 7: 302-6.
40. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M ve ark. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-4.
41. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729-37.
42. Caredda F, Antinori S, Re T ve ark. Course and prognosis of acute HDV infection. *Hepatitis Delta Virus and Its Infection*'da. Ed. Rizzetto M, Gerin JL, Purcell RH. New York, Alan R. Liss, 1987; 267-76.
43. Caredda F, D'Arminio MA, Rossi E ve ark. Prospective study a epidemic delta infection in drug addicts. *Prog Clin Biol Res* 1983; 143: 245-50.
44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A ve ark. Delta virus infection and severe hepatitis: An epidemic in Yupca Indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100: 339-44.
45. Rizzetto M, Verme G, Recchia S ve ark. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen: An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-41.
46. Bonino F, Negro F, Baldi M ve ark. The natural history of chronic delta hepatitis. *Hepatitis Delta Virus and Its Infection*'da. Ed. Rizzetto M, Gerin JL, Purcell RH. New York, Alan R. Liss, 1987; 145-52.
47. Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261: 1321-5.
48. Farci P, Gerin JL, Aragona M ve ark. Diagnostic and prognostic significance of the IgM antibody to the hepatitis delta virus. *JAMA* 1986; 255: 1443-6.
49. Aragona M, Macagno S, Caredda F. Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987; i: 478-80.
50. Brechot C. Hepatitis C virus: Molecular biology and genetic variability. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (suppl): 6s-21s.
51. Simmonds P, Alberti A, Bonino F ve ark. A proposed system for nomenclature of genotypes for hepatitis C virus. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
52. Booth J, Foster G, Kumar U ve ark. Chronic hepatitis C virus infections: predictive value of genotype and level of viraemia on disease progression and response to interferon alfa. *Gut* 1995; 36: 427-32.
53. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K ve ark. Factors predictive of response to interferon-alfa therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088-94.
54. Yenen Ş. Viral hepatitler. İnfeksiyon Hastalıkları'nda. Ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 641-700.
55. Tillmann HL, Manns MP. Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (suppl): 27s-40s.
56. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute viral hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases'da. Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 4. baskı. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1136-53.
57. Tassopoulos NC. Patterns of progression: unpredictability and risk of decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (suppl): 41s-8s.
58. Yuki N, Hayashi N, Kamada T. HCV viraemia and liver injury in symptom-free blood donors. *Lancet* 1993; 342: 444.
59. Pozzato G, Moretti M, Franzin F ve ark. Severity of liver disease with different HCV clones. *Lancet* 1991; 338: 509.
60. Honda M, Kaneko S, Sakai A ve ark. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-51.
61. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *New Engl J Med* 1994; 331: 1607-11.
62. Takase S, Tsutsumi M, Kawahara H, Takada N, Takada A. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 9-13.
63. Weltman M, Brotodihardjo A, Crewe E ve ark. Coinfection with hepatitis B and C, C and D viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alfa treatment. *J Viral Hepatitis*. 1995; 2: 39-45.
64. Gordon S, Elloway R, Long J, Dmuchowski C. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs intravenous drug use. *Hepatology* 1993; 18: 1338-43.
65. Sjogren MH. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 929-56.
66. Alter HJ. The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. *New Engl J Med* 1996; 334: 1536-7.
67. Fiordalisi G, Zanella I, Mantero G ve ark. High prevalence of GB virus C infection in a group of Italian patients with hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis* 1996; 174: 181-3.
68. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT ve ark. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *New Engl J Med* 1997; 336: 741-6.
69. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J ve ark. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *New Engl J Med* 1997; 336: 747-54.
70. Musuko K, Mitsui T, Iwano K ve ark. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 1996; 334: 1485-8.
71. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-2.
72. Sallie R. Shaw J, Mutimer D. GBV-C virus and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1996; 347: 1552.

Geliş tarihi: 13.05.1997

Kabul tarihi: 13.08.1997

İletişim adresi:

Doç. Dr. Sebati Özdemir
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hepatoloji Bilim Dalı
K.M.Paşa 34303 İSTANBUL
Tel: (0212) 588 48 00