



Hepatit C

Prof. Dr. Hakan Şentürk

VİRUS

Hepatit C virusu bir RNA virusudur. Bilinen en küçük viruslar arasındadır ve oldukça heterojen bir yapısı olduğu bilinmektedir. Spontan mutasyonun sık olduğu bir virus olduğundan bağışıklık sistemi bu virusu kontrol altına almakta güçlük çekmektedir.

GENOTİP VE QUASISPECİES KAVRAMLARI

Hepatit C virusunun genomik yapıları arasında heterojenite olan alt gruplarına genotip denilmektedir. Genotiplerde kendi içlerinde heterojenite göstermektedirler ve quasispecies denilen türleri vardır. Genotip ve quasispecies'lerin hastalığın hastalığın kliniği ve tedavilere yanıtla ne tür ilişkilerinin olduğunu daha sonraki bölümlerde irdelleyeceğiz.

BULAŞMA

Hepatit C virusu insandan insana parenteral temas ile bulaşmaktadır. Kuzey Avrupa ve ABD'de geçmişteki en önemli bulaşma kan ve kan ürünleri ve uyuşturucu kullananlarda iğne paylaşımı ile olmuştur. Ülkemizde ise bulaşma yolunun nasıl olduğu daha az barizdir, çünkü hepatit C saptananların önemli bir kısmında yukarıda belirtilen yollarla bulaşma söz konusu değildir. Parenteral işlemler için kullanılan tıbbi malzemelerin birden fazla kişiye kullanılması bulaşma nedeni olabilir. Hatta enteral kullanılan endoskop gibi tıbbi cihazların bile uygun dezinfeksiyon koşulları bulunmaması halinde bulaş kaynağı olabilecekleri belirtilmektedir. Günümüzde iğne ve enjektör gibi sık olarak kullanılan tıbbi malzemeler, bir kişiye kullanıldıktan sonra atıldığından bulaşma azalmıştır. Seksüel temasla bulaşma olup olmadığı da halen tartışmalı bir konudur. Tarafımızdan yapılan araştırmalar tek-eşli cinsel ilişkinin bir bulaşma yolu olmadığı yolundadır. Çünkü 100 hepatit C hastasının eşinde yapılan araştırmada, bunların ancak birisinde hepatit C virusu bulunmuştur. Ancak çok-eşliliğin hepatit C riskini arttırdığı kabul edilmektedir.

Ev-içi, iş ve diğer sosyal temasların hepatit C bulaşmasına yol açmadığı kabul edilmektedir.

Günümüzde tüm kan merkezleri bağış olarak aldıkları kanlarda Anti-HCV antikorları araştırmaktadır. Bu nedenle kan transfüzyonu ile bulaşma ihtimali çok zayıftır. Kan ürünlerinin hazırlanmasında kullanılan yöntemler de uygun olduğu takdirde HCV ile kontaminasyon söz konusu olamaz.

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C'nin genel toplumdaki sıklığı, Mısır'da %5'in üzerinde, Japonya'da %2-3, ABD ve Fransa'da %1-2, diğer Avrupa ülkelerinde ise %0.3-1 arasındadır. Ülkemizde, tarafımızdan yapılan ve 5000 sağlıklı kişiyi kapsayan bir çalışmada sıklık %0.3 bulunmuştur. Aynı taramada HBsAg pozitifliği oranı ise %8 civarındadır. Oysa, Mısır hariç, yukarıda söz edilen ülkelerde HBsAg pozitiflik oranı %1'in altındadır. Sonuçta ülkemizin hepatit C açısından şanslı bir konumda olduğu söylenebilir. Bu taramanın nisbeten genç olan bir hasta popülasyonunda yapıldığı dikkate alındığında, daha yaşlı olan popülasyonda biraz daha yüksek oranlara rastlanabileceği düşünülebilir.

KLİNİK VE DOĞAL SEYİR

Hepatit C, hastalığın geç everelerine kadar sessiz olan bir hastalıktır. Hele hastalığı akut hepatit devresinde yakalamak çok zordur. Çünkü genellikle asemptomatiktir, veya semptomlar özgül değildir. İkterik akut hepatiti tanımak zor değildir. Unutulmamalıdır ki akut devrede anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye gelmeleri 4-6 hafta almaktadır ve tanı konulabilmesi için HCV-RNA'nın araştırılması gerekir. Anikterik olgularda ise, halsizlik, yorgunluk ve dispepsi gibi semptomlarda akut hepatitin akla gelmesi bu yönden tetkik yapılmasıyla tanı konulabilir. Hastanın yakın zamanda parenteral kuşkulu bir temasa maruz kalması da tanıya yardımcı noktalardan birisidir. Olayın akut hepatit evresinde yakalanması tedavi açısından çok avantajlı bir noktadır. Çünkü akut hepatit devresinde tedavinin etkinliği %80'in üzerindedir.

Akut hepatit geçirenlerin %30'unda olay iyileşme ile sonuçlanmakta ve HCV-RNA spontan olarak kaybolmaktadır. Olguların %70'inde ise hepatit C kronikleşmektedir. Kronikleşen olgularda yukarıda da belirtildiği genellikle klinik hastalık sirozun geç evrelerine ve hatta hepatoselüler karsinom gelişinceye kadar sessiz kalabilir. Muhtemel semptomlar, halsizlik, yorgunluk, düşük egzersiz toleransı, hazımsızlık olabilir. Kronik hepatit C olgularının %70-80'inde olay bu devrede kalmakta ve siroz gelişmemekte, %20-30 olguda ise hastalık siroza ilerlemektedir. Başlangıçta siroz kompensedir, yani özofagus varisi, asit, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlar yoktur. Ancak her geçen yıl hastaların %5'i dekompanse olmakta, %1-2'sinde de hepatoselüler kar-

sinom gelişmektedir. Siroza gitme riski, virüse 40 yaşından sonra maruz klanlarda, birlikte alkol alanlarda ve erkeklerde daha yüksektir. Akut hepatitden sonra kronik hepatitin gelişme süresi ortalama 10 yıl, siroz gelişme süresi 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişme süresi ise 30 yıldır. Dolayısıyla hepatit C yavaş ilerleyen, ancak yaşamları boyunca hastaların ortalama %10'unda ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır.

Fizik muayene tamamen normal olabilir. Ancak kronik hepatit evresindekilerin yarısından fazlasında hepatomegali mevcuttur. Splenomegali, palmar eritem, spider anjiom, jinekoma, kas erimesi, ekimozlar gibi bulgular ise genellikle siroz gelişen olgularda bulunmaktadır. İlginç olarak bu evredeki hastaların bile çoğunluğu tümüyle asemptomatiktir. Bazı hastalarda tanı lichen planus, kriyoglobulinemi gibi hepatit C ile yakın ilişkisi olan hastalıkların semptomları ile konulmaktadır.

Laboratuvar tetkiklerinde birinci sırada "serum Anti-HCV" gelmektedir. Doğruluğundan emin olunabilmesi için birkaç kez tekrar edilebilmesi gerekir. İlginç olarak kan merkezlerinde yapılan testlerde Anti-HCV + bulunanların %30'unda daha sonra tekrarlanan testlerde Anti-HCV – bulunmaktadır. Anti-HCV hem hastalığı geçirip iyileşenlerde, hem de halen aktif replikasyon devam edenlerde +'dir. İkinci serolojik test HCV-RNA'dır. Bu test çok çeşitli metodlarla yapılmaktadır. Tanısal olarak yapılması gereken PCR metodudur. Bu metodunda çok çeşitli uygulamaları vardır. Ticari kitler ve dikkatli laboratuvar koşulları olmadığı takdirde yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı yüksektir. HCV-RNA negatif olduğuna karar verilen, fizik muayenesi ve diğer laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmayan hastalarda hepatit C'nin geçirildiğine ve halen aktif infeksiyonun olmadığına karar verilebilir. Ancak bu kişiler hepatit C'ye karşı immün kabul edilememektedirler. Çünkü bu antikorların bulunmasına karşın kişi tekrar aynı virusla infekte olabilmektedir.

Kronik hepatit C olan hastalar serum ALT düzeyi açısından iki grupta müतालa edilebilirler. Bir grupta HCV-RNA pozitif olmasına karşın, serum ALT düzeyi tekrarlanan tetkiklerde normal sınırlar içerisindedir. Diğer grupta ise serum ALT düzeyi yüksektir. Ancak bu yüksek olan grupta da ALT düzeyi ondülasyon göstermektedir, ve zaman zaman bu gruptakilerde de düzey normal sınırlar içerisine inebilmektedir. Ancak daha sonraki tetkiklerde tekrar yükseldiği görülmektedir. Serum AST, GGT, alkali fosfataz gibi tetkiklerde de yükselmeler bulunabilir. Kronik hepatit C'de Serum GGT düzeyinin yüksek bulunması seyrek değildir. Siroz geliştiğinde serum bilirubin ve gama-globulin düzeylerinde yükselme, serum albumin düzeyinde düşme, protrombin zamanında uzama ve sitopeni bulunabilir. Her ne kadar serum, fizik muayenesi ve serum ALT düzeyi normal olan bir hepatit C hastasının karaciğer biyopsisinde genel olarak hafif hasar saptanmaktaysa da, siroz bile bulunabilmesi

mümkündür. Tüm karaciğer fonksiyonları normal olmasına rağmen fizik muayenesinde anormallikler saptanan hastalar da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkanlar gibi tetkik edilmelidirler.

Anti-HCV + saptanan hastaların bir kısmında Anti-LKM antikorları pozitif bulunabilmektedir. Bunlarda genellikle HCV-RNA negatiftir. Bu hastalarda IFN tedavisi ile alevlenme olmakta ve immünsüpresif tedavi ile sonuç alınabilmektedir.

Kronik hepatit C'de görüntüleme yöntemlerinin tanıda çok fazla önemi olmamakla birlikte, yapılması da kaçınılmazdır. Genellikle anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır. Bazı hastalarda ekojenite artışı bulunabilir. Bu görünüm genellikle yağlanma bulgusu kabul edilmekle birlikte, özgül değildir ve kronik karaciğer hastalıklarının ileri devrelerinde ve özellikle siroz gelişmesi halinde de karaciğerde ekojenite artışı saptanabilmektedir. Bunun yanında ultrasonografi bilier sistem ve eğer varsa, karaciğerde yer kaplayan lezyon konusunda bilgi vermektedir. Zaten perkütan karaciğer biyopsisi öncesi ultrasonografi elzemdir.

Spiral trifazik tomografi ve manyetik rezonans gibi incelemeler ise ancak karaciğerde yer kaplayan lezyon bulunması halinde endikedir.

Kronik hepatiti C'de karaciğer biyopsisi yapılması gereklidir. Çünkü fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın histolojik ağırlığı arasında her zaman iyi bir ilişki yoktur. Biyopside HAI (Histolojik aktivite indeksi) saptanmaktadır. Son zamanlarda bu klasik skorlamanın yerini daha pratik bir skorlama sistemi olan *Metavir skoru* alma eğilimindedir. Bu skorlamalarda bir yandan karaciğerdeki iltihabi aktivite bir yandan da fibroz derecesi değerlendirilmektedir. Çeşitli çalışmalar göstermektedir ki kronik hepatit C infeksiyonu esnasında iltihabi aktivite çok hafif olsa dahi fibroz ilerleyebilmektedir. Yani karaciğer biyopsisinin en önemli amacı fibroz derecesinin değerlendirilmesidir. Fibroz derecesi 0-4 arasında değişmektedir. Fibroz'un 0 olması halinde standard koşullarda tedavi gereksizdir. Ancak bazı özel koşullar tedavi endikasyonu olabilir: Histolojik aktivitenin ve serum ALT düzeyinin çok yüksek olması gibi. Fibrozun 1-2 olması, tedavi için en uygun devredir. Fibroz 3 devresine geldiğinde tedavide başarı şansı düşmekte, 4 yani siroz evresine geldiğinde ise tedaviden başarılı sonuç elde etme ihtimali çok azalmaktadır. Anti-HCV ve HCV-RNA + olan hastaların ALT düzeylerinin normal olması halinde tedavide başarı şansı çok azdır. Bunların bir kısmında serum ALT düzeyi sürekli normal bulunurken bir kısmında zaman içinde ALT düzeyi yükselmektedir.

TEDAVİ

Akut hepatit C'de tedavi gerekip gerekmediği konusu yakın zamanlara kadar tartışmalıydı. Ancak araştırmalar göstermektedir ki akut evrede tedavi

çok etkilidir ve kronikleşme riskinin %70'lerde olması nedeniyle tedavi yapılmasında yarar vardır. Tedavi 6 ay süreyle haftada 3 kez 3 MU interferon-alfa veya haftada 1 kez pegylated interferon ve 800-1200 mg ribavirin ile yapılmaktadır. Bu tedaviyle hastaların %90'ında hepatit C virusunun kalıcı eliminasyonu sağlanabilmektedir.

Kronik hepatit C'de tedaviye nasıl karar verileceği yukarıda anlatılmıştır. Kısaca özetlersek, tedavi için en uygun hasta, serum ALT düzeyi normalin üst sınırınının 1.5 kat üstünde veya daha fazla olan, karaciğerde fibrozu bulunan, ve 60 yaşın altındaki hastadır. Ancak yaş kesin bir bağlayıcı faktör değildir, daha ileri yaştakilerin de tedavileri düşünülebilir.

Hepatit C'nin tedavisi bu konuda uzun vadeli tecrübesi olan merkezlerin konusudur. Bu nedenle biz bu hastaların Üniversitelerin Hepatoloji Merkezlerince takip ve tedavi edilmeleri görüşündeyiz. Ancak konuya meraklı her hekim bu ekiplere katılabilir. Tedavide klasik olarak haftada 3 kez 3 MU interferon-alfa ve günde 800-1200 mg ribavirin kullanılmaktadır. Bulunduğu taktirde interferon-alfa yerine haftada bir kez pegylated-interferon kullanılması tedavinin başarı şansını arttırmaktadır. Tedavi en az 1 yıl sürdürülmelidir. Bazen 18 aya uzatılması da düşünülebilir. Böyle bir tedaviyi hastaların %80'i tamamlayabilmekte, ancak %20'lik bir kısımda ciddi ancak geri dönüşümlü yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi veya sub-terapötik dozlara düşürülmesi gerekebilmektedir. Tedavi için olumsuz kabul edilen faktörler: Genotip 1, sirkülasyonda yüksek virus konsantrasyonu, ve siroz bulunmasıdır. Bu tür tedavilerin sonucunda hastaların yaklaşık yarısında HCV-RNA kaybolup, serum ALT düzeyi normale dönerken, geri kalan yarıda bu sonuç alınmamaktadır. Birinci grup "yanıtlı", ikinci grup ise "primer yanıtsız" olarak tanımlanmaktadır. Yanıtlı olanların ise yaklaşık yarısında tedavi kesildikten sonra HCV-RNA tekrar ortaya çıkmaktadır, bunların büyük bir kısmında serum ALT'de tekrar yükselirken, bir diğer kısmında serum ALT normal sınırlar içerisinde kalabilmektedir. İlk gruptakiler "nüks" olarak tanımlanırken, ikinci gruptakiler virolojik nüks olarak tanımlanmaktadırlar. Nükslerin %80'i tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ay içinde, %90'ı da 1 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Tabii ki bu gruplar arasında prognozu en iyi olanlar kalıcı yanıtlılardır. Bunların büyük bir çoğunluğunda histolojik bulgularda gerilemekte, hayat kalitesi yükselmekte ve hastalar tam olarak sağlıklarına kavuşmaktadırlar. Tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'ları geri gelmesine karşın serum ALT düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalanlarda da prognoz oldukça iyidir. Nüks olanların bile yarıya yakınında histolojik düzelme olmaktadır. Nüks olan hastalar, primer yanıtsız olanlardan farklı değerlendirilmektedirler ve bu grubun bir şekilde kalıcı yanıtlı hale çevrilebilecekleri umudu vardır. Primer yanıtsızların dahi bir kısmında histolojik düzelme olabilmekte ve en azından hepatoselüler karsinom gelişme riski azalmaktadır.

Değişik tedavi uygulamaları vardır: Örneğin, tedavinin ilk aylarında interferon-alfa'nın hergün uygulanması veya pre-siroz/siroz safhasında olup tedavi sonrası nüks gelişenlerde iltihabi aktiviteyi baskılamak için sürekli interferon-alfa uygulanması gibi.

Hepatit C tedavisinde interferonla kombine olarak veya tek başına denen bir başka ilaç thymosine-alfa'dır. Bu ilacın tedavi konusundaki etkinliğine karar vermek için henüz elimizde yeterli veri yoktur.

KORUNMA

Hepatit C'nin henüz etkili bir aşısı yoktur. Ancak bu konuda yoğun bir çalışma devam etmektedir. Önümüzdeki onyıllar içinde pratiğe yansiyacak gelişmeler beklenebilir.

Aşı olmadığı için tek korunma önlemi hijyenik koşullara uygun davranılmasıdır. Yegane bulaşma yolu kan gibi görünmektedir. Ancak hepatit C taşıyan bir kişi için kullanılan bir iğnenin bir başkasına kazai olarak batmasıyla dahi bulaşma ihtimali %5'in altındadır. Yani hepatit C kolay bulaşmamaktadır. Ancak bulaştığı takdirde de %70 kronikleşme riski taşıdığı unutulmamalıdır.

SONUÇ

Hepatit C virusu bilinen en küçük canlılardan birisi olmasına karşın, insan sağlığını ciddi olarak tehdit eden bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Kan teması ile bulaşmaktadır ve bulaşma için bulaşan kan volümünün yüksek olması gerekmektedir. Aşısı yoktur. Akut hepatit nadiren ikterlidir, ve çoğunlukla asemptomatiktir. Akut hepatit tanısında tek işaretliyiçi HCV-RNA'dır. Bu evrede tedavi ile %90 oranında virus elimine edilebilir. Tanı konulmadığı takdirde %70 kronikleşme söz konusudur. Kronikleşenlerin %70'inde olay kronik hepatit safhasında kalmakta, ancak %30'da olay siroz ilerlemektedir. Siroz gelişenlerde her yıl için %5 dekompanasyon ve %1-2 primer karaciğer kanseri gelişme riski vardır. Dekompanasyon gelişenlerde her yıl için %20'ye yakın ölüm riski vardır. Primer karaciğer kanseri olgularının ise çok büyük bir kısmı tanı konulduğunda radikal yöntemlerle (ör. rezeksiyon) tedavi edilebilir safhayı aşmıştır ve beklenen ömür süresi seyrek olarak 6 ayın üzerine çıkmaktadır. Kronik Hepatit C'de tedavi sonuçları halen tatmin edici olmamakla birlikte çok başarısız da değildir.

Hepatit C için etkili bir yaklaşım aşağıdaki parçaları içermelidir:

1. Herhangi bir kişinin kanı ile temas etmiş bir materyal bir başkası için kullanılmamalıdır.

2. Akut hepatit çağrıştıran semptomları (halsizlik, yorgunluk, dispepsi, subfebril ateş gibi) olan hastalarda serum transaminaz düzeyleri yüksekse ve anti-HAV IgM ile anti-HBc IgM negatif çıkarsa HCV-RNA'ya bakılmalıdır.

3. Akut hepatit C tanısı konulan hastalar bir Hepatoloji Merkezine gönderilmeli ve derhal tedavi başlanmalıdır.
4. İzah edilemeyen konstitüsyonel semptomları olanlarda mutlaka AST, ALT, GGT testleri yapılmalı, bunlarda ve/veya fizik muayenede anormallik saptanması halinde bu hastalarda hepatit C için ileri tetkik yapılmalıdır.
5. Kronik hepatit C tanısı konulanlar, bir hepatoloji merkezine sevk edilmeli, tedavileri için karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilmelidir.
6. Hepatit C'ye bağlı siroz tanısı konulanlardan kompanse olanlar, hala immun-modülatuar ve anti-viral tedaviden yararlandırılabilirler. Bunlara karaciğer karsinomu açısından 3 ay arayla dikkatli bir ultrasonografi yapılmalıdır. Dekompansе olanlar ise anti-fibrotik, profilaktik (tersiyer profilaksi: ör. özofagus varislerinin kanamasını, spontan bakteriyel peritonit gelişmesini engellemek) ve semptomatik tedaviden yararlandırılabilirler. Nihai çözüm karaciğer transplantasyonudur.
7. *Ülkemizde karaciğer transplantasyonun daha fazla yapılabilmesi için organ bağıışı teşvik edilmelidir.*