

Hepatitler: Eski Bir Hastalıkta Önemli Yenilikler

Prof.Dr.Şinasi ÖZSOYLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Pediatri ABD.

Tarihi hemen insanlık kadar eski olan ve değişik bakteri, spiroket, sepsis, metabolik bozuluk, kalp yetmezliği, ilaçlar, immünojik bozukluk ve daha çok yakın zamana kadar Epstein-Barr, Cocksackie, Echo, adeno, sitomegalovirus, herpes, kabakulak, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık ve diğer viruslarla da oluşacağına dair elimizde çok az veri vardı.

İkinci cihan savaşı sonrası başlayan gayretlerle 5 hepatit virusu markerlerinden birisinin 1964'de gösterilmesinden bu yana geçen sürede hepatit viruslarında A, B, C, D'ye karşı elimizde tanı koydurucu yöntemler gelişmesi yanında A ve B viruslarına karşı aşı geliştirilip insanlarda kullanılmaya başlanmış olması son yıllarda bilimsel araştırma gayretlerinin ne kadar verimli olduklarının çok önemli objektif birer göstergesidir.

Tüm dünyada yaygın olan hepatitler, genellikle geri kalmış yörelerde daha sıklıkla görüldüğünden maalesef ülkemizin de büyük problemidir. 45 milyondan fazla insanımızın A hepatiti geçirmiş olması yanında, 18 milyondan fazla vatandaşımızın B hepatiti ile karşılaşmış olduğu ve bunun 2.5 milyondan fazlasının taşıyıcı olduğu hesaplanmaktadır. Bu yönden bakılınca hepatitlerin biz Türk hekimleri ve araştırmacıları için bir bilimsel merak olması kadar pratik çözüm bekleyen önemli bir sorunumuz olduğu açıktır. Bir araştırma dergimizin bu iki yönü ile de çok enteresan olan konuyu dikkate getirmek istemesini çok önemli gördüğümü belirtmek isterim.

Bir alışkanlık olarak hepatotrop olduğu söylenen hepatit virusları için genellikle karaciğer hastalığı kliniği verirdi tabirini kullanmamız çok daha doğru olur. Bir RNA virusu olan A hepatit

virüsünün enterositler ve Kupffer hücrelerinde gösterilmesi yanında, antijenin dalak, böbrek ve abdominal lenf bezlerinde bulunması ve kemik iliğini tutarak aplastik anemi yaptığı hakkında bulgular da mevcuttur (1). Nadir olan (< 1%) fulminant seyretmesi dışında bu virusa bağlı hepatitte prognoz genellikle çok iyi olup kısa sürede tamamen iyileşme ile sonuçlandığı kabul edilir. Ancak kısa süre önce Almanyadaki bir Türk çocuğunun bulguları bu hususta dikkatli takip gerekebileceğini işaret etmektedir (2).

A hepatiti ülkemizde genellikle çocukluk çağı enfeksiyonu olup gelişmiş ülkelerin bulgularını aksettiren klasik kitaplardakinden farklıdır. Bu enfeksiyonu çocukken geçirmek prognoz yönünden daha uygun olduğundan, sanitasyon şartları düzeltilip bu enfeksiyon hızının azaltılmasına kadar tıbbi bir endikasyon olmadıkça gamaglobulin yapılmasına gerek olmadığı görüşü gittikçe taraf toplamaktadır (3). A virus aşısının çok pahalı olması yaygın kullanılmasına müsaade etmemesi, ellerin yemeklerden önce yıkanması ve çevre temizliğinin önemini dikkate getirmektedir.

Hepatit B virusuna (HBV) ait HBsAg (eskiden Avusturalya antijeni de deniyordu) gösterilmesi ile hepatitlerin etyolojik faktörlerinin farklılığına ilk işaret elde edilmiştir. Bu DNA virusu da sıklıkla karaciğer hastalığını yapmasına karşın hepatosit dışında safra kanalı epiteli, dalak, pankreas, böbrek, miyokard, deri, kemik iliği ve periferik kan hücrelerinde [trombositler tarafımızdan (4)] gösterilmiştir. A virusu hepatositlerde çoğalarak onların nekrozuna sebep olurken, HBV'nin hepatositlerde çoğalması hastalık yapmayıp, konakçı T hücrelerinin bu virusa reak-

siyonunun hepatosit nekrozuna neden olduğu kabul edilmektedir.

HBV ülkemizde bazı ülkelere göre daha çok yaygındır. Bu virüsün başta parenteral olmak üzere, seksüel ve perinatal nakledilmesi genellikle kabul edilmekte idi. Son zamanlarda metaanaliz ile bizim uzun süreden beri gözlediğimiz oral yolun (3,6) en azından Akdeniz ülkeleri için esas olması ileri sürülmüştür (5). HBV'nin hepatit yapması dışında Gianotti-Crosti hastalığı, nefrit, poliarteritis nodosa, miyaljia romatika, miksed kriyoglobulinemi gibi sistemik immun kompleks hastalıklarına da neden olduğu gösterilmiştir. Virusların immun kompleks hastalıklarını başlatabileceğinin ilk örneği HBV ile verilmiş olması, tıpta yeni bir nosyonu ortaya çıkarmıştır. Bu virüsün çeşitli komponentlerinden HBcAg'ye karşı antikor oluşması (Anti HBc-IgM) nadir olan intrauterin enfeksiyonlar da tesbit edildiği halde, süt çocukluğu çağında oluşmaması (7) ve HBsAg taşıyıcılarının D virusu ile karşılaşmalarında ise yüksek miktarda IgM tipinde Anti HBc yapmaları (8) immünolojik reaksiyonların değerlendirilmesine de yeni görüşler getirecektir. HBV'nin çeşitli antijenlerinin sentezi hepatositin nüve veya sitoplazmasında yapılırken bu virüsün DNA'sının hepatoselluler karsinoma hücrelerinin DNA'sına entegre bulunması bilimsel ilginin bir başka yönünü teşkil ettiği gibi virus-kanser ilişkisine örnek gösterilmiştir. Ancak son yıllarda bu genomun aktiv-nonaktif olması tartışmaları anlayışımıza yeni bir boyut kazandırmıştır.

HBV'nin %25 vak'ada akut hepatit, %65 vak'ada geçici subklinik hepatit formu yapmasına ilaveten, enfeksiyonun %10 vak'ada kronik hepatit ve sonucu siroz ve hepatoselluler karsinoma'ya sebep olması yanında, bu enfeksiyonun ülkemiz

gibi sık olduğu ülkelerdeki çocukluk çağı sirozları (9) ve non alkolik sirozlarının büyük kısmının etyolojine açıklık getirmiştir.

Gamaglobulin tatbikile nadir de olsa HBV nakledileceğinin bildirilmesi kullanılma endikasyonunda dikkatli olmamız gerektiği sonucunu doğurmuştur.

A hepatit aşısı pahalı olması yanında enfeksiyonun çok sık olduğu ülkemiz gibi geri kalmış ülkelerde çocuklara erkenden yapılması zorunluluğu uygulamada bazı güçlükler sebep olmaktadır. Ayrıca aşı tatbikatından önce Almanya'da enfeksiyonun çok hızla azalması sanitasyonun önemini bir kere daha dikkate getirmekte (10) ve aşının en az şimdilik pratik önemini azaltmaktadır.

HBV'ye karşı geliştirilen ve nisbeten ucuz olan aşı uygulamasının HBV1 mi? HBV2 yemiimmünite kazandırdığı henüz açık değilse de (11) bu aşının endikasyonlarını daha iyi işaret edebiliyoruz. Ancak Japonya gibi enfeksiyonun sık görüldüğü bir ülkede aşı öncesinde de HBsAg taşıyıcılık oranının hızla düşmesi (12) aşının değerlendirilmesinin yeniden yapılması ve sanitasyonun bu enfeksiyon için de önemini tekrar gündeme getirmiştir.

Bir araştırma dergisinin editoryalinde bu iyi bilinen konunun işleminin nedeni, bilinenleri veya yenilikleri tekrarlamak değil, fakat en iyi bildiğimiz hususlarda dahi yapılan araştırmaların bizi ulaştırdığı merhaleyi işaret etmektedir.

Bu editorial dolayısıyla hepatitler gibi ülkemizin önde gelen problemleri üzerindeki araştırmaların sağlık sorunlarımızın çözümüne yeni umutlar getirmesi kadar, ümit ve temenni ettiğim "Bilimsel ve teknolojik ihracatımızda" en az, araştırma materyeli yönünden bize öncelik sağlayacağını dikkate almamızı gerektiğini vurgulamak istedim.

KAYNAKLAR

1. Domenech P, Palomeque A, Martinez-Gutierrez A, Vinolas N, Vela E, Jimerez R. Severe aplastic anemia following hepatitis A. *Acta Haemat* 76: 227-229,1986.
2. Van den anker JN, Sukhai RN, Dumas AM. Relapsing hepatitis in a child associated with isolation of hepa-titis A virus antigen from liver. *Eur J Pediatr* 147: 333,41988.
3. Özsoylu Ş. akut hepatitler *Katki* 9 (5): 443458,1988.
4. Anoğlu s, Özsoylu Ş. HBsAg in platelets. *Eur J haemat* 39: 191-191,1987.
5. Eddieston A. Modern vaccines. *Hepatitis*. *Lancet* 335:1142-1145,1975.
6. Özsoylu Ş: About viral hepatitis. *Turkish J Pediatrics* 17:69-77,1975.
7. Margolis HS, Xu Z-Y, Nainan OV ve arkadaştan. Poor Igm antibody response to hepatitis B core antigen in infants with hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 115: 609-611,1989.

8. Lettan LA, McCarthy JG, Smith MH et al. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B virus in parenteral drug abusers and their contacts. *New Engl. J Med* 317:1256-1262,1987.
9. Koçak N. Çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında immünolojik çalışmalar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 22: 9-19, 1979.
10. Flehmig B, Heinrich U, Pfisterer M. Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative volunteers. *Lancet* 1:1039-1041,1989.
11. Coursaget P, Yoonnet B, Bourdil C et al. HBsAg positivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet* 2: 1354-1358,1987.
12. Matsuo A, Kusumoto Y, Ohtsuka E et al. Changes in HBsAg carrier rate in Goto Islands, Nagasaki Prefecture, Japon. *Lancet* 335: 955-957,1990.