

# Kronik KC Hastalıklarında HCV'nün Rolü

Doç. Dr. Vedat GÖRAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, DİYARBAKIR

1965 yılında HBV, 1979 yılında HAV saptanmış olmasına rağmen HCV'nun (Hepatitis C Virusu) kimlik yapısı 1990 yılına kadar bilinmemiş, ancak 1990'da çözülmüştür (1). Diğer kronik KC hastalıkları yapan nedenlerin bulunmadığı kriptojenik KC hastalıklarında, bugün için en sık sebebin HCV olduğu anlaşılmıştır. HCV'na bağlı Kronik KC hastalıklarından sebep, iyileşmemiş akut HCV hepatitidir (2, 3). HCV, posttransfüzyon veya sporadik yolla bulaşarak kronik KC hastalığına yol açar. Sporadik NANBH sonucu kronikleşmenin posttransfüzyon (PT) NANBH'na nazaran az oranda olduğu gösterilmiştir. Bunda transfüzyon ile bulaşan HCV'u dışındaki diğer viruslar sorumludur (2, 3).

Almanya'da takip edilen 86 PT-NANBH'de %2 vakada remisyon sağlanmış, %43'nde Kr. Persisan Hepatit gelişirken, %53 vakada kronik aktif hepatit ve siroz gelişmiştir (3). HBV'na bağlı vakalarda Kronik Aktif Hepatitden Kronik Persistan Hepatite dönüşüm olmaktadır, HCV'da bu dönüşüm gösterilememiştir.

Her yıl Avrupa ülkelerinde 175.000, Japonya'da 350.000 yeni NANBH vakasına rastlanmaktadır. Hastalık genelde gençlerde ve 40 yaşın altında görülmektedir. Bunların en az %50'nin Kronik KC Hastalığına sebep olacağı göz önüne alınırsa HCV'nin klinik önemi daha iyi anlaşılacaktır. Bugün için dünyada 100.000 000'den fazla **NANB** taşıyıcısının olduğu varsayılmaktadır (2).

HCV'nun nasıl Kr. KC Hastalığına yol açtığı tam olarak bilinmiyor. Akut HCV Hepatitinde KC enzim aktivitesinin en yüksek olduğu değerlerde, KC dokusu içine HCV'u, PCR [Polymerase Chain Reaction] ve RIA ile gösterilmiştir. Ancak; IgG anti C100-3 (anti-HCV) oluşmaya başladıktan sonra HAV kaybolmaktadır. Bundan sonra kronikleşmede gelişen olaylar henüz tam bilinmemektedir (3, 4).

Geliş Tarihi: 15.5.1992

Kabul Tarihi: 20.6.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Vedat GÖRAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji BD, DİYARBAKIR

HCV'nun en önemli özelliklerinden biri, yüksek oranda kronikleşmeye yol açmasıdır. Akut HBV hepatitlerinde, %85-90 oranında iyileşme olmakta, ancak %10 vakada kronikleşme (%50 Kronik Hepatit, %25 siroz, %25 portür) görülmektedir. Buna mukabil, HCV'na bağlı olarak akut HCV hepatitinde, %25-50 oranında iyileşme olurken, %50-75 vakada da kronikleşme görülmektedir. Yani HCV'u yüksek oranda Kronik KC hastalığına yol açmaktadır (4,15).

Bir hastada HCV'a bağlı Kronik KC hastalığı için şu kriterler gerekir;

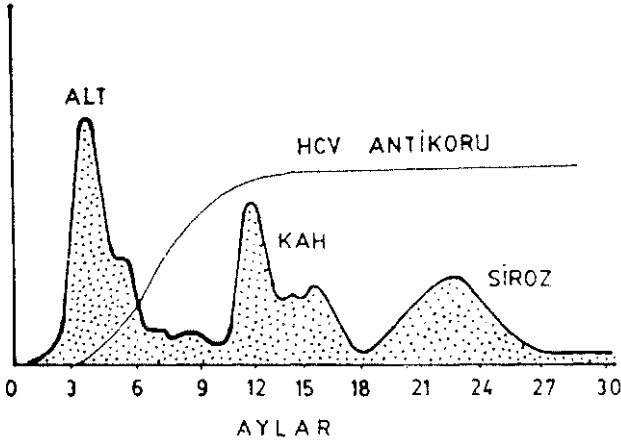
1. Kronik KC hastalığı yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi.

2. Anti-HCV (+)'liğinin en az 6 ay, ortalama 1 yıldan beri devam etmesi, anti-HCV (+)'liğinin RIBA 2 testi ile doğrulanmış olması.

3. Kronik KC hastalığı düşünülen hastada, aralıklı olarak KC enzimlerinin iniş-çıkış (zik-zak) yapması söz konusu ise, o kişide H~V (+) Kr. KC hastalığı düşünülür (2, 3).

HCV (+) Kronik KC hastalığında klinik tablo hafiftir. Bilirubin seviyesi, HBV'na bağlı Kr. KC hastalıklarına nazaran daha düşük seviyededir. ALT (alanin aminotransferaz) pik seviyesi, HBV'na bağlı vakalarda daha fazla HCV'na bağlı vakalarda daha düşüktür. Histolojik yapı, akut hepatit döneminde HAV ve HBV hepatiti gibidir. Tek özellik mikroveziküler steatoz, eosinofilik değişim ve sinüsoidal hücre aktivasyonudur (3). Kronik dönemde ise, HBV'deki gibidir. HBV'na bağlı vakalarda, siroz gelişme riski ileri yaşlarda fazladır. HCV'na bağlı olgularda, 50 yaşın yukarısında siroz gelişimi riski (%39) iken, 50 yaşın altındakilerde (%19'dur) (2, 3).

HCV'na bağlı Kronik KC hastalarında klinik tablo daha hafif ve sessiz iken, HBV'na bağlı vakalarda klinik tablo daha gürültülüdür (2). Ayrıca, HCV'na bağlı KC sirozu vakalarda siroza bağlı komplikasyonların, daha geç ortaya çıkması da önemli bir özelliktir (2). HCV'na bağlı vakalarda klinik ilerleme daha yavaş olup, siroz gelişse bile iyi tolere edilir. Ancak, alkolizm ve immün yetmezlik, dekompanseasyona neden olur.



Şekil 1. Kronik PT. NANB Hepatit gelişimi

Tablo 1. Çeşitli Avrupa ülkelerindeki Kr. KC hastalıklarında Anti-HCV sıklığı

		%de
Almanya	Sporadik NANB	72
	PT-NANB	79
İtalya	SP NANB	71
	PT-NANB	84
	KRİPTOJENİK	74
Yunanistan	SPORADİK	55
	PT	80
İspanya	PT	85
Hollanda	PT	60
Danimarka	PT	80

Tablo 2. Ülkemizde çeşitli merkezlerde Kr, Kc hastalıklarındaki Anti-HCV sıklığı

	Kriptojenik Kr. Hepatit	Kriptojenik Siroz	HBsAg (+) Kr. KC Hastaları
Şentürk (İstanbul)	%66.7	%32	%8.8
Onaran (Y.I.H)	%30.8	%30.4	-
Çolakoğlu (Adana)	%72.4		%10.8
Uzunlumoğlu (Ankara)	%76		
Badur (Çapa)	%52		

Çeşitli Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da Kr. KC hastalıklarında HCV'u en önemli rolü oynarken, diğer ülkelerde HBV daha önde rol almaktadır. Avrupa ülkelerindeki anti-HCV sıklığı Tablo 1'de gösterildi. Buna göre, PT-NANB'ye bağlı Kr. KC hastalıklarında Anti-

HCV sıklığı %79-85 arasında İken, sporadik vakalarda %50-71 arasında değişmektedir. Japonya'da anti-HCV sıklığı, HBsAg (-) Kronik Hepatitlerde %80, siroz vakalarında ise %76 oranındadır (2, 3). HBsAg (+) olan Kr. Hepatitlerde anti-HCV sıklığı %6, sirozda ise %17 dolayındadır. Japonya'da, son yıllarda HBsAg (-) olduğu Kronik KC hastalıkları ve Hepatosellüler Karsinoma (HSK) vakaların sayısında büyük artış olmaktadır. ABD'de PT-Kr. KC hastalıklarında anti-HCV %72, ilaç kullananlarda %86, sporadik vakalarda %33 oranında (+) bulunmuştur (2, 3). Güney Afrika'da ise PT ve sporadik NANB'ye bağlı Kr. KC hastalıklarında anti-HCV sıklığı %51'dir (16).

Ülkemizde de çeşitli merkezlerde Kr. KC hastalıklarında (17, 19) anti-HCV sıklığı araştırılmış olup, sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Bölgemizde bizim yaptığımız çalışmada ise (20), HBsAg (-) Kr. KC hastalıklarında anti-HCV sıklığı %17 olarak bulunmuştur. Şentürk ve ark.'larının %30'luk anti-HCV sonuçları (19), bizim çalışmamızı destekler olup, bölgemizdeki KR. KC hastalıklarında HBV'u, HCV'ndan daha aktif rol oynamaktadır.

HCV'unun (+) olduğu Kronik KC hastalıklarının az bir kısmında HBV'u da bulunabilir. Bu 2 virustan hangisinin kronikleşmede daha aktif rol oynadığı bilinmemektedir.

Otoimmün Kronik Hepatitlerde de anti-HCV sıklığı araştırma konusu olmuştur (21, 22). Lupold hepatitte ortalama %44 oranında, Primer Bilier Siroz'da %38 oranında anti-HCV (+)'liğine rastlanmıştır. Bu ilişki, HCV'nun otoimmüniteyi başlatan bir etken olup olmadığını gündeme getirir. HCV (+) otoimmün Kr. KC hastalığının tesbiti, bu hastalarda steroid tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağı sorusuna yol açmıştır. En sağlıklı olanı, bu hastalarda anti-HCV (+)'liğinin RIBA 2 testi ile doğrulanıp, (-) çıktığı takdirde bunlara steroid verilmesidir. Çünkü, otoimmün hastalarda oluşan Ig'ler sonucu, yalancı anti-HCV (+)'liği oluşmaktadır. Bu nedenle, bunun RIBA2 testi ile doğrulanması gerekir.

### HCV'ndan Korunma

Mutlaka, kan transfüzyonlarında donörlerde anti-HCV taraması yapılmalıdır. Yapılacak anti-HCV taraması, %70-80 oranında PT-NANB hepatiti insidansını azaltır (2, 3). Ayrıca, lüzumsuz kan transfüzyonlarından sakınılmalıdır. Pıhtılaşma faktörleri ile de HCV'u bulaştığından, verilecek pıhtılaşma faktörlerinin ultraviyole ışınlarına veya yüksek kuru ısıya maruz bırakılması (72 saat süreyle 80°C'de) PT-NANB hepatit riskini azaltır (23). Kardiyovasküler cerrahi uygulanacak hastalara veya kan transfüzyonu gerektiren ve majör operasyona alınacak hastalara, HCV İmmün Serum Globulin yapılması, kişiyi HCV'u enfeksiyonundan koruyacaktır (2,3). Tükürük, cinsel ilişki, hastanın eşyaları ile de bulaşma olduğundan bu konulara dikkat edilmesi gerekir. HCV'na karşı aşı ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup, gelecekte mümkün olacaktır.

## TEDAVİ

HCV (+) Kr. KC hastalıklarında 1986 yılında Hoofnagle ve ark. (24) tarafından interferon tedavisi kullanıma sokulmuştur, interferon 2 alfa, haftada 3 kez 3 milyon Ü halinde kullanılmaktadır. Tedavi ile, transaminaz aktivitesi %50 vakada normale döner. KC biopsisinde (intralobüler ve periportal nekroz azalır, KC'deki fibrozis azalır. Portal İnflamasyon pek değişmez histolojik düzelme olabilir. İlaç 6 ay - 1 yıl süreyle kullanılır, ancak tedavi sonunda %50 oranında nüks nedeniyle bazı araştırmacılar, haftada 3 kez 5 Ü'den daha fazla dozla tedaviyi tavsiye etmekte (2 ay süreyle) ve 1 yıllık takip etmeyi önermektedir. Japonya'da ise, interferon 2 beta kullanılmaktadır. Genellikle, ne kadar süreyle ve ne kadar dozda Interferonun kullanılması gerektiği tam bilinmemektedir. İlacın yan etkileri; halsizlik, ateş, nadiren psikolojik değişiklik, hemolitik anemi, thyroidit gibi otoimmün olaylardır. Son zamanlarda dedavide, Ribavirin kullanılmaya başlanmıştır. Hatta, interferon + Ribavirin kombinasyonu da önerilmektedir (2, 3).

## Hepatosellüler Karsinoma (HSK) Olgularında HCV'nun Rolü

HCV'u, Kr. KC hastalıklarına yol açtığı gibi, HSK'a da yol açmaktadır. HBV'na bağlı vakalarda HSK gelişmesi, HBV'nun hücre genomuna integre olması ile oluşur. Ancak, HCV'na bağlı vakalarda HCV'nun hücre genomuna İntegre olduğu gösterilememiştir. HCV, Kr. KC hastalığı zemininde unifokal malign transformasyon şansını artırır. Yapılan çalışmalarda, HCV'nun daha fazla hepatokarsinogenezis etkisine sahip olduğu bulunmuştur. Ör: HSK'nun sık görüldüğü ülkelerden biri olan Japonya'da, HBsAg portörü sayısı 2.4 milyon kişi olup, bunlarda HSK gelişme insidansı yıllık %0.25 iken, anti-HCV (+) 1.4 milyon kişide aynı insidansı %1 olarak bulunmuştur. Yani, HSK gelişme riski, HCV'nda HBV'na nazaran 4 kat daha fazladır. Çeşitli dünya ülkelerinde HSK olgularında anti-HCV sıklığı Tablo 3'de gösterildi. Avrupa ve Japonya'da oran, %65-76 iken, G. Afrika ve ABD'de bu oran daha düşüktür (2, 3). Yurdumuzda bu konu ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Sonuç olarak: HCV'nun doğal hikayesi tümüyle ortaya konulamamıştır. İnfekte kişilerin yaklaşık %50'nde hastalık ilerleyerek kronik hepatite dönüşür.

Tablo 3. Çeşitli dünya ülkelerindeki HSK olgularında Anti-HCV sıklığı

	%dde
İspanya	75
İtalya	65-74
Batı Avrupa	65-75
Japonya	65-76
G. Afrika	36
ABD	34-54

Kronik hepatitli hastaların en az %20'inde siroza dönüşüm söz konusudur. Bu hastalarda, HSK riski artmış gibi görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dusheiko G. Hepatitis C virus update, Gut 1991;32:965-7.
2. Genesca Joan, Juan Esteban, Harvey J Alter. Blood-Borne Non-A, Non-B Hepatitis: Hepatitis C Seminars in liver Disease 1991; 11(2):147-64.
3. Jennifer A. Cuthbert. Hepatitis C. Am J Med Sci 1990; 299 (5):346-55.
4. Keroack MA. Non-A, Non-B hepatitis. The role of Hepatitis C virus and hepatitis E virus. Infectious Disease Practice 1989;13(2):1-8.
5. Jose M. SanchezTopias, Josep M. Barrera, Josep Costa et al. Hepatitis C virus in patients with nonalcoholic chronic liver diseases. Annals of Internal Medicine 1990:112:921-4.
6. Roget M, Buti M, Esteban JL et al. The presence of anti-HCV antibodies in the serum of patients with chronic active hepatitis and antinuclear antibodies. Hepatology 1990; 11 (2):333-4.
7. Tito L, Sanchez JM, Costa J et al. Long-term follow-up of chronic NANB (C) hepatitis. J Hepatol 1990; 11 (2):561.
8. Mattson L, Weiland O, Glaumann H. Chronic non-A, non-B hepatitis developed after transfusion. Outcome during long-term follow up. A comparison. Liver 1989; 9:120-7.
9. Hopf U, Moller B, Küther D et al. Long term follow up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). J Hepatol 1990; 10:69-76.
10. Esteban JL. Hepatitis C. Progression to chronicity. Proceedings of the second International symposium on HCV. Los Angeles November 1990: p:30.
11. Alter HJ, Purcell RH, Shih JWK et al. Defection of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1989; 321:14; 94:1500.
12. Wejtal R, Lindeberg J, Lundin G, Noskrans G. Chronic non-A, non-B hepatitis. A long-term follow-up study in 49 patients. Scand J Gastroenterol 1987; 22:1115-22.
13. McFarlane IG, Smith HM. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis. Lancet 1990: 335-754.
14. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis. Pathogenetic factor or falsepositive result Lancet 1990:1:754.
15. Gray JJ, Wreghitt TG, Friend PJ, et al. Differentiation, between specific and non-specific hepatitis C antibodies in chronic liver disease. Lencet 1990:1:609.
16. Kuo G, Choo W-L, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 224:362-4.

17. Uzunlumoğlu Ö, Dönderici Ö, Çetinkaya H ve ark. Kronik Kc hastalığında hepatit C virüs antikor prevalansı. *Gastroenteroloji* 1990; 1:15-7.
18. Selim Badur. Hepatit C virusu infeksiyonlarının serolojik tanısı. *Klinik Derg* 1990; 3 (2):58-62.
19. Şentürk H, Bonsuz A, Özdemir S ve ark. Çeşitli Kc hastalıklarında ve yüksek risk gruplarında anti-HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1991; 2 (3):334-7.
20. Göral V, Değertekin H, Turhanođlu M ve ark. Güneydođu Anadolu Bölgesinde Kc sirozu etyolojisinde HCVnün rolü. *Gastroenteroloji (Baskıda)*: 1992.
21. Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, et al. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease, evidence for geographical heterogeneity *Lancet* 1991; 338:277-80.
22. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection *Lancet* 1990; 335:258-9.
23. Study Group of the UK Haemophilia centre: Effect of dry heating of coagulation factor concentrates at 80°C for 72 hours on transmission of non-A non-B hepatitis *Lancet* 1988; 2:814-6.
24. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha Interferon A preliminary report *N Engl J Med* 1986; 315:1575-78.