

Bölüm 8

HEPATİT C VİRÜSÜ

Fırat KORLAELÇİ¹

Viroloji ve Genomik Yapı

Hepatit C virüsü (HCV) ilk kez 1989 yılında tanımlanan flaviviridae ailesinden hepacivirus cinsinde yer alan pozitif kutuplu, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Primer hedef yeri olan hepatositte progresif ve persistan karaciğer hasarından, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK)'a kadar değişebilen patolojilere neden olmaktadır (1).

Hepatit C virüsü genomunu oluşturan yapısal proteinler başlıca core (c), E1 ve E2 diye adlandırılmıştır. Core proteini immünojen olup kapsidin oluşumunda görev almaktadır. E1 ve E2 glikoprotein yapıda olup konakçı hücreye girişinde ve tutunmasında görev alırlar. Yapısal olmayan proteinler ise HCV'nin çoğalması ve olgunlaşması için gereklidir. Yapısal olmayan (non structural: NS) proteinler ise; p7(NS1), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, Alternate reading frame protein (ARFP)'dir. Yapısal olmayan bu proteinler güncel HCV tedavilerinde kilit rol oynamaktadır (2).

Hepatit C virüsü genom seviyesinde farklılıklar göstermektedir. HCV'de replikasyonu RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini yapmaktadır. Bu enzim replikasyonda oluşacak hataları tamir fonksiyonu olmadığından viral genomda heterojenite oluşabilmekte, bunun sonucunda mutant virüs oluşmakta, tedaviye yanıt oranının düşük olmasıyla sonuçlanmaktadır. HCV bu heterojen genomlardan; farklı genotipleri ve subgruplar oluşturulmuş, ilk kez 2005 yılında yayınlanmış, daha sonra 2014 yılında güncellenmiştir. Genotipler sayılarla (1, 2, 3..), subgruplar ise küçük harf ile (a, b, c..) temsil edilmektedir (3).

Epidemiyoloji

HCV kronik karaciğer hastalığının dünyada önemli nedenlerinden birisidir. HCV genotipleri ve alt tiplerinin görülme sıklığı ülkeler arası çok değişkenlik göstermektedir. Dünyada en sık gözlenen genotip 1, en seyrek genotip ise 5'tir (4). Dünya sağlık örgütü verilerine göre Türkiye'de en fazla izlenen genotip 1b' dir.

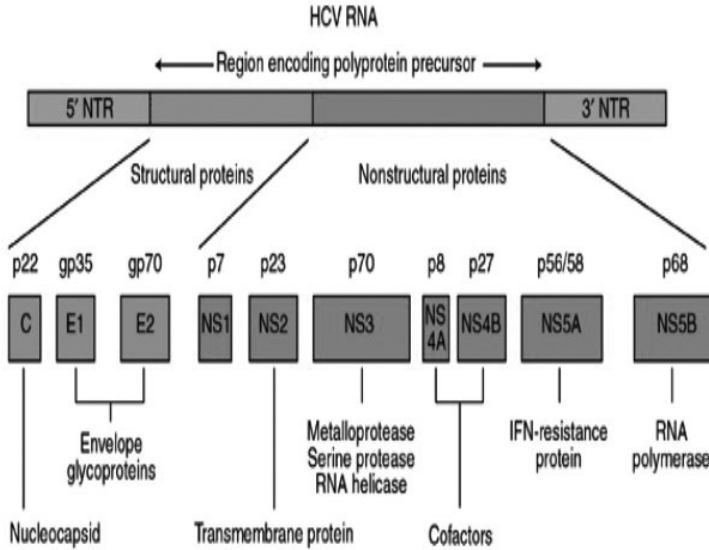
¹ Arş. Gör. Dr. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
e-mail: firtkorlaelci@gmail.com

Genotip 1b'de hastalık daha ağır geçirmekte, interferon tedavisine yanıt oranı düşük olmakta, kronik enfeksiyon ihtimali ve hepatosellüler karsinom (HSK) oluşma ihtimali diğer genotiplerden daha fazladır (5).

Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünya nüfusunun %3'ü hepatit C virüsü ile enfekte olduğu saptanmıştır. Bu oran İngiltere ve İskandinav bölgesinde %1 iken, Mısır'da %15-20 oranı ile prevalansı en çok olan ülkedir (6). Ülkemizin prevalansı nüfusun %0,6-0,8 olup, viremik hasta sayısının 492.000 olduğu tahmin edilmektedir (7).

Patofizyoloji

HCV enfeksiyonunun patogeneğinde hücresel ve hümmoral immünite beraber görev yapar. HCV'ye karşı gelişen ilk antikorlar kapsid ve NS3 (nonstructural 3) proteinleridir. Ayrıca zarf proteinleri (E1 ve E2) ve NS4 proteinlerine spesifik antikor oluşur (şekil 1)(8). Kapsid proteinlerine karşı IgG1 ve IgG3 yapısında antikor oluşurken, diğer proteinlere karşı yalnızca IgG1 yapıda antikor oluşur. E2 yapısında iki tane varyasyon bölgesi bulunur. Hypervariable region-1'den dolayı çok değişken ve farklı antikorla oluşmakta ancak bu antikorlar koruyuculuğu sağlamamakta, bu heterojenite nedeniyle HCV'ye karşı aşı keşfinde başarısızlık sağlamaktadır (9).



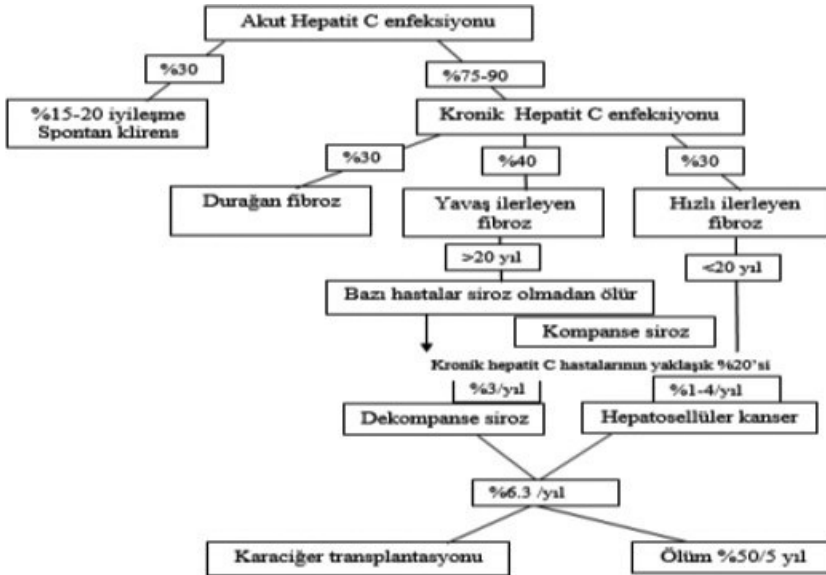
Şekil 1. HCV'nin Genomik Yapısı

Tanı

HCV enfeksiyonunun teyitinde öncelikle anti-HCV testi bakılır. Anti-HCV ile araştırılacak gruplar arasında; parantral bulaş riski yüksek olan hastalar, HIV veya HBV benzeri enfektif hastalığı olanlar, tanısı konulmamış transaminaz yüksekliği olan hastalar, intravenöz madde kullanan kişilerde tarama önerilir. Anti-HCV'nin pozitif oluşu kişinin HCV karşılaştığını gösterir. Akut hepatit ile kronik hastalık veya geçirilmiş hastalık arasındaki ayrım hakkında bilgi vermez. Anti-HCV (+) bireylerde viremi düzeyi için niceleyici HCV-RNA ölçümü yapılır. HCV-RNA'nın kantitatif ölçümünün duyarlılığı ve özüllüğü anti-HCV'den daha yüksek bir yöntemdir (10).

Hastalığın Doğal Seyri

HCV ile enfekte kişilerde hastalığın seyri konakçının immün sistemine, komorbiditesine, alınan virüsün genomuna bağlı olarak hastadan hastaya çok değişkenlik gösterebilir. HCV pozitif kişilerin %15-45'inde spontan HCV RNA negatifleşirken, yetişkinlerin %55-85'inde kronikleşme izlenmektedir. Kronik Hepatit C hastalarının %20-30'unda ilerleyen yıllar içinde siroz oluşmaktadır. Hepatit C'ye bağlı siroz oluşan hastalarında yıllık %1-4'ünde hepatosellüler kanser görülmektedir (Şekil 2)(11).



Şekil 2. HCV enfeksiyonunun seyri

Akut Hepatit C

Virüsle kontaminasyondan sonraki ilk 6 ay içinde çıkan tablodur. Bazen akut hepatit C'li hastalar herhangi bir enfeksiyon semptomu vermeden geçirirken, bazende üst solunum yolu enfeksiyonu gibi semptomlarla geçirebilmektedir. İtker, idrar renginde koyulaşma, akolik gaita, anoreksi, sigaraya karşı tiksinti, dispepsi akut hepatit C'de daha nadirdir. En sık izlenen fizik muayene bulgusu sarılıktır. HCV ile kontaminasyon sonrası 2 -14 gün içerisinde serumda HCV RNA seviyesi ölçülebilir düzeye ulaşır.

Anti-HCV bulaştan yaklaşık 32-46 gün sonra pozitifleşir. Anti-HCV pozitifliği immünsüpresif kişilerde 12-48 haftaya kadar uzayabilmektedir. Erken evrede akut hepatit C enfeksiyon tayininde HCV RNA testi çalışması daha önemlidir. ALT seviyesindeki artış ise 1-3 aya kadar sürebilmektedir. ALT seviyesindeki artış 10 katından daha yüksektir. Akut hepatit C hastalarında %15-45'inde kendiliğinden virüs negatifleşir. Öteyandan bazı hastalarda 6. aydan sonraki ölçümlerde de pozitifdir. Artık bu hastalar kronik hepatit C olarak kabul edilir (12).

Kronik Hepatit C

HCV pozitifliği bilinen hastada HCV RNA düzeyinin 6 aydan daha fazla sürede pozitif olması hepatit C enfeksiyonunun kronikleştiğinin göstergesidir. Kronik hepatit C hastalarının çoğunluğu asemptomatik olup, HCV RNA'nın spontan klirensi çok ender görülür. Klinik çok silik olup, nonspesifik semptomlar; anoreksi, bulantı, halsizlik, yorgunluk mevcuttur. Kronik hepatit C enfeksiyonu terminal dönemde fibrozis, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomla sonuçlanabilir. Kronik hepatit C, hepatosteatoz, alkolik, obez, erkek cinsiyet, insülin direnci, HBV veya HIV enfeksiyon birlikteliği fibrozis sürecini hızlandırmaktadır. Kronik hepatit C hastalarının siroza ilerleyişi klinik olarak silik olup sirozun komplikasyonları geliştiğinde tanısı konulabilmektedir. Sirozlu hastalarda beş yıllık sürvey %85-91, hepatosellüler karsinom gelişme ihtimali %1-4'dür(13).

Okült Hepatit C

Serumda HCV RNA ölçümü negatif iken, hepatosit ve periferel kandaki mononükleer hücrelerde HCV RNA saptanması durumuna okült hepatit C denir. Okült Hepatit C'de HCV RNA negatiftir. Anti HCV (+) ise seropozitif okült hepatit C, anti HCV (-) ise seronegatif okült hepatit C olarak adlandırılır. Hepatit C virüsü her ne kadar hepatotropik virüs olduğu bilinsede okült hepatit C, virüsün ekstrahepatik replikasyonunu göstermektedir. Okült hepatit C, kalıcı

viral yanıt sağlanmış hastalarda da tespit edilebilmektedir. Viral replikasyonun düşük de olsa devam etmesi karaciğer hasarına neden olur (14).

Siroz ve Hepatosellüler Karsinom

Sirozun kompanse döneminde hastalar asemptomatiktir. Dekompanse sirotik hastalar klinik olarak batında asit, özofajial varisler, üst gastrointestinal hemoraji, portal hipertansiyona bağlı gastropati, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati vardır. Dekompanse karaciğer sirozu olan hastaların süryevi belirgin olarak kısalmıştır. Kronik hepatit C hastalarında hepatosellüler kanser gelişme riski yıllık %2-5'tir. Genelde sirozlu hastalarda ortaya çıkar. Klinik bulguları; bazı olgular asemptomatik olabilir. Sağ üst kadran ağrısı ve siroza bağlı kliniğinin aniden kötüleşmesi hepatosellüler karsinom açısından uyarıcı olmalıdır. Serum alfa-fetoprotein yüksekliği, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide kitlenin izlenmesi tanı koymada oldukça duyarlıdır. Hepatosellüler karsinomda gold standart karaciğer biopsisisdir (15).

Ekstrahepatik Bulgular

Esansiyel miks kriyoglobulinemi, liken planus, sjögren sendromu, tip II diyabetes mellitus, periferik nöropati, sistemik vaskülit, Raynoud fenomeni ve membranoproliferatif glomerulonefrit, B hücreli non-Hodgkin lenfoma görülme sıklığında artış izlenmektedir. Primer hastalığı kronik hepatit C tedavi edildiğinde bu sayılan hastalıkların insidansında ve komplikasyonlarında azalma, yaşam kalitesinde artma izlenmektedir(16).

Bulaş

HCV parenteral, cinsel yolla ve perinatal, aile içi bulaş gibi sebeplerle bulaşır. HCV sıklıkla paranteral bulaşır. 1990 yılından önceki yıllarda rutin taramalarda ve kan ve kan ürünleri tranfüzyonlarından önce değerlendirilemediğinden yüksek oranda bulaş gerçekleşmiştir. Ülkemizde de HCV açısından 1996 yılından itibaren kan ve kan ürünleri tranfüzyonlarından önce rutin tarama tetkikleri arasında yer almaktadır. Rutin tarama neticesinde kan transfüzyonu HCV bulaş riski 1/100.000 oranına kadar düşmüştür (17).

Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik hepatit C tedavisinin amacı, tedavinin bitiminden sonraki 12 hafta içinde serumda ölçülemeyecek düzeyde bir HCV RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilmesidir. KVY ile mortalite, karaciğer transplantasyon ihtiyacı, hepatosellüler karsinom ve karaciğer ile alakalı komplikasyonların

azalmasına, yapılan karaciğer biyopsilerinde fibrozis ve nekroinflamasyonun histolojik olarak gerilediği kanıtlanmıştır (18).

1991 yılında kronik HCV tedavisinde ilk kez interferon (IFN), daha sonra ribavirin (RBV) geliştirilmiştir. 2001 yılında PEG-INF'un keşfedilmesiyle tedavi yanıtında artış sağlanmıştır. Daha sonra proteaz inhibitörlerinin keşfi, son olarak direk etkili antiviral (DEA) keşfiyle tedavi başarısı %99'a kadar yükselmiştir(19).

Direkt Etkili Antiviraller

A.NS3/4A proteaz inhibitörleri

HCV replikasyonu için gerekli olan serin proteazları inhibe eder.

I.Kuşak proteaz inhibitörleri; İlaç etkileşimin fazla olması, tedavi doz şemasının kompleks olması, sirotik ve fibrotik hastalarda tedavi yanıtını diğer DEA' den daha düşük olması bu grup ilaçların dezavantajıdır. Bu grupta; Telaprevir, Boseprevir bulunmaktadır.

II.Kuşak proteaz inhibitörleri: HCV tip 1 genotipte tedaviye yanıt daha fazla, direnç gelişim bariyeri düşüktür. Bu sebeple kombine tedavilerde sık kullanılmaktadır. Bu grupta; Paritaprevir, Simeprevir, Asunaprevir, Grazoprevir , Glecaprevir, Voxilaprevir bulunmaktadır.

B- NS5A İnhibitörleri

HCV genotiplerin tümüne etkilidir. Direnç bariyerleri düşüktür. Genotip tip I olan hastalarda diğer DEA kombine edilerek etkili KVV elde edilmektedir .

Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir .

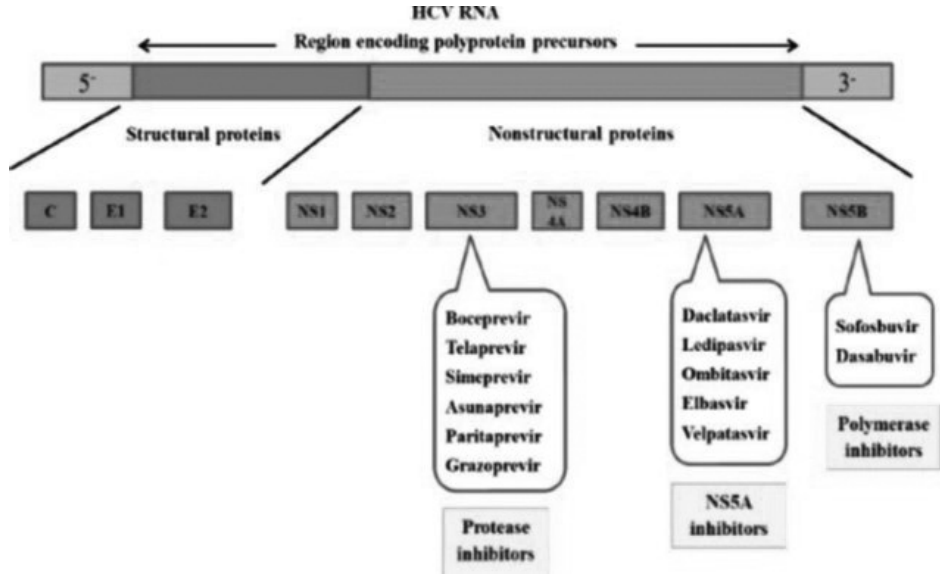
C- NS5B İnhibitörleri

HCV genotiplerinin hepsinde etkilidir. Direnç bariyeri yüksektir. Yeni oluşmaya başlayan RNA sarmalının uzamasını engellerler (Şekil 3)(20).

Nükleozid polimeraz inhibitörlü; Sofosbuvir

Non-nükleozit polimeraz inhibitörü; Dasabuvir

Ayrıca güncel tedaviler içinde ilaç kombinasyonları mevcut olup bu ilaçlar kişinin immün sistemine, organ disfonksiyonu olup olmaması, HCV'nin genotipine bağlı olarak kullanımı değişmektedir.



Şekil 3. Direkt Etkili Antivirallerin HCV genomundaki hedef noktaları

SONUÇ

Hepatit C virüs enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının önemli nedenlerinden biri olup, ilerleyen yıllarda siroz ve hepatosellüler kansere dönüşebilmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testi bozukluğunda Anti-HCV tarama testi mutlaka akılda tutulmalıdır. Anti-HCV (+)'liği saptanan hastalarda viremi düzeyinin ve genotipinin belirlenmesi sonrasında kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda uygun antiviral tedaviye başlanmalıdır. HCV tedavisinde amaç kalıcı viral yanıt oluşturmaktır. Son yıllarda HCV'nin yaşam siklüsü, genomik yapısı ve patogenezi aydınlatıldıkça virüse karşı daha etkili tedaviler geliştirilmiştir. DEA ilaçlar daha önce kullanılan antivirallere nazaran yan etkileri çok daha az, tedavi süresi çok daha kısadır. DEA tedavilerle HCV'ne bağlı gelişen komplikasyon ve ölüm oranlarında ciddi azalma izlenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Seminars in liver disease*. 1995;15(1):41-63.
2. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. HCV Genome and Life Cycle [Internet]. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. 2006 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250393>
3. Fornis X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in microbiology*. 1999;7(10):402-10.

4. Tozun n, ozdogan o, cakaloglu y, idilman r, karasu z, akarca u, et al. seroprevalence of hepatitis b and c virus infections and risk factors in turkey: a fieldwork turhep study. *clin microbiol infect*. 2015;21(11):1020-6
5. Bolcic f, sede m, moretti f, westergaard g, vazquez m, laufer n, quarleri j. analysis of the pkr- ϵ 2alpha phosphorylation homology domain (pephd) of hepatitis c virus genotype 1 in hiv-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *arch virol*. 2012;157:703-11.
6. European Association of the Study of the Liver V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012;32 Suppl 1:2-8.
7. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Alraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3):161-76.
8. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle—An update. *Journal of hepatology*. 2014;61(1):3-13
9. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol*. 2005;15:235-68.
10. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, Herman C, Hackett J, Cohen D, Dawson G, Pawlotsky JM, Cloherty G. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an alloral, interferonfree regimen. *Antivir Ther*. 2018;23:211-7
11. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):717-3
12. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, Herman C, Hackett J, Cohen D, Dawson G, Pawlotsky JM, Cloherty G. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an alloral, interferonfree regimen. *Antivir Ther*. 2018;23:211-7.
13. Grebely J, Prins M, Hellard M, Cox AL, Osburn WO, Lauer G, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(5):408-14.
14. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver International*. 2010;30(4):502-11.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
16. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(1):3-14.
17. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2005;81:376-82
18. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. 2012;308(24):2584-93.
19. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez J a., Al. E. C-SWIFT:Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks. *50th Annu Meet Eur Assoc Study Liver*. 2015;11:1-23.
20. El-Shabrawi M, Hassanin F. Paediatric hepatitis C virus infection and its treatment: Present, past, and future. *Arab J Gastroenterol [Internet]*. 2019 [cited 2019 Oct 7]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197919300760>