

21. YÜZYILDA KRONİK VİRAL HEPATİT

Erol AVŞAR*, Nurdan TÖZÜN*

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üçüncü bin yılda bilim adamları atılan tüm olumlu adımlara rağmen hepatit virüslerine karşı mücadelede yenilmeye doymayan pehlivanın öyküsünü yazmaya devam edecek gibi gözükmektedir.

Viral hepatitler tüm dünyada kendiliğinden düzelen, dahası bazen farkedilmeyen akut hepatitten ölümcül karaciğer kanserine kadar değişen kılıklarda gündeme gelmekte ve masum bir misafirlikten ileri evre siroza kadar insan yaşamını etkileyen senaryolara imza atmaktadır.

Dünya nüfusunun en az 350-450 milyonu hepatit virüsü ile enfektedir. Bunların önemli bir kısmı kronikleşmekte, bir kısmında da hepatoselüler kanser gelişmektedir. Akut hepatit-kronik hepatit-siroz ile başlayan bu serüven kanser ya da ölümle sonuçlanan bir çıkmaz sokağa ulaşmaktadır.

Son on yılda viral hepatit alanında önemli kilometre taşları alınmıştır.

- Hepatit virüslerinin antijenik ve yapısal özellikleri belirlenmiş. DNA/RNA'ları tanımlanmış, dizi analizleri yapılabilmektedir.
- Bilim adamlarının hepatit virüsünü en ince ayrıntılarına, moleküllerine, DNA'sına dahası aminoasit dizilerine kadar bölme sevdasının gerisinde Roma çağından beri geçerli olan "Divide et Imperia" (böl ve yönet) arzusu yatmakta, yani virüsü en ince ayrıntılarına kadar tanıma tutkusunu giderek fragmente etmeye gerekçe kazandırmaktadır.
- Virüslerin hasar mekanizması ve kalıcı hasara götüren biyolojik olayların üzerindeki esrar perdesi kısmen kalkmış, sitokinler, viral replikasyon, apoptoz, hücre içi sinyalleşme ve gen ekspresyonu gibi konular daha iyi anlaşılmıştır.
- Hastalığın doğal seyri az çok bilinmektedir.
- Antiviral tedavilerde yüzyılın "liste başı" ilacı olan Interferon'un yanısıra yeni denenen antiviraller -özellikle nükleozid analogları- tek başına ya da kombine tedavide umut verici olmuştur.

1. On yıldır en fazla deneyim kazanılan ve en etkili gözükten ilaç tüm eksiklikleri ve olumsuzluklarına rağmen interferondur.
2. Diğer antiviraller, özellikle nükleozid analogları tek başına ya da kombine olarak kullanıldığında kalıcı cevap oranını arttırmada oldukça etkili gözükmekte ve 21. yüzyılın gündemini hayli meşgul edeceğe benzemektedir.
3. Karaciğerin özel yapısı, ilaçların first pass yeri olması, gen tedavisi için kullanılan virüslerin hepatotropik olması, karaciğer hücre membran reseptörlerinin özelliği bu sıradışı organı birçok hedef tedaviye elverişli kılmaktadır. Bu nedenle gen tedavisi ve DNA-RNA'ya yönelik tedaviler önümüzdeki yıllarda daha ön plana geçecek gibi gözükmektedir.

21. yüzyılda viral hepatit alanında en büyük beklenti hastalığın kökünün kazanılmasıyla sonuçlanacak aşı ve benzeri ajanların tüm hepatit virüsleri için geliştirilmiş ve yaygınlaştırılmış olmasıdır. HBV aşısının tüm dünyada yaygın olarak her yeni doğana uygulanması ile yakın bir gelecekte HBV'ye bağlı karaciğer hastalıkları, tıpkı bir zamanların çiçek hastalığı gibi tıp tarihi kitaplarına gömülecek; ancak son derece değişken, inatçı, her saldırıda kılık değiştirerek kaçmayı başaran HCV için aşı geliştirilmesi biraz zaman alacaktır.

HBV ile birlikte işbirlikçisi delta virüsü de yok olurken, Hepatit G virüsündeki gelişmeler de HCV'yi izleyecektir. Karaciğerden çok diğer organlara ilgi duyan ve karaciğerde "masum izleyici" rolü oynayan HGV virüsü ise bugün için sadece yelpazede bir kanat olarak dikkati çekse de beklenmeyen hastalıklara yol açtığına anlaşılması hiç de şaşırtıcı olmayacaktır.

HEPATİT B VİRÜSÜ QUO VADIS?

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'i HBV ile enfektedir. Bunların %25-40'ında siroz ve/veya HCC gelişmekte ve başlıca ölüm nedeni olmaktadır. Blumberg'in Avustralya yerlilerinin kanında HbsAg'yi bulmasından sonra HBV'nin moleküler yapısı ile ilgili sırlar çözülmüş s,c,x,p genlerinin yapıları ve işlevleri tanımlanmış, mutasyonları, çoğalma mekanizmaları gün ışığına çıkarılmış, HBV aşısının geliştirilmesi ve universal aşılama programının yaygınlaştırılmasıyla birlikte bilim adamlarının heyecanı ve ilgisi HBV'den HCV ve diğer virüslere yönelmiştir. Bu konuda ümit verici çalışmalar HBV taşıyıcılığının %30'u bulunduğu uzakdoğuda, yaygın aşılama programından sonra HCC insidansının azalmaya yüz tutmasıyla doruğa ulaşmıştır. Kronik HBV'de son on yılda önem kazanmış, önümüzdeki yıllarda da hepatit tutkunlarını heyecanlandıracak konular: Mutant virüsler sorunu, moleküler tanı yöntemleri ve yeni antivirallerdir.

A. Mutant virüsler

HBV'nin son yıllarda epidemiyolojisi ve seyri değişim göstermiştir. Endemik bölgelerde HBV'nin vertikal ve horizontal veya parenteral - seksüel yolla geçtiği bilinmektedir. Aşılama programının yaygınlaşmasıyla birlikte yenidoğan çağında alınan, erken yaşlarda mutasyona uğrayan, düşük DNA titreli ve dolayısıyla da tedaviye iyi cevap veren HBV türleri tabloya hakim olmaya başlamıştır. Virüsün immün saldırıdan kurtulmak için geliştirdiği kaçış yolları olan precore, core, core promoter mutasyonları hastalığı, tedavi ve prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. HBV virüsü DNA virüsü olmasına rağmen reverstranskriptaz aktivitesini kullanarak pregenomik bir mRNA yolu ile çoğalır. Ancak kopyalamayı sağlayan bu enzimin nükleotid dizisinin doğruluğu okuma (proofreading) aktivitesi olmadığından çoğalma ve transkripsiyon aşamasında HBV DNA'da çok sayıda mutasyon olma eğilimi vardır. Mutasyonlar virüsün biyolojik davranışını değiştirirler. Örneğin; precore bölgesinde 1896 pozisyonun da tek bir nükleotid değişikliği nedeniyle oluşan stop codon mutasyonu HBe Ag sentezine engel olur. HBe minus mutant adı verilen bu tip değişik yapıdaki virüslerin daha ağır hastalığa yol açtığı, fulminant seyir gösterebildiği, IFN tedavisine direnç kazandırdığı ileri sürülmüşse de daha sonra IFN'a cevapsızlığın daha çok hastanın yaşı ve lezyonun ağırlığı ile ilgili olduğu, hatta Türkiye gibi HBe (-) mutantların hakim olduğu ülkelerde bu hastaların tedaviye daha iyi cevap verdiği, ancak tedavi sonrası nükslerin sık olduğu anlaşılmıştır.

Core mutasyonlarının daha geç ortaya çıkıp ilerleyici karaciğer hasarına yol açabileceği bilinmekte; ancak tedaviye cevabı ne ölçüde etkilediği bilinmemektedir. HBV de iyi bilinen bir diğer mutant da HBV aşısı ve / veya HBIG yapılan bebeklerde ortaya çıkan S gen mutasyonlarıdır. HBV'ye karşı bağışıklığın geliştirilmesinde, transplant öncesi ve sonrası greftin reenfeksiyonunun önlenmesinde ve HBV'nin toplumdan eradikasyonunda önemli bir handikap olan S mutantlar ancak poliklonal HBIG kullanılması ile önlenebilecek gibi gözükmemektedir. Hepatit virüsü gibi immün saldırıyı püskürten bir virüs için bu mutasyonlar ne ilk ne de sonudur. Örneğin p geni mutasyonları yeni bir umut gibi gözükken 2' 3' dideoxy 3'thiocytidin (3TC) (lamivudine) ile tedavi sırasında viral revers transkriptazın YMDD motifinde ortaya çıkmakta ve Lamivudine direnç geliştirerek tedavinin geleceğini karartmaktadır.

X geni mutasyonlarının ise anlamı daha da az bilinmektedir. Bunların viral replikasyonu azaltarak yararlı mı olduğu yoksa temelde transaktivasyonda rolü olan x geninin karsinogenezi mi hızlandırdığı zaman içindeki çalışmalarda ortaya çıkacaktır. Her ne şekilde olursa olsun viral mutantların ortaya çıkması replikasyonun durması ya da hastalığın reaktivasyonu, tedaviye cevap

ya da direnç oluşması veya nötralizan antikör oluşması açısından bir dönüm noktasıdır. Mutant virüslerle nasıl başedileceği geleceğin sorunlarının başında gelmektedir.

B. Tanı Yöntemleri

Günümüzde ortaya çıkan ve aşılması gereken ikinci bir sorun da laboratuvar testlerinin bizlere ne ölçüde yardımcı olduğudur. Seçenekler arttıkça ve daha duyarlı olduğu ileri sürülen testler uygulamaya girdikçe kaos ve yanlış kullanım artmaktadır.

- HBV DNA'nın moleküler biyolojik yöntemler veya PCR ile saptanması virüs replikasyonunun mutlak göstergesi midir?
- HBV DNA'nın hibridizasyon ile saptanması viral partiküllerin ml'de 10 kopyanın üzerinde olduğunu gösterir ki bu da tedaviye alınma ya da izleme için yeterlidir. Nükleik asit amplifikasyon testleri ancak varyantların, escape mutantların ya da diğer mutantların saptanmasının ya da dizi analizinin gerekli olduğu özel durumlarda yarar sağlar. Tanı yöntemlerinde sadeleşmeye gitmek masrafı da azaltacaktır.

C. Tedavide beklentiler

HBV'de tedavinin amacı virüsün temizlenmesi, semptomların kontrolü, inflamasyonun azalması ve uzun vadede siroz ve HCC'nin önlenmesidir.

Bugün için etkinliği en iyi bilinen ajan olan interferon alfa yine de ideal ilaç olmaktan uzaktır.

Eldeki verilere göre ALT'si yüksek, HBV DNA'sı "hibridizasyon" yöntemi ile düşük titrede (<200 pg/ul) pozitif, immün yetmezliği olmayan, histolojisi aktif hastalarda seçilmiş tedavi olan IFN haftada 3 gün 9-10 milyon ünitelik bir dozda 4-6 ay süre ile kullanıldığında yaklaşık %30-40 civarında HbeAg ve HBV DNA kaybını sağlamakta, bunların %5-10'u serokonversiyonu izleyen on yıl içinde nüksetmekte, %10'unda ise HbeAg yok olmaktadır.

Oysa kendi seyrine bırakılan bir kronik hepatitte yıllık HBe serokonversiyonu %10, HBs serokonversiyonu %0.5-2.3 olup prekor mutant olanlarda bu olasılık daha da azdır ve hastalığın hızla siroza ilerlediği ileri sürülmektedir. Tedavi ile serokonversiyon sağlanan ve non replikatif faza geçen olgularda yaşam süresinin uzadığı ve tedavinin bu açıdan cost-effektive olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tedavinin uzun dönemde siroza gidişi durdurduğu ve HCC'yi de önlediğinin geniş serili prospektif çalışmalarla kanıtlanması halinde antiviral tedavinin bu grupta ne denli önemli olduğu anlaşılacaktır. IFN tedavisinin yüksek maliyetinin yanısıra bazı hasta gruplarında etkisiz oluşu, bazılarında da ciddi yan etkilere yol açması bilim adamlarını yeni arayışlara yöneltmiştir. Dekompansé sirozu olan, immün suprese hastalar, mutant virüsle enfekte olanlar, dual veya triple virüs enfeksiyonları, ALT'si normal veya viral yükü yüksek hastalarda, transplant sonrası reenfeksiyonlarda ivedi ve kesin çözümlere gereksinim vardır.

HBV'de yeni umutlar arasında nükleozid analogları yüreklere biraz su serpmiştir.

HBV tedavisinde yeni umutlar

Birinci jenerasyon nükleozid analoglarından vidarabine, ARA-A asiklovir ile yapılan başarısız denemelerden sonra ikinci kuşak nükleozid analogları geliştirilmiştir. Bunlardan ilki olan fialuridine ağır mitokondrial hasar ile birlikte ölüme sonuçlanan klinik tablolara yol açınca süratle kullanımdan kaldırılmıştır. Bu olay "cehennemin yolunun iyi niyet taşları ile döşeli olduğunun" göstergesidir...

Bu kötü deneyimden sonra, DNA polimerazın retrovirüslerin revers transkriptazına benzer yapısından yola çıkarak geliştirilen nükleozid analogları ileride ıslah edilmek kaydıyla, şimdilik amaca hizmet eder gibi görünmektedir. HIV için kullanılırken HCV'ye etkinliği tesadüfen ortaya çıkan lamivudine, dört yıllık bir deneyimin de verdiği rahatlıkla ve emniyet duygusuyla fialuridine felaketinden sonra neredeyse dört elle sarıldığımız bir antiviral ajanı olmuştur.

Bir yıllık tedavide HBV DNA'yı neredeyse yok eden lamivudine 358 kronik HBV'li hastanın %98'inde HBV DNA'yı suprese etmiştir. Hem de birinci ayın sonunda ulaşılan bu mucizevi

sonuçlardaki başarı ne yazık ki iki önemli handikapla gölgelenmektedir. Tedavi bitiminde ALT ve HBV DNA yükselmekte ve zaman içinde P geni ile S geninin örtüştüğü yerde ortaya çıkan mutasyonlar (YMDD) lamivudine direnç yaratmaktadır (%12). Farklı etki mekanizmaları nedeniyle lamivudin'in IFN ile kombine edilmesi mantıklı gelmekteyse de Shalm ve ark.'nın geniş çalışmasında IFN+Lamivudine kombinasyonu monoterapiye üstün bulunmamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar ise kombine tedavideki cevabın daha iyi olduğu yönünde mesaj vermektedir. Diğer taraftan lamivudine tedavisi ile ortaya çıkan YMDD mutasyonlarının önemi iyi bilinmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudinin ilk tercih edilmesi gereken iki özel durum. Dekompanse siroz ve transplant hastalarıdır. Dekompanse sirozlu hastalarda interferon çok tehlikelidir ve kullanılmamalıdır. Bu hastalarda lamivudine ile klinik evrelerde gerileme ve laboratuvar testlerde iyileşme rapor edilmiştir. Bunun yanında böbrek ve karaciğer nakli sonrası gelişen reenfeksiyon veya de novo enfeksiyonların tedavisinde de lamivudine oldukça etkili bulunmuş ve rejeksiyona neden olmadığı gösterilmiştir.

Lamivudinin oral kullanılması, biyoyararlılığının yüksek olması, HBV-DNA'yı kısa sürede baskılaması, teratojenik olmaması diğer antivirallerle kombine edilebilmesi ilacın avantajlarıdır. Ama aynı lamivudinin iki dezavantajı mevcuttur. Bunlardan biri tedavi süresidir. Halen lamivudine tedavisinin süresi konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Wild tip hastalarda bu süre HBe/AntiHBe serokonversiyonuna kadar olabilir. Ama prekor mutantlı hastalarda tedavi süresi tam olarak belirlenememiştir. Literatürde halen 4 yıldır tedavi olan hastalar vardır. Lamivudine'nin uzun süre belki de hayat boyu kullanılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir. Lamivudinin 2. dezavantajı ise tedavinin 7-8. aylarında ortaya çıkan dirençli suş gelişimi sorunudur. Bu hastalarda tedavi süresinin uzunluğu ile dirençli suşların ortaya çıkması koreledir. Dirençli suşların önemi ve bu hastalarda tedavinin devam edip etmeyeceği halen muamma olmaya devam etmektedir. Ama genel eğilim tedavinin devamı yönündedir.

Sıklık guanidin türevi famsiklovir pensiklovirin oral formu olup, özellikle transplant hastalarında reenfeksiyonu önleme amacıyla kullanılmıştır.

333 kronik HBV'si olan hastada yapılan bir çalışmada 500 mg famsiklovir, onaltı hafta süreyle kullanılmış ve HBV DNA tedavinin bitiminden sekiz ay sonraki takiplerde bile düşük bulunmuştur. Famsiklovirin etkisi lamivudinden zayıf, kemik iliğine yan etkisi daha fazladır. Yeni nükleozid analoglarından lobucavir, BNS 200 475 ve Adefovir Dipivoxil ile Faz III çalışmaları devam etmektedir.

Famsiklovir ile yapısal benzerlik gösteren bir diğer nükleozid analogu gansiklovir'dir. Kronik hepatit B tedavisinde oral gansiklovirin kullanıldığı bir çalışmada oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Aynı çalışmada ilaca ait ciddi yan etkilerin görülmediği ve diğer antivirallerle kombine edilebileceği bildirilmiştir. Gansiklovirin bir diğer endikasyonu da aynen famsiklovirde olduğu gibi transplant sonrası enfeksiyonlardır.

Nükleozid analogları ile diğer bir şok lobucavir de yaşanmıştır. Hayvan çalışmalarında çok etkili bulunan lobucavir ile ilgili insan çalışmalarına başlanıldığı sırada uzun süre tedavi alan hayvanlarda HCC ve vaginal tümör gelişimi bildirilmiş ve insan çalışmaları durdurulmuştur. Nükleozid analogları içinde en yeni ve etkili olanı adefovir dipivoxil'dir. Adefovir dipivoxil hem invitro hem de invivo koşullarda HBV-DNA'yı baskılamaktadır. Adefovir dipivoxil, özellikle lamivudine tedavisi sırasında ortaya çıkan dirençli suşların tedavisinde umut verici görünmektedir.

21. yüzyılda geliştirilecek olan nükleozid analoglarından beklenen özellikler şunlar olmalıdır:

1. Viral DNA veya RNA'yı inhibe ederken mitokondrial hasara yol açmamalı.
2. Supercoiled ccc DNA'yı etkili olmalı.
3. İlaç kesildiğinde nüks olmamalı.
4. Uzun dönem kullanıldığında viral mutant olmamalı.
5. Yan etkileri minimal veya hiç olmamalı.

D. Diğer Tedaviler

a. Kombine tedaviler: Eldeki silahların gücünün kısıtlı olması, bazen de geri tepmesi, bilim adamlarını yeni arayışlara yöneltmiştir. Kombine tedaviler arasında en popüler olanı

Lamivudine+IFN'dan söz edilmiştir. Diğerleri arasında kortikosteroid uygulama/kesme + IFN alfa ve gama, IFN alfa ve beta, asiklovir+IFN, indometasin+IFN, ursodeoxycholic acid+IFN, ancak marjinal iyileşmelere yol açan, bazıları potansiyel tehlike taşıyan tedavi yöntemleridir. Bu tedavilerin maddi ve yan etkileri oldukça yüksektir.

b. İmmün sistemi hedefleyen tedaviler: Umut bağlanan tedaviler arasında HBV aşısı, hematopoietik büyüme faktörleri ve immün sistemin manipülasyonuna yönelik tedavilerdir. GM-CSF ve G-CSF tek başına ya da IFN ile birlikte HBV ve HCV de ümit verici sonuçlara ulaştırmıştır. GM-CSF hem IFN'nin antiviral etkisini de arttırmakta hem de hematopoiezi uyararak IFN'nin olumsuz etkisini gidermektedir. Gelecekteki çalışmaların bir kısmını bu konu oluşturacaktır. Thymosine alfa ile yapılan ilk çalışmalar istenilen sonuçları vermediyse de IFN ile kombine olarak yapılan tedaviler gelecek yıllarda güncelleşmeye benzemektedir. HBV'nin immün klirensinin mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasından sonra gözler immün sistemin manipülasyonuna odaklanmıştır. Geleceğin tedavileri arasında antisense oligonükleotidler, genetik olarak hazırlanmış ribozimler ve aşılardan çekici gözükmektedir. Bu ajanların amacı HBV'nin replikasyonu sırasındaki ara ürünleri yok etmektir.

Recombinant HbsAg aşısı ile yapılmış olan az sayıdaki pilot çalışmanın cesaret vermesinden sonra HBcAg'ye özgü spesifik antijenik epitoplar kullanılarak geliştirilen aşılardan olumlu sonuçlar vermiştir. Antijenik peptitler veya aşı kullanılarak HBV DNA'nın eliminasyonu sağlanabilmektedir. HBV transgenik sıçanlarda oniki aylık HBV aşısı tedavisi HbsAg klirensini %83, HBeAg klirensini %89 oranında sağlamıştır.

Aşı hem sitolitik mekanizmaları uyararak hem de HBV proteinlerine non sitolitik bir inaktivasyon yaparak IL-2 ve gama IFN ile birlikte HBV yüzey transkriptini suprese etmektedir. Bu konuda daha da ilgi uyandıran, HBV klirensinde daha önemli rolü olan CTL cevabını uyaran core aşılardır. Diğer taraftan DNA immünizasyonu CTL cevabını fazla uyararak viral klirensi kolaylaştırmaktadır. Prizmanın bir başka yüzünde bağışıklığın edinsel yolla geçirilmesi (adoptif transfer) yöntemi yer alır.

Kemik iliği nakli yapılacak kişilere HBV'ye karşı bağışıklığı olan donörden alınan iliğin nakli alıcıda HBV'nin eliminasyonunu sağlayınca HBV'ye bağışık donörlerden alınan periferik kan lenfosit enjeksiyonlarının da benzer etkisi olduğu görülmüştür. Gelecekte HBV'nin kemik iliği nakli ile tedavisi pahalı ve riskli gibi gözükmekte ise de uygulanabilir olduğu saptanmıştır.

Ribozimler: RNA'yı parçalayabilen küçük RNA molekülleri olup doğrudan doğruya RNA'nın transkripsiyonuna engel olurlar. Bir ribozim birçok hedef RNA'yı parçalayabilir. Böylece ribozimler gen ekspresyonu ve viral replikasyonu inhibe ederler. Ancak bunların in-vivo ve in-vitro etkinlikleri farklıdır. Ribozimlere bugün için yarı otomatik saldırı silahı gözüyle bakılmaktadır.

Antisense oligonükleotidler ise RNA'ya özel olarak bağlanarak RNA-DNA (antisense DNA) veya RNA-RNA hibridleri oluşturan ve RNA replikasyonu, ters transkripsiyon ve messenger RNA translasyonunu durduran nükleik asitlerdir. Hücre içi RNA'lar bunların antisense etkisini artırır. Antisense oligonükleotidlerin ayrıca non antisense etkileri yani hücre içinde normalde latent olan endonükleazların aktivasyonu, otofosforilasyon protein kinaz aktivasyonu gibi etkileri vardır.

Antisense teknoloji tarımda fevkalade başarılı sonuçlara ulaştırmakta, örneğin; domatesin yumuşamasına yol açan poligalaktosaminaz geni bloke edilince kaliteli domates elde edilebilmekte; ancak istenmeyen non antisense etkileri tıp alanındaki kullanımını kısıtlamaktadır.

Bu yöntemlere yine de sihirli mermi gözüyle bakılmaktadır.

İleride hücrenin spesifik RNA yapılarına yüksek affinite gösteren, küçük moleküllerin hedef RNA'yı parçalayacakları yöntemler ağırlık kazanacak gibi durmaktadır.

DNA mutantları ve viral peptid değiştiriciler

Bu hücre içi immünizasyon yöntemi hücre içindeki normal yapılara karşı hareket eden peptid veya proteinlerin intrasellular olarak sentezlenmesine dayalı bir yöntemdir. Çeşitli uzunluktaki değişik polipeptitler viral core'un carboxy terminal bölgesi ile füzyon yaparlar ve DNA mutantları meydana gelir.

Bu tedaviler, peptitlerin bağlanma özellikleri; istenmeyen etkileri, direnç ya da uygulama vektörleri gibi sorunlar aşılanca IFN ya da nükleozid analogları gibi mevcut tedavilere ek olarak yarar sağlayabileceklerdir.

Bütün bu uygulamalarda, deney ortamından canlı ortama geçişte farklılıklar yaşanmasına karşılık önümüzdeki yıllar bu konuda ilerlediğimizi mi yoksa kendi etrafımızda mı döndüğümüzü ortaya koyacaktır.

HBV'DE ÇÖZÜM BEKLEYEN SORUNLAR

- Transaminazları normal histolojik aktivitesi hafif, HBV DNA ve HBeAg negatif olan hastalar, dekompanse sirozu olanlar, tedaviye cevapsız vakalar, ekstrahepatik manifestasyonlar (PAN, Glomerulonefrit) kemoterapi sonrası rebound olanlar, dual veya üçlü enfeksiyonu olanlar, organ nakli ve immün yetmezliği olanlar ile karaciğer nakli olanlar nüks konusu, bu hastalarda uzun vadede antiviral tedavi indikasyonu süresi ve etkinliğini belirleme açısından yeni deneyimleri zorunlu kılmaktadır.
- Karaciğer nakli olmadan önce yapılan HBIG'in ve nükleozid analogların kullanılmasının HBV reenfeksiyonunu önlemede yararlı olabileceği; ancak transplant sonrası uzun süreli belki de ömür boyu kullanılması gereken Lamuvidine veya Famsiklovir gibi ilaçlar ile rezistans gelişebileceği HBIG ile de S mutantlarının oluşabileceği bilindiğinden gelecekte bu sorunların da aşılması gerektiği ortadadır.

HBV'DEN KORUNMA

Taşıyıcılıktan kansere kadar uzanan tehlikeli serüvende en akılcı yol virüsün sınır kapılarından defedilmesidir. Ne yazık ki dünyada birçok hastalıkta olduğu gibi viral hepatitte de kalıcı hasarların tedavisine daha fazla yatırım yapılmış, ucuz ve güvenilir aşuların üretilip yaygınlaştırılması uzun yıllar almıştır. Bugün dünyada 80'in üzerinde ülkede tüm yenidoğanlara HBV aşısı uygulanmaktadır, ya da uygulanması için ilke kararı alınmıştır. Dahası bu aşular A, B ve diğerlerini içeren karma aşular haline getirilmeye çalışılmaktadır. Rekombinan yöntemlerle geliştirilen aşuların immünojenitesi yüksek, yan etkileri azdır. Annenin viral yükünün fazla olduğu durumlarda HBs gen mutasyonları gelişerek bebeklerin taşıyıcı olabileceği, özellikle HBIG ile bağışıklama güçlendirildiğinde bu olasılığın yüksek olduğu nitekim transplant hastalarında da HBIG uygulamasından sonra S mutantlarının görüldüğü bilinmektedir. Bunlar ya in-utero enfeksiyonla geçen ya da aşı/HBIG baskısıyla sonradan oluşan HBV variantlarıdır. HBV aşısının yaygınlaşmasıyla dünyada aşıyla önlenemeyen yegâne kanser türü olan HCC'nin de sıklığının azaldığını bildiren yayınlar yüreklere umut serpmiştir. 2000'li yıllarda geliştirilecek 3. jenerasyon aşılardan beklenen %100 etkin olmaları, PreS1 ve PreS2 epitoplarını da içermeleri böylece kaçak mutant sorununu tümüyle ortadan kalkmasıdır.

KRONİK DELTA HEPATİTİ

Defektif bir virüs olan ve ancak HBsAg'nin varlığında replike olan HDV ilk tanımlandığı yıllarda büyük ilgiyi çekmiş, ancak daha sonraları adından daha az bahsedilir olmuştur. Delta hepatiti azalmakta mıdır? Efektif HBV aşılama kampanyalarının bu virüsü de eradike edeceği ne kadar doğrusa IV ilaç bağımlılarında dispozabl enjektörlerin yaygınlaşmasının HDV enfeksiyonunu önlediği de o denli gerçektir.

HDV'nin superenfeksiyonunun kronikleştiği, her ne kadar HDV replikasyonunun HBV'yi suprese ettiği bilinse de özellikle endemik bölgelerdeki kronik Hdv enfeksiyonunun daha acımasız tablolara yol açtığı, vakaların %70'inin 3-4 yıl içinde siroza dönüştüğü bilinmektedir. Bugün için HDV'nin en az 3 genotipi olduğu, HDV'nin patojenitesinde genetik faktörlerin önemli olduğu kabul edilmektedir. HDV'nin tedavisinde 1 yıl süre ile haftada 3 gün 9-10 milyon ünite ile %36 oranında

remisyon sağlandığı ancak 3-4 yıl içinde nükslerin görüldüğü bildirilmiştir. Kronik Delta hepatiti tedavisinde interferon dışında ribavirin, lamivudine ve lamivudine de denenmiştir. Ancak bu tedavilerin hiçbiri interferon ile elde edilen sonuçlara ulaşmamıştır. Sonuç olarak giderek sıklığı azalsa da kronik delta hepatiti için umut veren bir tedavi seçeneği henüz yoktur. HDV gelecekte HBV gibi tarihin karanlıklarına gömülmeye aday bir virüs olarak kalacaktır.

KRONİK HCV HEPATİTİ

Kronik hepatite yol açan HBV, HDV ve HCV şeytan üçgeninin en güçlü ayağı olan HCV virüsü post-transfüzyon hepatitlerinin en önemli nedenidir. 1989 yılından beri aşına olduğumuz ve kendisinden çok yaptığı kalıcı komplikasyonlarla tanınan HCV virüsü, non-A non-B hepatiti adı altında bir sepete koyduğumuz viral hepatitlerin yalnızca isim babası olmakta kalmamış aynı zamanda eskiden anonim olan bu hastaların kaderini değiştirmiştir. HCV ile ilgili aşamaların başlıcalarını 3 başlık altında toplamak mümkündür:

1. Virüsün yapısı elektron mikroskobu ile henüz tanımlanmamıştır. Ancak genomik yapısı, gen ürünleri ve işlevleri genotip ve quasispeciesleri tanımlanmış, özellikle non strüktürel NS5A bölgesinin kodlandığı proteinlerin virüsünün enfektivitesindeki rolleri daha iyi anlaşılmıştır. Ayrıca in vivo viral kinetik de daha iyi belirlenmiştir.
2. Viral hasarın mekanizması, viral persisitansa yol açan faktörler ve interferon tedavisine yanıtı belirleyen göstergeler daha elle tutulur biçimde ortaya konabilmiştir.
3. Yaklaşık %80'i kronikleşen HCV enfeksiyonunun tedavisinde yerleşik tedavi biçimi olan interferon'un vakaların ancak %25'inde uzun dönemde etkili olduğunun anlaşılması ile yeni geliştirilen antivirallerle kombine tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Kronik HCV hepatiti ile istenmeden yaşanan birliktelik zaman içinde olumlu ve olumsuz birtakım sonuçlara götürebilir. HCV ile dual enfeksiyonu olan hastalarda HBV replikasyonu azalıyor gibi gözükmektedir. Diğer taraftan HCV'nin amansız seyri yani vakaların %80'inin kronikleşip bunların %30'unun siroza ilerlemesi bu hata affetmeyen hastalığa karşı hekimleri daha duyarlı olmaya zorlamıştır.

Hastalığın ALT'si normal vireminin pozitif olduğu sinsi seyirli formu (HCV taşıyıcılığı) ile, viremi ile ALT yüksekliğinin paralel gittiği formunun uzun dönemdeki seyirleri arasında bir fark olup olmadığı iyi bilinmemektedir. Dahası HCV ile enfekte olmuş kişilerin uzun dönemdeki mortaliteleri de bilinmemektedir. Bu konuda en uzun süreli takibe sahip olan bir çalışma 1993 yılında Alter M ve ark. tarafından yayınlandığında yüreklere biraz su serpilmiştir. Posttransfüzyon hepatiti geçiren hastalar ile transfüze olmuş ancak hepatit geçirmemiş kontrol grubunun 18 yıllık izleniminin yapıldığı bu çalışmada her iki grupta mortalitenin aynı olduğu, karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin seyrek olduğu ancak hepatit geçiren grupta karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin daha sık olduğu bildirilmiştir. O sıralarda HCV'nin nispeten selim seyirli olduğunu düşündüren bu çalışma daha sonra retrospektif olduğu ve çeşitli defektler taşıdığı gerekçesiyle eleştirilmiştir. Bu bilgiler ışığında ALT'si normal ama viremi olan hastaların tedavi edilmeme gerekçesi ileride sorgulanacak gibi gözükmektedir.

HCV DE PATOGENEZ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

HCV enfeksiyonunun patogenezi iyi bilinmemektedir. Ancak akut enfeksiyonda CD4-CD8 kaynaklı poliklonal ve multispesifik cevap alınması hücresel bağışıklık mekanizmasının ön planda rol oynadığı izlenimini vermektedir. Ayrıca akut enfeksiyonda Th1 kronik enfeksiyonda Th2 sitokin cevabının ön planda görülmesi virüs eradikasyonunda hücresel bağışıklığın rolünü destekler

bulgulardır. Bu kadar güçlü bir hücresel bağışıklığa rağmen virüsün elimine edilememesinin nedenleri açık değildir.
Son zamanlardaki düşünce HCV persista