

# Hepatit C Virusu İnfeksiyonlarının Serolojik Tanısı

Selim Badur

Günümüzde tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden viral hepatitlerden başlıca etkenleri hepatit A (HAV) ve hepatit B (HBV) viruslardır. 1970'li yılların başında, önce serumda HBV yüzey antijeninin (HBsAg), daha sonra dışkıda HAV'nun gösterilmesini takiben her iki etkenin neden oldukları infeksiyonların tanısında kullanılmak üzere duyarlı laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak yapılan incelemelerde bu iki virusun serolojik göstergelerinin bulunmadığı viral hepatit olgularının belirlenmesi, bundan önceki yıl kadar önce "non-A non-B hepatiti" (NANBH) tanımının ortaya atılmasına neden olmuştur. NANBH etkeninin virus olduğu bilinen, ancak klasik hepatotrop virusların rol oynamadığı, akut veya kronik hepatit tablosuna verilen isimdir. Bu yıllarda etkeni ve buna bağlı olarak serolojik göstergeleri henüz belirlenmemiş olan NANBH'nin tanısı, bilinen hepatit etkenlerinin klinik tablodan sorumlu olmadıklarının gösterilmesine; diğer bir deyişle, nonspesifik tanıya dayanmakta idi. 1980'li yıllara dek etkenin belirlenmesi amacıyla yoğun araştırmalar yapılmış; çok sayıda antijen-antikor sisteminin, enzimatik aktivitenin veya virus partiküllerinin NANBH'ne ait oldukları ileri sürülmüş; ancak daha sonraları tüm bu bulguların gerçek etken ile ilgili olmadıkları kanıtlanmıştır (1,2). Serolojik göstergeler ile ilgili yoğun, ancak sonuçsuz kalan bu çalışmalar sürdürülürken, NANBH'nin klinik ve epidemiyolojik özellikleri konularında daha somut bulgular elde edilmiş ve bu verilere göre NANBH'lerinden birden fazla etkenin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Etkenlerden birincisi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde epidemilere yol açan kontamine içme suyu ile fekal-oral yoldan bulaşan, kılıfsız bir RNA virusudur. Calicivirus ailesinde sınıflandırılan bu etken, günümüzde hepatit E virusu (HEV) olarak isimlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile, HEV'nun, infekte kişilerin dışkılarında elektron mikroskobu ile gösterilmesi mümkün olmuş; virusun maymunlarda seri pasajları yapılabildiği ve immünoserolojik tanısı gerçekleştirilebilmiştir (3,4). NANBH'lerinin bir diğer önemli bulaşma şekli, kontamine kan ve kan ürünlerinin kullanımı ile olmaktadır. Transfüzyon sonrası ortaya çıkan ve posttransfüzyonel hepatitlerden (PTH) sorumlu olan NANBH etkeni, 50-60 nm çapında, lipid kılıflı, organik çözücülere duyarlı, ısıya dirençli bir RNA virusu olup, hepatit C virusu (HCV) olarak adlandırılır (5,6). Ayrıca çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin kullanımı sonucu özellikle hemofili hastalarında gözlenen NANBH'den sorumlu, ayrı bir etkenin de varlığı söz konusudur. Kloroforma dirençli olması ile HCV'dan farklılık gösteren bu virusun neden olduğu olgularda, inkübasyon süresinin daha kısa olması, transfüzyona bağlı hepatitinkine oranla infeksiyözitesi daha yüksek bir virusu düşündürmektedir. Parenteral yoldan bulaşan ve NANBH'ne yol açan bu iki etkenin, infekte şempanzelerin hepatositlerinde meydana getirdikleri farklılaşmalar da değişik olmaktadır (1,7,8). Belirtilen bu etkenlerin dışında, bulaşma yolu belirlenememiş bazı sporadik NANBH olgula-

rında farklı bir virusun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (HFV1) (6,8).

Bugün için, kaç adet oldukları kesin olarak bilinmeyen ve sayılarının giderek artacağı sanılan NANBH etkenleri arasında en somut gelişmeler, parenteral yoldan bulaştığı bilinen HCV konusunda kaydedilmiştir. Bu virusun neden olduğu en önemli klinik tablo, post-transfüzyonel NANBH'lerdir. Özellikle HBsAg taramalarının rutin olarak uygulanmaya başlanmasından sonra, PTH olgularının %5-10'undan bu incelemelerde belirlenemeyen HBV, daha az oranda CMV ve EBV'nun, ender olarak HAV'nun, geriye kalan % 90'lık bölümünden ise NANBH etkenlerinin sorumlu oldukları anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar PTH oranının, ülkelerin coğrafi ve sosyoekonomik özelliklerine göre değişiklik gösterdiğini kanıtlamıştır. Örneğin, 1980'li yıllarda transfüzyon sonrası ortaya çıkan hepatitlerin oranı, Avusturya'da % 1.7; Hollanda'da % 2.3; İsrail'de % 8; ABD'de % 10-12; Güney Avrupa ülkelerinde ise % 15-20 olarak hesaplanmıştır (7). Fransa'da 1989 yılında 45.000'den fazla PTH olgusuna rastlanmış ve % 92'si PT-NANBH olarak belirlenen bu olguların bakım giderlerinin 378.882.000 F olduğu hesaplanmıştır (6,9).

PT-NANBH'lerin belirgin özelliklerinin başında, olguların büyük bölümünün (%75) asemptomatik seyir göstermeleri ve hastalığa yakalananların en az % 50'sinde kronikleşmenin söz konusu olması gelmektedir (7). Günümüzde, dünya 100 milyondan fazla kronik NANBH taşıyıcısı bulunduğu kabul edilmektedir. Bu olguların bir bölümünde yıllar sonra siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişme olasılığı, konunun önemini daha da artırmaktadır. Her yıl, ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde 175.000'er, Japonya'da ise 350.000 yeni NANBH olgusuna rastlanmakta ve hastalık özellikle gençler arasında görülmektedir. Olguların % 70'i 40 yaşın altındadır. (9,10,11).

Bu denli yaygın olan NANBH etkenlerinden, parenteral yoldan bulaşan HCV'un izolasyon çalışmalarında herne kadar başarılı sonuçlar alınamamışsa da, viroloji alanında ilk kez bir virusun antijenini moleküler biyoloji teknikleri ile hazırlamak mümkün olmuştur. Bu amaçla yüksek titrede virus partikülü içeren şempanze serumlarının ultrasantrifüjasyonu ile nükleik asitler çöktürülmüş; denatürasyon işlemi takiben, herbirine karşı çift zincirli komplemanter DNA'lar (c.DNA) hazırlanmıştır. Elde edilen c. DNA'ları lambda gt-11 bakteriyofajına klonlanarak virus antijenlerinin sentezlettilmesi amaçlanmıştır. Üretilecek proteinlerin virusa özgül olup olmadıklarını anlamak için, *E. coli* bakterileri, c. DNA taşıyan bakteriyofajlar ile infekte edilmiş; sonuçta, bakteri kültürlerinde saptanan bakteriyofaj kolonilerinin her birinin, uygun antijeni sentezleyip sentezlemedikleri, kronik NANBH'li hasta serumları ile reaksiyona sokularak araştırılmıştır. Beş yıldan fazla süren ve bir milyondan fazla klonun taranmasını gerektiren bu ilginç çalışmanın sonunda, klonlardan birinin ürünü olan polipeptidin hasta serumları ile reaksiyon verdiği saptanmıştır. 5-1-1 adı verilen bu klon (155 baz çifti) HCV'na özgül olduğu anlaşılan tek zincirli ve 10.000 nükleotidlik bir RNA molekülünden sentezlenmiştir. İlk klonun eldesini, C-100 adı verilen ikinci bir klonun (363 baz çifti) saptanması izlemiştir. Verimi arttırmak amacıyla, virusa özgül olan c. DNA sekansları, insan süperoksit dismutaz

/İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul  
Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşan İnfeksiyonlar Simpozyumu'nda  
(3 Ocak 1990, İstanbul) bildirilmiştir.

(SOD) geni ile füzyona sokulmuş ve sonuçta, 154 aminoasitlik bölümü SOD'a, 363 aminoasitlik kısmı ise HCV polipeptidine ait olan rekombinan bir antijen elde edilmiştir (13). Bu şekilde hazırlanan ve virusun yapısal olmayan, regülatör proteinlerine tekabül ettiği belirlenen antijen ile ELISA plakları kaplanarak, çeşitli risk grupları ve hastalarda HCV-spesifik antikorlarını araştırmak mümkün olmuştur (14).

Moleküler biyoloji teknikleri, antijen eldesinin yanı sıra, HCV genomunun incelenmesi amacıyla da kullanılmış ve genomun nükleotid sekanslarının yapısı aydınlatıldığında, bu virus ile Flavivirus'ların yapısal olmayan proteinleri arasında bir benzerlik saptanmıştır. Önceleri Togaviridae ailesinde yer alan, 1985 yılında bir gruptan çıkartılarak Flaviviridae ailesine sokulan Flaviviruslar, 37-50 nm çapında, çift lipid tabakasından oluşan bir kolof ile çevrelenmiş kulif, içine girmiş şekilde E (envelop) ve M (matriks) proteinleri içeren yapıya sahiptir. Kulif tabakası, C proteini ve RNA'dan oluşan nükleokapsidi çevreler. Flavivirus'ların genomunda, 5'ucundan başlayarak, ilk 1/4 bölge yapı proteinlerini (E,M,C) kodlar; geriye kalan 3/4'lük kısım ise NS1, NS3, NS5 major proteinlerini kodlayan bölge ile, fonksiyonları bilinmeyen iki hidrofobik bölgeyi (NS2 ve NS4) içerir. Nükleokapsit proteinine (c) ait bölge dışında, HCV'nun genomunda ise, 5'ucuna yakın olan X bölgesi, Flavivirus'larından büyük farklılık gösterir. Yapısal olmayan (regülatör) proteinleri ilgilendiren NS2-5 bölgesindeki aminoasit sekansları ise benzerlik göstermektedir (Şekil 1). Ancak, yapısal protein sekanslarının farklılığı, Flaviviruslarda bulunmayan ve HCV genomunda 3'ucundaki poliadenile bölgenin varlığı ve nihayet HCV'nin yoğunluğunun çok farklı olması, bu virusun bir Flavivirus olarak kabul edilmesini güçleştiren özelliklerdir (7). Yapılan bir çalışmada, HCV genomunun pikornavirus ve alfavirus benzeri bitki virüsleri bitkileri de infekte edebilen virüsler arasında rekombinant bir virus olabileceği savunulmuştur (15).

Moleküler biyoloji teknikleri ile hazırlanan rekombinant HCV antijeni (c-100), virus genomunun NS3 ve NS4 bölgelerinin ürünüdür. Toplam 363 aminoasitlik bu polipeptide tekabül eden bu bölge, virus proteinlerinin yaklaşık % 12'lik bir bölümünü kapsar (7).

Rekombinan antijen hazırlanmasını takiben, HCV antikorlarının taranmasında kullanılacak ilk ELISA kitleri üretildiğinde, çeşitli ülkelerde donör kanlarının incelenmesine başlanmıştır; böylece hem toplumdaki seroprevalansın belirlenmesi hem de HCV'na bağlı PTH olgularının önlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda Kanada, İngiltere, B.

Almanya'daki donörlerde ortalama % 0.4; Fransa ve İtalya'da % 0.9-1.2; ABD'de % 0.6, Japonya'da ise % 1.1 oranında pozitiflik saptanmıştır (7,16). Bu sonuçlar ışığında, ilk olarak Japonya'da Kasım 1989 tarihinde, daha sonra çeşitli batı ülkelerinde-örneğin, Fransa'da Mart 1990, ABD'de Mayıs 1990- tüm donör kanlarının anti-HCV yönünden rutin olarak taranması zorunlu kılınmıştır. Ülkemizde yapılan ilk donör incelemelerinde, Ankara'da % 0.8 (17), İstanbul'da % 0.3 (18) oranında seropozitiflik belirlenmiştir.

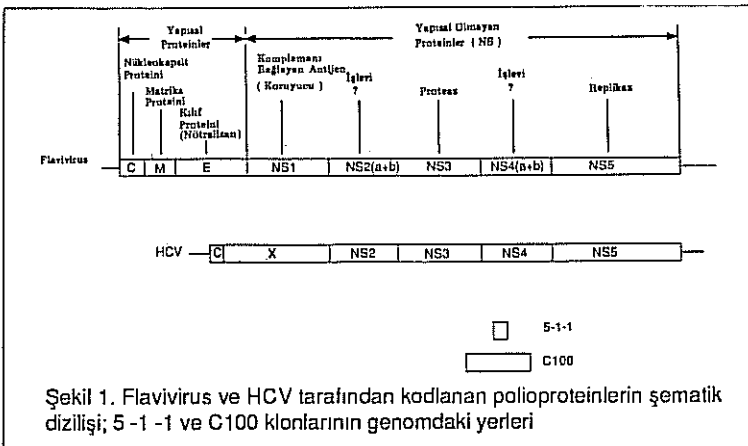
PTH olgularında, HCV'nun gerçek insidansını saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda, kronik PT-NANBH tanısı konmuş olguların ortalama % 80'inde seropozitiflik saptanırken (7,14,19,21), akut PT-NANBH'inde bu oran % 20'lere düşmektedir (20). Ülkemizde de akut NANBH'lilerde anti-HCV pozitifliği % 50; kronik olgularda ise % 80 olarak saptanmıştır (17). Yapılan hesaplamalara göre, anti-HCV pozitif donör kanı uygulanan alıcıların PT-NANBH'ne yakalanma şansları, antikor negatif kan verilenerine oranla 20 kez daha fazladır (22). PT-NANBH olgularının çoğunda serokonversiyonun geç de olsa ortaya çıkması ve bu kişilere verilen donör kanlarında anti-HCV'na rastlanması ile HCV'nun önde gelen PTH etkeni olduğu ve uygulanacak kanların taranması ile bu tip olguların önemli kısmının engellenebileceği anlaşılmıştır (10,14,23).

PTH olgularında HCV antikorlarının sıklıkla belirlenmesi ve olguların çoğunda bu virusun etken olduğunun anlaşılması, 1980'li yıllarda PT-NANBH'lerinin önlenmesi amacıyla, donör kanları için kullanımı önerilen nonspesifik testlerin (ALT düzeyi ve anti-HBc antikorlarını araştırılması) değerinin fazla olmadığını da kanıtlamıştır (16). Gerçekten de on yıl kadar önce, transaminaz düzeyi yüksek ( $>45$  U/ml) ve/veya anti-HBc antikorları içeren donör kanlarının NANBH'ni bulaştırma olasılığının yüksek olduğu ileri sürülmüş; bu testler kullanılarak NANBH etkenlerine bağlı PTH insidansının azaltılacağı kabul edilmiştir (24,25). Ancak anti-HCV araştırmaları ile, bu antikorları içeren kanların sadece % 15.4'ünün ALT düzeyinin yüksek, % 12.4'ünün ise anti-HBc antikorlarını da birlikte içerdikleri gösterilmiş ve söz konusu testlerin, HCV'na bağlı NANBH'lerini önlemede yetersiz olacağını anlaşılmıştır (23,26,27).

Transfüzyonun söz konusu olmadığı NANBH olgularında anti-HCV araştırmaları, bu tip olguların önemli bölümünde de HCV'nun klinik tablodan sorumlu olduğunu göstermektedir. Örneğin çok sayıda kan ürünleri uygulanan hemofili hastalarında yapılan taramalar, bu kesimde % 64-85 arasında değişen seropozitifliğin varlığını göstermiştir (19,20,28,29).

Ancak, ısıtılmış veya deterjanlarla muamele edilmiş preparatların kullanımı, bu yoldan kontaminasyon olasılığını ortadan kaldırmaktadır (28,29). HCV antikorları, damar içi uyuşturucu kullananlarda da yüksek oranda görülmektedir; örneğin, İspanya'da incelenen bu risk grubu üyelerinin % 70'inden (19), İngiltere'dekilerin % 81'inden (30), Almanya'dakilerin % 48'inde (20) seropozitiflik saptanmıştır. İstanbul'da inceleme olanağı bulduğumuz az sayıdaki damar içi uyuşturucu kullandanda, bu oran % 57.1 olarak belirlenmiştir (18), ülkemizde ise % 18.6-30.7 oranında antikor varlığı saptanmıştır (17.18).

HCV'nun cinsel ilişki sonucu bulaştığını gösteren bazı bulgular mevcuttur; örneğin, Almanya'da cinsel temasla bulaşan hastalıklar polikliniklerine başvuran hastalardaki seropozitiflik, toplum genelindeki prevalanstan yüksektir (31). Benzer bir durum, İspanya'daki eşcinseller arasında



da saptanmıştır (19). Ancak yapılan çalışmalarda HIV ile infekte eşcinsellerde % 8-26 (19,30), damar içi uyuşturucu kullananların eşlerinde % 6 (19), genelev kadınlarında % 1.9 (18) oranında pozitifliğin belirlenmiş olması, HCV'nun cinsel temasla bulaşabildiğini, ancak bu bulaşma yolunun HBV'daki kadar önemli olmadığını göstermektedir (19,31).

HCV'nun vertikal yoldan bulaşmasını inceleyen çalışmalar azdır. Yapılan bir incelemede kronik HCV enfeksiyonuna yakalanmış annelerden doğan 11 çocuğun tümünde, doğumdan altı ay sonrasına kadar seropozitiflik saptanmış; ancak 12. ayda sadece bir bebekte aktif olarak anti-HCV'nun saptandığı gözlemlenmiştir (32). Bu durum HCV'nun anneden çocuğa bulaşma riskinin büyük olmadığını göstermektedir. Aile içi temas sonucu bulaşmaların varlığı bildirilmiş ise de (33), bu yoldan infekte olma olasılığının fazla olmadığı kabul edilir (7).

Belirli risk faktörlerinin saptanmadığı sporadik NANBH olgularında % 58-72 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (14,20). İtalya'da yapılan bir çalışmada, kriptojenik NANBH olguları arasında, % 74 oranında seropozitiflik saptanırken (34), ülkemizde kriptojenik kronik karaciğer hastalarında bu oran % 36.8 olarak belirlenmiştir (18).

Yüksek oranda seropozitifliğin rastlandığı bir diğer risk grubunu siroz ve hepatoselüler karsinomali (HSK) olgular teşkil etmektedir. İspanya'da bu kesimde % 77.5-81.4, İtalya'da % 70-74 oranında seroprevalans saptanmıştır (35,36). Bu bulgular Avrupa'da HBV'na oranla, HSK olgularının C virusu ile daha sık infekte olduklarını göstermektedir (7). Japonya'da HSK olgularının % 16'sında HBV göstergelerine rastlanırken, % 76'sında anti-HCV bulunmuştur. İtalya'da, bu grupta HB ve HC viruslarının birlikte bulunmalarının önemi vurgulanarak, HSK'nın patogeneğinde her iki virusun birlikteliğinin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (36). Ayrıca kronik otoimmün hepatit olgularında % 44 oranında anti-HCV'ye rastlanması, klinik tablodan bu virüsün sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (19). Ancak yapılan incelemelerde otoimmün hepatit olgularında belirlenen seropozitifliğin, otoantikörlerin veya anti-idiotipi antikörlerinin varlığından kaynaklanan yalancı pozitiflik olabileceği (37), immunosüpresif tedavi sonucu seropozitifliğin kaybolduğu savunulmuştur (38).

Anabilim Dalımızda yapılan incelemelerde donörler ve çeşitli olası risk gruplarında Anti-HCV prevalansı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anti-HCV antikörlerinin araştırılması amacıyla geliştirilen ELISA testi ile elde edilen ilk tarama sonuçları, hem klinikçiler, hem de laboratuvar çalışanları açısından henüz yanıtlanmamış bazı soruların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Örneğin:

1) Acaba kullanılmakta olan Anti-HCV testi, tüm HCV enfeksiyonlarını belirliyor mu?

Henüz bu soruya kesin bir yanıt bulmak mümkün değildir. Ancak elde edilen ilk bulgular HCV enfeksiyonlarında serokonversiyondan önce oldukça uzun bir "boşluk dönemi"nin varlığının göstermektedir (10). HCV'na bağlı PTH olgularının 1/3'ünde serokonversiyonun akut dönemde meydana geldiği, olguların büyük kısmında ise transfüzyondan 4-6 ay sonra antikörlerin ortaya çıktığı saptanmıştır (19). Genel olarak HCV enfeksiyonlarında spesifik antikörlerin ortalama 15. haftadan sonra (4-32 hafta) saptanabildiği gösterilmiştir (23). Bu arada, akut olguların bazılarında iyileşmeyi takip eden birkaç yıl içinde spesifik antikörlerin kaybolduğu, kronik HCV enfeksiyonlarında ise antikörlerin varlıklarını uzun süre korudukları saptanmıştır (7,23).

2) Anti-HCV testi, nonspesifik testler (ALT ve anti-HBc)

yerine kullanılabilir mi?

NANBH tanısı konan ve anti-HCV antikörleri saptanan olguların ortalama % 80'inde nonspesifik testler negatif sonuç vermektedir (27). Ancak özellikle enfeksiyonun akut döneminde, henüz spesifik antikörler oluşmadan önce saptanan yüksek ALT düzeyi, beki de en azından bir kısım HCV enfeksiyonunu saptamada tek göstergedir. Anti-HBc antikörlerinin araştırılması ise, HCV enfeksiyonlarından çok HBsAg-negatif HBV taşıyıcısı donörleri belirlemede yararlı olabilir.

3) HCV transfüzyonla bulaşan tek NANBH etkeni midir?

NANBH tanısı konulan bazı PTH olgularında anti-HCV antikörlerine rastlanmamaktadır. Bu tip olgular, henüz antikörlerin belirlenmediği, "boşluk dönemi"ndeki olgular olabileceği gibi (örnek alımında zamanlama hatâsı), yeterli anti-jenik uyarımın gerçekleşmemesi nedeniyle antikör yanıtının oluşmadığı hastalar da olabilir (yetersiz immün yanıt). Ayrıca klinik özelliklerine bakılarak "NANBH" şeklinde tanımlanan olguların, klinik tanısı yanlış konmuş olabilir veya bu hastalar kriptojenik HBV enfeksiyonu geçirmekte olan ve B virusu göstergeleri oluşmamış kişiler de olabilirler. Tüm bu varsayımların dışında, kloroforma dirençli olan ve parenteral yoldan bulaştığı bilinen ikinci bir NANBH etkeninin varlığı da bilinmektedir (23,39).

4) Pozitif anti-HCV sonucunun anlamı nedir?

Bu tip olguların HCV ile temas ettikleri kesindir. Ancak, asemptomatik seropozitif donör kanlarının şempanzelerde enfeksiyon oluşturabildiği gösterilmiş ve anti-HCV antikörlerinin nötralizan özelliklerinin bulunmadığı anlaşılmıştır (14,23). Bu nedenle antikör varlığının sadece geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmemesi gerektiği, kişinin bağışık olduğunun düşünülmesinin hatâlı olacağı kabul edilmektedir.

5) Anti-HCV testi (ELISA) özgül müdür ve sonuçları doğrulamaya elverişli mi?

Tüm ELISA uygulamalarında olduğu gibi, anti-HCV testi ile de yalancı pozitif sonuç alma olasılığı bulunmaktadır. Özellikle otoimmün hastalığı olanlarda, romatoid faktöre bağlı yalancı pozitiflikler (40); paraproteinemisi olanlarda, konfirme edilemeyen ELISA pozitifliği bildirilmiştir (41). Serum komponentlerine bağlı bu yanlış nedenlerinin dışında, rekombinan antijenin yapısında yer alan SOD varlığı da, yalancı pozitifliğe yol açabilir; nitekim yalancı pozitifliğin söz konusu olduğu düşünülen otoimmün kronik aktif hepatitlilerin tümünde, anti-SOD antikörleri saptanmıştır (42). Bir çalışmada düşük afinititeye sahip non-spesifik antikörlerin antijene bağlanmasını önlemek amacıyla üre içeren tampon kullanımının, ELISA sonuçlarının özgüllüğünü artırdığı gösterilmiştir (43).

Elde edilen pozitif ELISA sonuçlarını, klasik Western-

Tablo 1 Anti-HCV Araştırması (1990)

Grup	Sayı	Anti-HCV (+)	%
1- Donör	1476	5	0.3
2- ALT yüksek donör (HBV ve HAV= negatif)	47	1	2.1
3- Sağlık personeli	126	2	1.6
4- Hemodializ hastaları	357	124	34.7
5- Hemofillerler	32	2	6.3
6- Asemptomatik HBV taşıyıcıları	55	5	8.9
7- Kriptojenik hepatit ve siroz	116	39	33.6

blot veya immunoblot (RIBA) tekniği ile doğrulamak mümkündür. RIBA'da bakteri ve maya kaynaklı iki antijen (5-1-1 ve c<sub>100</sub>) nitroselüloz bantlar üzerinde yer almakta olup bu test, özellikle ELISA ile pozitif sonuç veren, ancak ALT düzeyleri normal olduğundan doğruluğundan kuşku duyulan örneklerin konfirmasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

Şu ana kadar elde edilen sonuçlar:

a) HCV'nun, PT-NANBH'nin başta gelen etkeni olduğunu;  
b) Donörlerde yapılacak taramalar ile, PT-NANBH'nin % 80-90 oranında önlenilebileceğini,

c) Test sonuçlarının yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken noktalar bulunduğunu göstermiştir. Negatif sonuç, HCV ile enfekte olan, ancak henüz antikorun sentezlenmediği döneme ait olabilir; bu nedenle tanı için, olguların 6-9 ay izlenmeleri uygun olacaktır (7,14).

Bugün için kullanılan testin, birinci jenerasyon bir ELISA uygulaması olduğu, yapısal proteinlerin antijen olarak kullanıma olanağı olduğunda seropozitifliğin daha erken saptanabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca antijen olarak enfekte şempanzelerin karaciğer kesitlerinin kullanılabilirliği (FA testi) söz konusu olabilir.

Bugüne dek, dört HCV suşu klonlanmış ve nükleotid sekanslarındaki farklılığın önemli olduğu anlaşılmıştır (% 60'lık homoloji). Bu bilgiler çeşitli subtipler arasında önemli antijenik farklılıklar olduğunu göstermekte ve tüm suşlar için ortak epitoplarn belirlenmesinin gerekli olduğunu kanıtlamaktadır.

Son olarak hibridizasyon teknikleri ile virusa özgül RNA'nın araştırılması mümkün olmuş ve henüz antikorların belirmediği, serokonversiyon öncesi akut dönemde HCV-RNA'sı saptanabilir (12,45).

#### Kaynaklar

- Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis II-Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology* 1983; 85: 743
- Shiraishi H, Alter HJ, Feinstone M, Purcell RH. Rheumatoid factor-like reactants in sera proven to transmit non-A, non-B hepatitis: a potential source of falsepositive reactions in non-A, non-B assays. *Hepatology* 1985; 5: 181
- Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 442
- Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, Kapikian A Z, Popper H, Pavri K M, Purcell R H. Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 1: 550
- Brechot C. Le virus de l'hépatite C: une découverte de la biologie moléculaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 54
- Pillot J. Données récentes sur les virus des hépatites non-A, non-B Qui sont-ils? Combien sont-ils? *Ann Inst Pasteur/Actualités*. 1990; 1: 83
- Choo Q-L, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C Virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 423
- Trépo C. Des hépatites non-A, non-B au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 51
- Trépo C. Identification du virus de l'hépatite C (VHC): un progrès décisif pour la santé publique. *Médecine/Sciences* 1990; 6: 98
- Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C. And miles to go before we slepp. *N Eng J Med* 1989; 321: 1538
- Dhumeaux D. Hépatite non-A, non-B, type C. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 26
- Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JA, Trute A, Parker D, Barbara JAJ, Contreras M, Aloysius S. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990; 1: 1419
- Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley D W, Houghton M. Isolation of a c. DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359
- Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegetmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee W-S, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Bradley DW, Houghton N. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362
- Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2057.
- The proceeding's of the First International Symposium on hepatitis C virus. Blood transfusion and the transmission of HCV. New Jersey. Oriho Diagnostic Systems, 1989
- Balık İ, Onul M, Kandilci S, Tekeli E, Tunçbilek S. Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikorlarının prevalansı. *Türkiye Klinikleri Gastroenterol Hepatol Derg* 1990; 1: 55
- Yenen OŞ, Badur S. Antibodies to hepatitis C virus in İstanbul, Turkey. *Transfusion* (baskıda)
- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, Gonzalez A, Hernandez JM, Roget M, Vargas V, Genesca J, Buti M. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294
- Röggendorf M, Deinhardt F, Raschhofer R, Eberle J, Hopf U, Möller B, Zachoval R, Pape G, Schramm W, Rommel F. Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet* 1989; 2: 324
- Van der Poel CL, Reesink HW, Lelie PN, Leentvaar-Kuypers A, Choo Q-L, Kuo G, Houghton M. Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post-transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 1989; 2: 297
- Van der Poel CL, Reesink HW, Schaasberg W, leentvaar-Kuypers A, Bakker E, Exel-Oehlers PJ, Lelie PN. Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1990; 1: 558
- Alter HJ, Purcell RH, Shihi JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo Q-L, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494
- Alter MJ, Purcell RH, Holland PV, Ailing DW, Koziol DE. Donor transaminase and recipient hepatitis, impact on blood transfusion services. *JAMA* 1981; 246: 630
- Koziol DE, Holland PV, Ailing DW, Melpolder JC, Solomon RE, Purcell RH, Hudson LM, SHoup FJ, Krakauer H, Alter HJ. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med* 1986; 104: 488
- Aymard JP, Janot C, Gayet S, Guillemin C, Canton P, Gaucher P, Sreiff F. Post-transfusion non-A, non-B hepatitis after cardiac surgery. Prospective analysis of donor blood anti-HBe antibody as a predictive indicator of the occurrence of non-A, non-B hepatitis in recipients. *Vox Sang* 1986; 51: 236
- Janot C, Courouge AM. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors: ELISA ratio in reactive specimens, The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Houston-ABD, 4-8 Nisan 1990, Kongre Kitabı s. 173
- Ludlam CA, Chapman D, Cohen B, Litton PA. Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* 1989; 2: 560
- Noel L, Guerois C, Maisonneuve P, Verroust F, Laurian Y. Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* 1989; 2: 560
- Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, Vanderveelde EM, Bussendine MF, Brind AM, Hambling MH. Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 1989; 2: 798
- Hess G, Massing A, Rossol S, Schutt H, Clemens R, Meyer Zum Büschenfelde KH. Hepatitis C virus and sexual transmission. *Lancet* 1989; 2: 987
- Wejstal R, Hermodsson S, Lwarsen S, Norrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection, *J Med Virol* 1990; 30: 178
- Kamitsukasa H, Harada H, YaKura M, Fukuda A, Ohbayashi A,

- Saito I, Miyamura T, Choo Q-L, Houghton M, Kuo G. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1989; 987: 2
34. Sansonno D, Dammacco F. Antibodies to hepatitis C virus in non-A, non-B post-transfusion and cryptogenic chronic liver disease. *Lancet* 1989; 2: 798
35. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, Castillo R, Rodes J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1004
36. Colombo M, Kuo G, Choo Q-L, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2: 1006
37. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, Williams R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or falsepositive result? *Lancet* 1990; 1: 754
38. Schvartz R, Veiland O, Von Sydow M. False positive reactivity for antibodies against hepatitis C virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis? *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 377
39. Mosley JW, Aach RD, Hollinger FB, Stevens CE, Barbosa LH, Hemo GJ, Holland PV, Bancroft WH, Zimmerman HJ, Kuo G, Choo Q-L, Houghton M. Non-A, non-B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. *JAMA* 1990; 263: 77
40. Theilman L, Blazek M, Goeser T, Gmelin K, Kommerell B, Fiehn W. False-positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 2: 1346.
41. Boudart D, Lucas J-C, Muller J-Y, Le Carrer D, Planchon B, Harousseau J-L. False-positive hepatitis C virus antibody tests in paraproteinaemia. *Lancet* 1990; 2: 63
42. Ikeda Y, Toda G, Hashimoto N, Kurokawa K. Antibody to superoxide dismutase, autoimmune hepatitis, and antibody tests for hepatitis C virus. *Lancet* 1990; 2: 1345
43. Gray JJ, Wreghitt TG, Friend PJ, Wight DGD, Sundaresan V, Calne RY. Differentiation between specific and non-specific hepatitis C antibodies in chronic liver disease. *Lancet* 1990; 1: 609
44. Colombo M, Grazia Rumi M, Mannucci PM. Specificity of hepatitis C antibody ELISA in patients with haemophilia. *Lancet* 1990; 2: 1345
45. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo Q-L, Houghton M. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 1: 1