

ERİŞKİN HASTALARDA AKUT VİRAL HEPATİT EPİDEMİYOLOJİSİ DEĞİŞİYOR MU?

S. ÖNCÜ, B. ERTUĞRUL, A. ÇAĞATAY, H. ERAKSOY, H. ÖZSÜT, S. ÇALANGU

ÖZET

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Haziran 1996-Aralık 2001 tarihleri arasında yatırılarak veya poliklinikten izlenen 103 AVH vakası geriye dönük olarak değerlendirildi. 103 AVH vakasında ; 59 (%57) hastaya A tipi AVH, 41 (%40) hastaya B tipi AVH, 2 (%2) hastaya C tipi AVH ve 1 (%1) hastaya D tipi AVH (süperenfeksiyon) tanısı konuldu. A tipi AVH vakalarının yaş ortalaması 23.4 (16-63), B tipi AVH vakalarının yaş ortalaması 31.4 (16-73) idi. Tüm AVH vakaları değerlendirildiğinde, halsizlik en sık rastlanan ilk başvuru şikayeti idi. Hastaların ilk hafta içerisinde ölçülen serum transaminaz düzeyleri değerlendirildi; 41 (%69) A tipi AVH ile 29 (%72) B tipi AVH vakasında ALT değerleri 1500 U/lit üzerinde saptandı. A tipi AVH vakalarında serum ALT değerleri ortalama 4.7 (2-16) haftada normale dönerken bu süre B tipi AVH vakalarında 5.7 (3-10) hafta idi.

Anahtar Kelimeler: Akut viral hepatit, epidemiyoloji

SUMMARY

DOES THE EPIDEMIOLOGY OF ACUTE VIRAL HEPATITIS CHANGE IN ADULT PATIENTS?

103 acute viral hepatitis (AVH) treated in Istanbul Medical Faculty Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between the date of June 1996- December 2001 were evaluated retrospectively. 59 (57%) patients were diagnosed as AVH type A, while AVH type B, AVH type C, AVH type D (superinfection) were diagnosed in 41 (40%), 2 (2%) and 1(1%) patients respectively. The mean age was 23.4 (16-63) in AVH type A and it was 31.4 (16-73) in AVH type B. Fatigue was the most frequent symptom of the patients evaluated. The serum level of ALT was higher than 1500 U/lit in 41 (69%) patients with AVH type A and in 29 (72%) patients with AVH type B. The mean duration the serum ALT values returned to normal values was 4.7 (2-16) weeks in AVH type A and 5.7 (3-10) weeks in AVH type B.

Key Words: Acute viral hepatitis, epidemiology

Giriş

Akut viral hepatit (AVH) karaciğerin nekroinflamatuvar yanıtı ile karakterize bir hastalıktır. AVH çoğunlukla selim seyirli olmakla birlikte %1 oranında mortal seyredebilmektedir. Mortalite oranı yaş ile birlikte artmakta ve dolayısı ile AVH yaşlı hastalarda daha mortal seyredebilmektedir. Ayrıca AVH'ya bağlı fulminan karaciğer yetmezliği, AVH'ya neden olan etken ile de ilişkilidir; HBV ve HDV'nin neden olduğu vakalarda bu komplikasyona daha sık rastlanmaktadır. HEV'ye bağlı fulminan karaciğer yetmezliği sıklığı gebe kadınlarda özellikle 3.trimesterde artmaktadır. Bunun dışında poliarteritis nodosa, kriyoglobulinemi, glomerulonefrit ve aplastik anemi gibi komplikasyonlara AVH seyirinde rastlanabilmektedir (1).

Günümüzde viral hepatit etkeni olarak farklı 5 virus (hepatit A virusu-HAV, hepatit B virusu-HBV, hepatit C virusu-HCV, hepatit D virusu-HDV, hepatit E virusu-HEV) saptanmış olmakla birlikte klinik tablo birbirine benzer; asemptomatik formdan fulminan infeksiyona dek değişir. Öte yandan, kan yoluyla bulaşan HBV, HCV ve HDV ile kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hatta hepatoselüler kar-

sinom gelişebilmektedir (1). Bu yönleriyle ele alındığında viral hepatit tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

HAV'ın yapmış olduğu enfeksiyon hastalığı dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. A tipi AVH, gelişmekte olan ülkelerde daha çok çocukluk yaşlarında ve subklinik olarak geçirilir. Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon daha çok erişkin yaşlarda görülür ve semptomatik seyretmektedir. Sonuç olarak, ülkelerin sosyoekonomik düzeyi arttıkça enfeksiyonu alma yaşı büyümektedir. HAV, kronik karaciğer hastalığına yol açmamasına rağmen yaklaşık 1/1000 vakada fulminan karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (2,3).

HBV enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüm dünyada yaklaşık 300-350 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1-2 milyon kişi doğrudan HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı nedenlerle yaşamını yitirmektedir. HBV asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar değişebilen çok farklı klinik tablolara neden olmakta-

I.Ü. Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.

dır. HBV ülkemizde akut fulminan karaciğer yetmezliğinin ve sirozun %50'den fazlasından sorumludur (4)

HCV posttransfüzyon hepatitlerin büyük bölümünü oluşturması ve %85'lere varan kronikleşme oranı ile önemli bir infeksiyon etkenidir. C tipi AVH çoğunlukla subklinik olarak seyredir (5).

HDV, HBV genomu olmadan infeksiyon oluşturamamakta, ancak HBV genomu varlığında ko-infeksiyon ya da süperinfeksiyona neden olarak hastalığın gidişini etkilemektedir. HDV ile infekte hastalarda yalnız HBV ile infeksiyon oluşturan hastalara kıyasla daha sık fulminan hepatit gözlenmektedir ve bu hastalarda siroza gidiş daha sıktır (6).

Bu çalışmada AVH infeksiyonlarının epidemiyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması amacı ile poliklinikten veya hastaneye yatırılarak takip edilmiş hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Yöntemler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Haziran 1996-Aralık 2001 tarihleri arasında yatırılarak veya poliklinikten izlenen 103 AVH vakası geriye dönük olarak değerlendirildi. Serolojik olarak anti-HAV IgM (+) vakalar A tipi AVH, anti-HBc IgM (+) vakalar B tipi AVH, anti-HCV (+) ve HCV-RNA (+) vakalar C tipi AVH, HbsAg(+) ve anti-HBc IgM(-) vakalarda anti-Delta total (+) saptanması D tipi AVH (süperinfeksiyon) olarak kabul edildi.

AVH'in tipi dikkate alınarak [1] vakaların yaşa ve cinsine göre dağılımları, [2] hastaların ilk başvuru yakınmaları ve fizik muayene sonuçları [3] hastalığın ilk haftası içinde ölçülen serum transaminaz değerleri, [4] transaminaz değerlerinin normal düzeylere inme süreleri, [5] hastalığın ilk haftası içerisinde ölçülen ALP ve GGT değerleri [6] hastalığın ilk haftası içerisinde ölçülen serum bilirübin düzeyleri değerlendirildi.

Sonuçlar

103 AVH vakasında; 59 (%57) hastaya A tipi AVH, 41 (%40) hastaya B tipi AVH, 2 (%2) hastaya C tipi AVH ve 1 (%1) hastaya D tipi AVH (süperinfeksiyon) tanısı konuldu (Tablo 1).

A tipi AVH vakalarının 22 (%37)'si kadın iken 37 (%63)'si erkek idi (Tablo 1). Vakaların yaş ortalaması 23.4 ± 8.9 (16-63) idi. Vakaların %73'nün 11-25 yaşları arasında olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

B tipi AVH vakalarının 14 (%34)'ü kadın iken 27 (%66)'si erkek idi (Tablo 1). Vakaların yaş ortalaması 31.4 ± 14.8 (16-73) idi. Vakaların %51'nin 11-25 yaşları arasında olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Tüm AVH vakaları değerlendirildiğinde, halsizlik en sık rastlanan ilk başvuru şikayeti idi. Bunu sırası ile gözlerde sararma, bulantı, idrar renginde koyulaşma izliyordu (Şekil 1). Hastaların ilk başvuru şikayetleri ile AVH tipleri arasında bir ilişki saptanamadı. 2 (%2) B tipi AVH vakasında preikterik dönemde ateş, döküntü ve

artrit ile karakterize serum hastalığı öyküsü vardı. Vakaların 75 (%72)'inde hepatomegali saptanırken 15 (%14) vakada splenomegali saptandı. 1 (%1) B tipi AVH vakası fulminan hepatit tablosu ile komplike oldu.

Hastaların ilk hafta içerisinde ölçülen serum transaminaz düzeyleri değerlendirildi. Ortalama ALT değeri 2302 ± 1477 U/l (320-8552) iken ortalama AST değeri 1470 ± 1006 U/l (250-5848) olarak saptandı. 41 (%69) A tipi AVH ile 29 (%72) B tipi AVH vakasında ALT değerleri 1500 U/l'te üzerinde saptandı (Tablo 3). Ortalama ALT/AST oranı 1.84 ± 0.93 (0.59-6.21) olarak saptandı. 5 (%5) vakada AST değeri ALT değerinden büyük olarak saptandı.

Ortalama serum ALP değeri 294 ± 227 U/l (59-1656) iken ortalama GGT değeri 198 ± 197 U/l (10-1680) idi. A tipi AVH'de ortalama ALP ve GGT değerleri sırası ile 277 ± 204 U/l ve 185 ± 127 U/l iken B tipi AVH'de bu değerler sırası ile 320 ± 263 U/l ve 222 ± 276 U/l olarak saptandı. 36 (%61) A tipi AVH vakasında ALP değerleri normal sınırlarda iken 20 (%48) B tipi AVH vakasında normal sınırlarda idi (Şekil 2).

Tüm AVH vakaları dikkate alındığında ortalama total bilirübin düzeyi 7.3 ± 4.3 mg/dl (1.6-27.9) iken ortalama direkt bilirübin düzeyi 5.4 ± 3.2 mg/dl idi. Vakaların %54'ünde bilirübin düzeyleri 2.6-7.5 mg/dl arasında değişiyordu (Şekil 3). Ortalama total bilirübin düzeyi A tipi AVH vakalarında 7 ± 4 mg/dl (1.6-22.2) iken B tipi AVH vakalarında 7.9 ± 4.9 (1.7 - 27.9) mg/dl idi.

Tüm hastaların serum transaminaz düzeylerinin normal değerlere inme süreleri takip edildi. Serum transaminaz değerlerinin normal değerlere dönme süresi A tipi AVH vakalarında ortalama 4.7 ± 2.3 (2-16) hafta iken bu süre B tipi AVH vakalarında 5.7 ± 1.75 (3-10) hafta, C ve D tipi AVH'lerde 8 hafta idi (Şekil 4).

İrdeleme

Önceki yıllarda Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda erişkinlerde AVH vakalarının tipe göre dağılımları ile ilgili olarak A tipi AVH %6-51; B tipi AVH %39-85; NANB hepatiti %0-37 oranında bildirilmektedir (7). Yine 1994 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışmada bu oranlar sırası ile %22, %62 ve %16 olarak saptanmıştı (8). Çalışmamızın çarpıcı bir sonucu, AVH'in tipe göre dağılımlarında anlamlı değişikliklerin gözlenmesi olmuştur. Daha önce AVH'lerde etyolojik dağılımları saptamak amacı ile yapılan çalışmaların çoğunluğunda B tipi AVH başı çekmekte iken sadece iki çalışmada A tipi AVH daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Turgut ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada A tipi AVH ve B tipi AVH sıklık oranı sırası ile %32.5 ve %28.5 olarak saptanırken ve Kuruüzüm ve arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada sıklık oranı sırası ile %51.7 ve %46.2 idi. Bizim çalışmamızda ise sıklık oranı A tipi AVH için %58 iken B tipi AVH için sıklık oranı %39 olarak saptandı. Bu sonuç şimdiki kadar erişkin hastalarda yapılmış çalışmalarda A tipi AVH'nin en yüksek oranda gözlemlendiği çalışma olmuştur. Çalışmamızın bir diğer çarpıcı sonucu ise A tipi

AVH vakalarının yaş ortalamalarının 23 olarak saptanması olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda erişkin hastalardaki A tipi AVH vakalarında yaş ortalaması 15-19 arasında değişirken, bizim çalışmamızda bu ortalamanın yukarı yönde anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (7). A tipi AVH'nın erişkin hasta popülasyonunda ilk sıraya yerleşmesi şehrimizdeki insanların sosyo ekonomik düzeylerinin artışına ve özellikle son 5 yıl içerisinde HBV'ye karşı aktif olarak bağışıklanma oranının artmasına bağlayabiliriz. Bilindiği üzere A tipi AVH erişkin hastalarda ve yaş arttıkça daha sık olarak komplikasyon ile seyretmekte ve mortalite sıklığı artmaktadır (11). Bu bilginin ışığında ve çalışmamızın sonucuna dayanarak özellikle genç

	Erkek		Kadın		Toplam	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
A tipi AVH	37	63	22	37	59	57
B tipi AVH	27	66	14	34	41	40
C tipi AVH	1	50	1	50	2	2
D tipi AVH	1	100	-	-	1	1
Toplam	66	64	37	36	103	100

kün gözükmemektedir. Buna karşın çalışmamızda 2 (%5) B tipi AVH vakasında preikterik dönemde serum hastalığı bulguları saptanmış olması, preikterik dönemde bu tip semptomlara sahip hastalarda öncelikle B tipi AVH akla getirilmelidir.

Tablo 2. AVH vakalarının yaşlara göre dağılımları

	15y-25y		26y-40y		41y-55y		>55y	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
A tipi AVH	43	66.5	13	52	1	16.5	2	28.5
B tipi AVH	21	32	10	40	5	83.5	5	71.5
C tipi AVH	-	-	2	8	-	-	-	-
D tipi AVH	1	1.5	-	-	-	-	-	-

erişkin hastaların HBV ile birlikte HAV açısından taranması ve gerektiğinde aşılması düşünülebilir.

Tüm AVH vakaları değerlendirildiğinde erkek/kadın oranı yak-

sında AST ve ALT değerleri dramatik olarak yükselir. Çalışmamızda 72 (%70) vakada ALT değerleri 1500 U/l üzerinde saptandı. Bu veri Ocak ve arkadaşları (12) tarafından yapılan çalışma ile tezat oluş-

muş olması, preikterik dönemde bu tip semptomlara sahip hastalarda öncelikle B tipi AVH akla getirilmelidir.

AVH'lerin semptom ve bulguları nonspesifik olmasına karşın laboratuvar bulguları karakteristiktir. Vakaların hemen hep-

Tablo 3 . AVH Olgularında Başlangıç Serum Transaminaz Değerleri

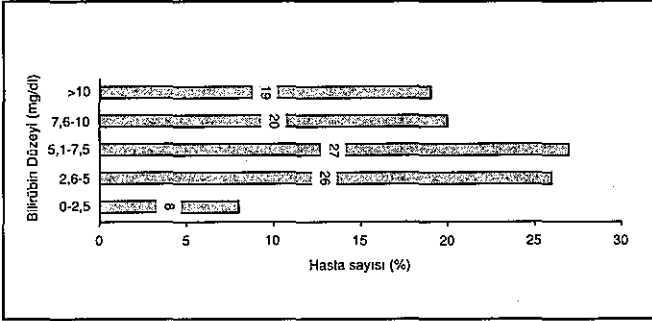
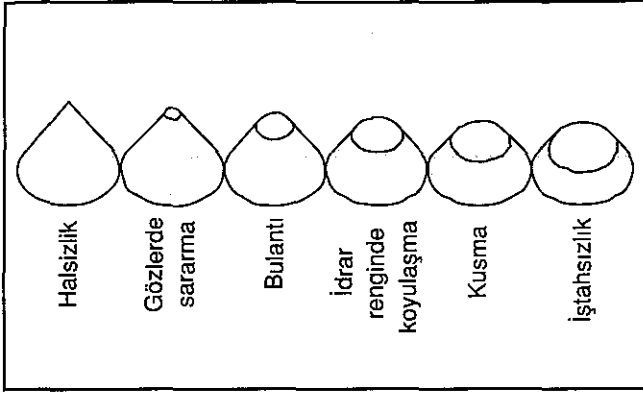
Serum değeri (U/l)	A tipi AVH				B tipi AVH				Toplam			
	AST		ALT		AST		ALT		AST		ALT	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
100-500	8	(14)	3	(5)	6	(15)	2	(5)	14	(14)	5	(5)
501-1000	15	(25)	8	(14)	8	(20)	5	(12)	23	(22)	13	(13)
1001-1500	10	(17)	7	(12)	9	(21)	5	(12)	22	(21)	13	(13)
1501-2000	14	(24)	13	(22)	9	(21)	9	(22)	23	(22)	22	(21)
2001-2500	4	(7)	9	(15)	4	(10)	6	(15)	8	(8)	17	(16)
2501-3000	5	(8)	8	(14)	3	(7)	4	(10)	8	(8)	12	(12)
>3000	3	(5)	11	(18)	2	(5)	10	(24)	5	(5)	21	(20)

laştık olarak 2 idi. Gerek A tipi gerekse B tipi AVH vakalarında bu oranın erkek lehine korunduğu gözlemlendi. Bu sonuçlara dayanarak AVH'nın erkek hastalarda daha semptomatik seyrettiği ya da erkeklerin daha fazla riskli davranışlarda buldukları düşünülebilir.

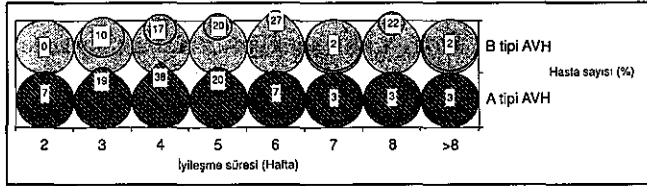
AVH olguları 4 klinik evreye ayrılırlar; kuluçka dönemi, preikterik faz, ikterik faz ve düzelleme (1). Hastaların büyük çoğunluğunun preikterik dönemdeki yakınmalarını gribal infeksiyon olarak değerlendirdikleri ve ancak ikterik fazda hekime başvurdıkları gözlemlendi. İlk başvuru yakınmaları dikkate alınarak yapılan değerlendirmede halsizlik en sık rastlanan ilk başvuru şikayeti idi. Hastaların yakınmaları dikkate alınarak AVH tipini ayırt etmek müm-

turmaktadır. Bu çalışmada ALT değerleri vakaların %85'inde 100-1500 U/l arasında değişmektedir. Aynı çalışmada ALT değerlerinin 100-500 U/l arasında değiştiği vaka sayısı oranı %31 iken bizim çalışmamızda bu değerler arasındaki vaka oranı ancak %5 idi. Sonuç olarak AVH vakalarında çoğunlukla ALT değerinin en az 30-40 kat artması beklenmelidir. ALT değerlerinin 5-10 kat arttığı vakalarda karaciğeri tutan diğer hastalıklar ön planda düşünülmelidir.

Çalışmamızda ALT değerlerinin normal düzeylere gerilemesi 78 (%76) vakada 3-6 haftada gerçekleşti. A tipi AVH'lerde transaminaz değerleri çoğunlukla 3-5 hafta arasında normal düzeylere gerilerken B tipi AVH'lerde bu sürenin çoğunlukla 4-8 hafta arası-



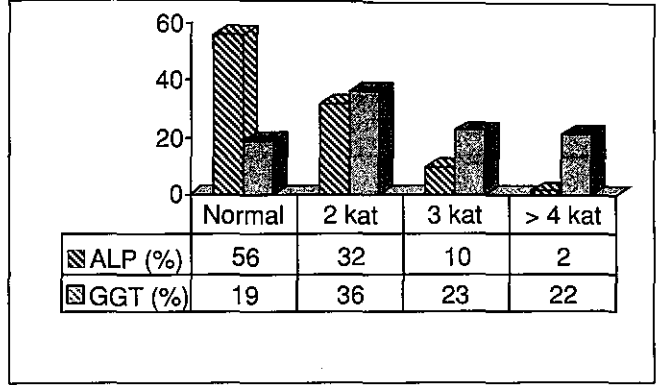
da olduğu gözlemlendi. A tipi AVH vakalarında çoğunlukla 3-5 haftada biyokimyasal düzelme saptansa da kimi vakalarda bu sürenin çok uzayabileceği unutulmamalıdır. Nitekim çalışmamızda 1 vakada biyokimyasal düzelme 12 haftada olurken bir diğerinde düzelme ancak 16 haftada gerçekleşti. İstirahat için resmi rapor düzenlenecek AVH'li hastalara bu raporun 3 haftadan daha kısa olmaması gerektiği anlaşılmaktadır. Uzun olabilecek rezolüsyon süresi dikka-



te alındığında kimi hastalarda, özellikle B tipi AVH vakalarında, bu sürenin daha da uzun olabileceği anımsanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kawai H, Feinstone S. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000: 10-39



2. Steven H, Paul M. Acute viral hepatitis. In: Schlossberg D, ed. Current Therapy of Infectious Disease. St.Louis: Mosby, 2001: 148-53
3. Zacarias J, Brinck P, Jordero J, et al: Etiologies of fulminant hepatitis A in pediatric patients in Santiago, Chile. *Pediatr Inf Dis J*, 1987; 6: 686-9
4. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. Viral Hepatit'2001. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 121-8
5. Akkız H. HCV enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. Viral Hepatit'2001. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 193-208
6. Eroğlu C. Hepatit D epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. Viral Hepatit'2001. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 237-9
7. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Birmeta analiz. In: Kılıçturgay K, Badur S eds. Viral Hepatit'2001. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55
8. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Akut Viral Hepatit: Klinik ve Biyokimyasal Özellikler. *Klinik Derg* 1994; 2: 93-4
9. Turgut H, Turhanoglu M, Aydın K, et al. Akut viral hepatitli olguların etyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksi Derg* 1992, 6: 243-5
10. Kuruüzüm Z, Özgenç O, Havuk A, An A. Akut viral hepatit olgularının hepatit tiplerinin dört yıllık değişimi. *IV Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre kitabı*, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1998: 121
11. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58
12. Ocak S, Akbulut A, Kalkan A, Papıla Ç, Karagöz K, Felek S. Akut Viral Hepatit B enfeksiyonlarının Klinik Özelliklerinin İncelenmesi. *Klinik Derg* 1994; 2: 95-7

ATİPİK SEYREDEN HEPATİT A OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Aylin ÇOLPAN, Nurcan BAYKAM, Ayşe ERBAY, Şebnem EREN, Önder ERGÖNÜL, Başak DOKUZOĞUZ

ÖZET

Akut hepatit A tanısıyla izlenen 106 olgunun 4 (%3.7) 'ünde atipik klinik tablo gözlenmiştir. Bu çalışmada akut hepatit A enfeksiyonu sırasında atipik klinik seyir gösteren ve izlemi yapılabilen 3 olgu sunulmuştur. Olgulardan birinde relaps saptanırken ikinci olguda relapsla birlikte kolestatik form eşlik etmiştir. Üçüncü olguda uzamış bir klinik seyir gözlenmiş ve yapılan karaciğer biopsisinde kronik hepatiti düşündüren bulgulara rastlanmıştır.

Anahtar kelimeler: hepatit A, atipik seyir

SUMMARY

EVALUATION OF HEPATIT A CASES WHICH ARE ATIPIC

Atypical clinical course was observed 4 of 106 (3.7%) cases with acute hepatitis A infection. We present 3 of cases with atypical clinical form whom follow up was completed. Relapsing hepatitis was observed in the first case and cholestasis was accompanied relapsing hepatitis in second one. A prolonged clinical course was observed in the third case and histological examination of liver biopsy revealed chronic hepatitis.

Key words: Hepatitis A, atypical course

Giriş

Hepatit A virüsü (HAV) genellikle asemptomatik seyreden veya kendini sınırlayan akut bir enfeksiyona neden olmaktadır. Hastalık normal seyrinde kısa sürelidir ve yaşam boyu süren bağışıklıkla sonlanır. Yetişkin hastaların % 20 'sinden fazlasında atipik klinik gözlenmektedir (1,2). Atipik Hepatit A enfeksiyonu, hastalık seyrinde kolestatik hepatit, alevlenen (relapsing) veya uzamış hepatit ve fulminant hepatit görülmesi olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Kronik hepatite neden olmadığı bilinen hepatit A enfeksiyonunun otoimmün mekanizmaları tetikleyerek otoimmün kronik hepatit ile sonlanabildiği bildirilmektedir (4,5). Bütün bu atipik klinik formlar içinde en sık alevlenen (relapsing) hepatit gözlenmektedir. Relaps dönemi çoğunlukla ilk enfeksiyondan daha hafif geçmekte ve tedaviye gerek olmadan iyileşme gözlenmektedir. Atipik seyir gösteren 3 hepatit A olgusunu sunmayı ve konuyla ilgili literatürü gözden geçirmeyi değerlendirmeyi amaçladık.

Olgular

Olgu1:

16 yaşında erkek hasta, gözaklarında sarılık, halsizlik, bulantı-kusma yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 37.5°C, cilt ve skleralar ikterik, karaciğer kosta kenarında 4 cm ele geliyordu.

Başvurduğunda AST 650 U/L, ALT 1010 U/L, total bilirubin 200

Umol/L, indirek bilirubin 51 Umol/L idi. Batın ultrasonografisinde; karaciğer normal boyutun üstünde, safra kesesi duvarı kalın ve perikolesistik sıvı saptandı. Hepatit B virus (HBV), Hepatit C virus (HCV), Sitemegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Toxoplasma ve Rubella için yapılan serolojik tetkikler negatif, antiHAV IgM antikor pozitif olarak saptandı. Klinikte yaklaşık üç hafta izlenen hasta AST 56 U/L ve ALT 118 U/L değerleriyle taburcu edildi. Hasta taburcu edildikten 6 hafta sonra sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanması üzerine tekrar kliniğe yatırıldı. Laboratuvar incelemesinde AST 220 U/L, ALT 527 U/L ALP 392 U/L total bilirubin 86.4 Umol/L saptandı (grafik 1). AntiHAV IgM pozitifliği devam eden hastanın fizik muayenesinde karaciğer kosta kenarında 1cm ele geliyordu. Yapılan hemostaz testleri normal bulundu. Batın ultrasonografisi normaldi. Bu dönemde antiHEV, antinükleer antikor negatif saptandı. Hasta üç hafta izlendikten sonra poliklinik kontrolü ile taburcu edildi. Hastanın karaciğer enzimleri enfeksiyonun başlangıcından 6 ay sonra normal düzeylere indi. AntiHAV IgM pozitifliği 7 ay devam etti. AntiHAV IgG 5. aydan itibaren pozitif saptandı. Hasta relapsing hepatit A olarak değerlendirildi.

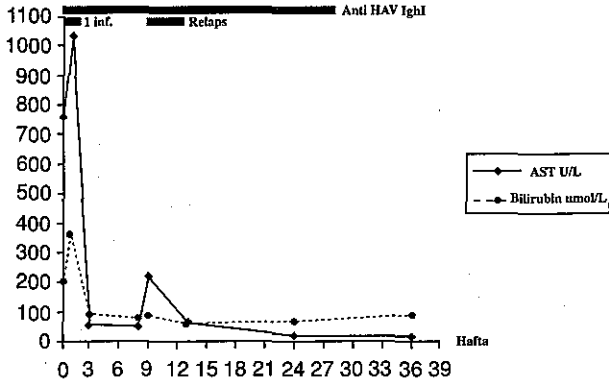
Olgu 2:

12 yaşında bayan hasta sarılık nedeniyle kliniğe başvurdu. Laboratuvar incelemesinde AST:860 U/L, ALT:910 U/L, total bil:100

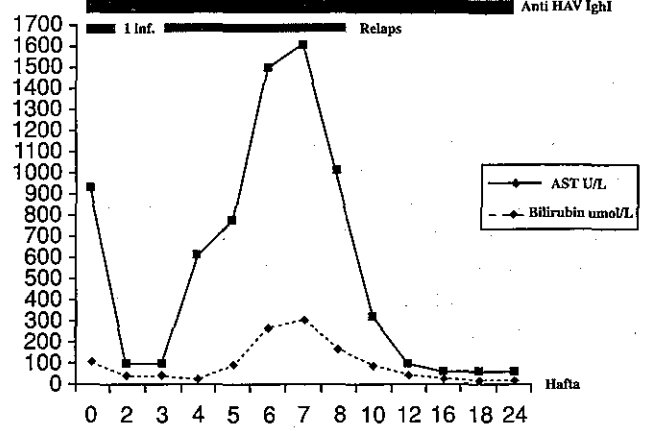
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu'nda (9-11 Kasım 2000 Ankara) Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Grafik 1: Olgu 1'in biyokimyasal ve klinik seyri



Grafik 2: Olgu 2'nin biyokimyasal ve klinik seyri.



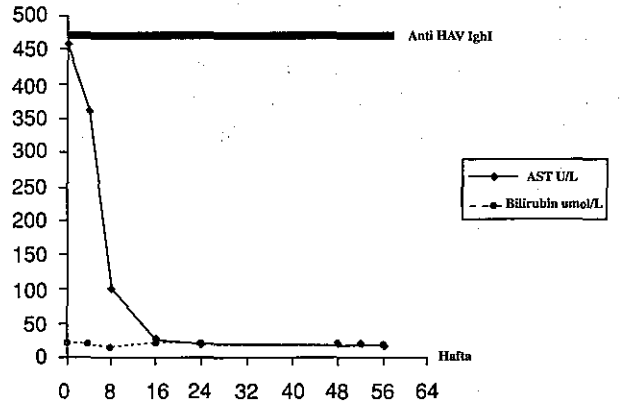
Umol/L, anti-HAVIgM pozitif saptandı. İki hafta içinde enzim değerleri normal düzeye düşen hasta taburcu edildi. 1 ay sonra idrar renginde koyulaşma, sarılık yakınmaları ile tekrar kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde, vücut ısısı 36 °C cilt ve skleralar subikterikti. Organomegali saptanmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde AST 598 U/L, ALT 913 U/L, total bilirubin 18 Umol/L idi. Batın ultrasonografisi ve hemostaz testleri normal olarak saptandı. Serolojik testlerden CMV IgM, EBV IgM, Rubella IgM, Toxo IgM negatif saptanırken antiHAV IgM pozitifliği. Hastanın klinik izlemi sırasında hepatomegalisi gelişti. İkterinde artma saptanan hastanın kaşıntısı oldu. İnfeksiyonun 8. haftasında karaciğer enzimlerinde, bilirubin değerlerinde hızlı artış ile AST 1600 U/L, ALT 2110 U/L, total bilirubin 261 Umol/L, ALP 818 U/L saptandı (grafik 2). Bu dönemde genel durumda bozulma, bulantı-kusma, kaşıntıda artma olması üzerine hepatic prekoma olarak değerlendirildi. Elisa ile sadece antiHAVIgM ve IgG pozitifliği saptanırken HCV RNA, HBV DNA, antiHEV negatif saptandı. Ayrıca antiSMA, antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları pozitif bulundu. Ancak yapılan iki kontrolde bu göstergelerin negatif olduğu görüldü. Uygulanan destek tedavi ile genel durumunda hızlı düzelleme saptandı. Karaciğer enzimleri 4. ayda normal düzeye indi. Hastada antiHAV IgM pozitifliği 6. ayda negatifleşti. Hasta kolestazla seyreden relapsing hepatit A olarak değerlendirildi.

Olgu 3:

16 yaşında erkek hasta, gözlerinde sararma, bulantı-kusma yakınmalarıyla kliniğe başvurdu. Özgeçmişinden 2 yıldır güreş sporu yaptığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ısısı 36°C olup, karaciğer kot kenarında 2 cm ele geliyordu. Batın ultrasonografi incelemesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde AST 457 U/L, ALT 480 U/L, total bilirubin 21.3 Umol/L, antiHAV IgM (+), diğer hepatit markerları (EBV, HBV, HCV, CMV) negatif

saptanırken immunolojik markerlardan anti smooth muscle antikor (ASMA) ve anti-skin antikor (ASA) pozitif saptandı. HBV DNA, HCV RNA negatif bulundu. Hastanın yatışından sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinde düşme gözlenmedi. İki ay yatarak izlenen hastanın karaciğer enzimlerinin düşmemesi ve persistans göstermesi üzerine yapılan karaciğer iğne biyopsisi sonucunda; portal aralıklarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, infiltrasyonun yer yer limiting plate'i aşarak hepatositleri sardığı, sinuzoidlerde hafif dilatasyon ve kupffer hücrelerinin sayısında artış olduğu gözlemlendi. Hastanın bu bulguları kronik hepatiti göstermekle birlikte klinik olarak kronikleşmeyi düşündüren bulgular saptanmadı. İkinci ayın sonunda AST 109 U/L, ALT 269 U/L değerleriyle taburcu edildi. Hastanın yapılan poliklinik takiplerinde karaciğer enzimleri hastalığın başlangıcından 4 ay sonra normal düzeye indi. AntiHAV IgM pozitifliği 13 ay devam ederken, antiHAV IgG 3. ayda pozitifleşti. Bir yıl sonunda önerilen karaciğer biyopsi kontrolü hasta tarafından kabul edilmediği için yapılamadı. Daha önce pozitif saptandı.

Grafik 3: Olgu 3'ün biyokimyasal ve klinik seyri.



nan antiSA ve ASMA markerlarının kontrollerinin negatif olduğu gözlemlendi. Yapılan uzun süreli izlenimde relaps gözlenmedi. Hasta uzamış hepatit A olarak değerlendirildi.

Tartışma:

Akut hepatit A infeksiyonu seyrinde görülen atipik seyir, kolestatik hepatit, alevlenen veya uzamış hepatit (relapsla seyreden), fulminant hepatit şeklinde olabilir ve bazen bu formların birden fazlası bir arada bulunabilir. Daha önceki bildirimlerde relaps gözlenen hepatit A infeksiyon oranı %3 ile %20 arasında saptanmıştır. Kliniğimizde 1996-1999 yılları arasında izlediğimiz 106 akut hepatit A olgularından 4'ünde (%3.7) atipik klinik tespit edilmiştir(6). Bizim saptadığımız oran daha önce bildirilen oranlarla uyumlu bulunmuştur.

Akut hepatit A infeksiyonunda relaps için literatürde bazı predispoze eden faktörler bildirilmektedir. Hastalıkta yeterince istirahat etmeme, başlangıç infeksiyon sırasında steroid tedavisi alınması ve alkol kullanımı bildirilen faktörlerdir(1,7,8,9,10). Buna göre üçüncü olgumuzun güreş sporu yapması uzamış hepatite neden olabilecek risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Relaps görülen hastalarda infeksiyonun başlangıcı (initial infection) diğer akut hepatit A kliniğinden farklı değildir. Relaps gözlenen hastalarda bu sürecin 10 gün ile 3 ay arasında sürdüğü çoğu zaman 3 haftadan az olduğu bildirilmektedir. Bu süre sonunda genellikle transaminaz ve bilirubin değerleri düşer fakat normal düzeylere inmez. Bu remisyon döneminin 3 haftadan az sürdüğü daha sonra relaps gözlemlendiği bildirilmektedir (1,2). Birinci olgumuzda 6 hafta sonra, ikinci olgumuzda 2 hafta sonra relaps gözlenmiştir. Relaps fazında klinik genellikle başlangıçtaki infeksiyona göre daha hafif seyir göstermekte, daha hafif olabildiği gibi bazı hastalarda asemptomatik ve anikterik olabilmektedir. Transaminaz değerleri relaps sırasında daha yüksek veya düşük saptanabilir. Relaps gözlenen iki olgumuzdan birinde AST değeri başlangıç infeksiyon değerlerine göre yüksek, diğerinde düşük saptanmıştır. Relaps sırasında ALP, GGT ve kolesterol değerleri yükselerek belirgin kolestatik tablosu görülebilir. İkinci olgumuza benzer şekilde literatürde, birincil infeksiyondan daha ağır seyirli kolestatik seyreden ve kortikosteroid tedavisi ile hızlı bir iyileşme gözlenen bir olgu bildirilmiştir (11). Bildirilen gebe bir vakada relaps görülen hepatit A infeksiyonu fulminan seyrederek fatalite ile sonuçlanmıştır (2).

Atipik klinik seyir gösteren hepatit A olgularında relaps ve persistans görülmesinin nedeni olarak iki olasılık ileri sürülmektedir. Birincisi viral infeksiyonun persistans göstermesi, diğeri primer HAV infeksiyonuna verilen anormal immun yanıtıdır. Persistans HAV infeksiyonu teorisinde, virus ile infeksiyonun devam ettiği ve semptomlarda aralıklı olarak reaktivasyon meydana geldiği bunun ise devamlı antijenik uyarım sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Relaps sırasında dışkıda HAV ekskresyonunun devam etmesi bunu desteklemektedir(12). Relaps sırasında dışkıda HAV atımının de-

vam etmesi bu dönemde bulaştırıcılığın halen olduğunu göstermektedir(13). Glikson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada relaps sırasında kanda PCR ile HAV RNA'nın pozitif bulunması vireminin devam ettiğini göstermiştir. Relaps nedenin viral değişikliklere bağlı veya konak mekanizmalara bağlı gelişebileceği düşünülmekle birlikte öne sürülen hiçbir neden kesinlik kazanmamıştır(12,14,15). İmmun teoride; HAV infeksiyonuna karşı verilen konak immun cevabındaki değişikliklerin relaps nedeni olabileceği ileri sürülmektedir. İmmuniteye bağlı klinik ve laboratuvar manifestasyonlar sıklıkla sadece relaps döneminde görülmekte veya daha geç ortaya çıkmaktadır. Relaps sırasında anti HAV pozitifliği ile birlikte geç olarak cryoglobulinemi tespiti ve immun kompleks ilişkili hastalıkların klinik bulgularının ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Bütün bu olaylarda anti HAV antikorunun rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle immuniteye bağlı reaksiyonların kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmektedir(2, 16).

Relapsla seyreden Hepatit A infeksiyonu sırasında bir takım immunolojik belirleyicilerin pozitifleştiği bildirilmektedir. Özellikle romatoid faktör (RF) pozitifliği sık görülmüş ve yoğun poliklonal B hücre aktivasyonuna veya dolaşımdaki immun komplekslerin yüksek seviyede olmasına bağlı olabileceği vurgulanmıştır(2). Bizim olgularımızın hiçbirinde RF pozitifliği saptanmazken diğer immunolojik belirleyicilerde geçici pozitifleşme gözlenmiştir.

Üçüncü olgumuzda yapılan karaciğer biopsisinde kronik hepatiti düşündüren histopatolojik değişiklikler dikkat çekicidir. Yapılan bir çalışmada bir hepatit A salgını sırasında izlenen 130 olgunun 11 tanesinde akut infeksiyondan 14 hafta sonra transaminaz yüksekliği saptanmış bu hastalardan 7 tanesinin karaciğer biyopsilerinde piecemal nekrozu gözlenmiştir. Altı hastaya 9 ay sonra yapılan kontrol karaciğer biyopsileri sonucunda bulguların değişmediği, fakat hastaların biyokimyasal ve klinik olarak iyileştikleri gözlenmiştir(17). Başka bir çalışmada yine relaps gözlenen 6 hastanın 2 tanesinde 6 ay sonra yapılan karaciğer biyopsilerinde kronik hepatiti düşündüren histopatolojik bulgular gözlenmiştir. Bu hastaların birinde ise kronik aktif hepatit tablosu sırasında ikinci bir transaminaz yükselmesi saptanmış fakat 2 ay içinde klinik ve biyokimyasal iyileşme gözlenmiştir(18). Bütün bu bildirimlerde atipik seyir sırasında görülen kronik histopatolojik değişiklikler uzun süreli takip edilmiş ve hastaların biyokimyasal ve klinik olarak iyileştikleri gözlemlendikten sonra kronik hepatit bulgularına rastlanmamıştır.Yalnız bir vakada akut hepatit A infeksiyonu sonrasında portal hipertansiyon ile birlikte olan kronik hepatit tablosu bildirilmiştir(19). Bizim olgumuz kontrol karaciğer biyopsi yapılmasını kabul etmediği için ikinci bir histopatolojik değerlendirme yapılamamıştır.

Hepatit A infeksiyonunun otoimmün kronik hepatit gelişmesini tetiklediği birçok çalışmada vurgulanmaktadır (4,5). Buna dayanarak atipik hepatit A seyrinde görülen kronik değişikliklerin bu tetiklemeye bağlı gelişebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak atipik hepatit A genellikle hafif seyretmekte ve sadece destek tedavisi ile iyileşmektedir. Relaps ile seyreden hepa-

tit A seyri sırasında, vireminin ve dışkıdan virus atılımının devam etmesi sonucu bu hastaların bulaştırıcılıklarının devam ettiği unutulmamalıdır. Relapsın patogeneğinde, vireminin devamlı olduğu ve sürekli antijenik uyarımlara cevap veren immün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekle birlikte kronikleşmeyi ve atipik klinik seyri açıklamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Koff RS. Viral Hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver, 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:440-560.
2. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kapsa R, Shouval D. Relapsing Hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 14-23
3. Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *British Med. Bulletin* (1990) Vol.46, No.2, pp.303-318
4. Vento S, Garofano T, Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-7.
5. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 106-8.
6. Taşdelen N, Çelikbaş A, Baykam N, Gözüküçük R, Erbay A, Çolpan A, Dokuzoğuz B. Erişkin hepatit A olguları. (Poster sunumu) 5. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu kongre kitabı 2000: P-A2.
7. Weir WRC, Mellor JA, Smith H, Tyrrell DAJ. Significance of hepatic enzyme levels at discharge in acute viral hepatitis. *J Infection* 1981; 3: 309-15.
8. Blum AL, Stutz R, Haemmerli UP, Schmid P, Grady GF. A fortuitously controlled study of steroid therapy in acute viral hepatitis. *Am J Med* 1969; 47: 82-100.
9. Schiff L. The use of steroids in liver disease. *Medicine* 1966; 45: 565-73.
10. Wewalka FG. Protracted and recurrent forms of viral hepatitis. *Am J Dis Child* 1972; 123: 283-86.
11. Bornstein JD, Byrd ED, Trotter JF. Relapsing hepatitis A: A case report and review of the literature. *J Clinical Gastroenterol* 28(4): 1999; 355-359.
12. Sjögren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke DS, Feighing RJ. Hepatitis A virus in stool during clinical relaps. *Ann Intern Med* 1987; 106: 221-26.
13. Tanno H, Fay O, Rojman Ja Palzzi J. Biphasic form of hepatitis A virus infections: A frequent variant in Argentina. *Liver* 1988; 8: 53-57.
14. Gruer LD, McKendrick MW, Beeching NJ, Geddes AM. Relapsing hepatitis associated with hepatitis A virus. 1982; *Lancet* 2:163.
15. Raimondo G, Longo G, Caredda F, Saracco G, Rizetto M. Prolonged polyphasic infection with hepatitis A (letter). *J infect Dis* 1986; 153: 172-73.
16. Shoenfeld Y, Isenberg D. The mosaic of autoimmunity (the factors associated with autoimmune disease). *Research Monographs in Immunology*. Vol 12. Amsterdam: Elsevier, 1989 pp 229-42.
17. Routenburg JA, Dienstag JL, Harrison WO, Kilpatrick ME, Hooper RR, Chisari FV, Purcell RH, Fornes MF. Foodborne outbreak of hepatitis A: Clinical and laboratory features of acute and protracted illness. *Am J Med Sci* 1979 278: 123-37.
18. Jacobson IM, Nath JB, and Dienstag JL. Relapsing viral hepatitis type A. *Journ. of Med. Vir.* 1985; 16: 163-69.
19. Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication *J Med Virol* 1996; 50: 322-4.