



# Hepatit A ve Hepatit E Koinfeksiyonu#

Fatma SIRMATEL<sup>1</sup>, Tekin KARSLIĞIL<sup>2</sup>, Özgür DAĞLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

## ÖZET

Hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit E virüsü (HEV) farklı iki virüs olup, enteral hepatit tablosunda görülür. Akut HAV enfeksiyonunun iyileşme döneminde, tekrar yükselen karaciğer enzim yüksekliği sırasında, iki erişkin hastada akut HEV koinfeksiyonu görüldü. Yapılan serolojik inceleme ile bu iki enteral hepatitin bir arada olacağı saptandı. Yapılan retrospektif incelemede toplam 11 olguda aynı durum bulundu. Yaşları 3-45 olan, yedi erkek dört kadın olgunun akut hepatit kliniğinde akut HAV ve HEV serolojisi bir arada pozitif idi. Dokuz hasta hakkında sadece serolojik bilgilere ulaşıldı. Spesifik HAV IgG-IgM ile spesifik HEV IgG-IgM pozitifliği birlikte saptanan, serolojik ve klinik olarak takip edilen iki olgu sunularak akut enteral viral hepatitlerde koinfeksiyon olabileceğine dikkat çekildi.

**Anahtar Kelimeler:** Akut enteral viral hepatitler, koinfeksiyon, hepatit A virüsü, hepatit E virüsü.

## SUMMARY

### Acute Hepatitis A and Hepatitis E Coinfection

Hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV) are two different virus that are seen in enteral hepatitis. In two adults patients who were infected with acute HAV during the healing period enzyme levels increased and acute HEV coinfection was observed. According to serological tests these two enteral hepatitis infection may have been seen together. A retrospective study also showed that similar situation is present in 11 cases. Seven men and four women patients between the age group of 3 to 45 were serologically positive for HAV and HEV during the acute hepatitis infection. We could only reach to serological information in nine cases. Two cases were reported who were positive for both specific HAV IgG-IgM, and specific HEV IgG-IgM. Clinically and serologically they were observed and it's implicated that in case of acute enteral viral hepatitis coinfection is possible.

**Key Words:** Acute enteral viral hepatitis, coinfection, hepatitis A virus, hepatitis E virus.

# Bu olgu sunumu, X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2001 (15-19 Ekim 2001, Adana)'de poster olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Oral olarak bulaşan ve akut hepatite neden olan hepatit A ve hepatit E virüsleri iki farklı gruptandır (1,2). Bunlardan hepatit A virüsü (HAV) Picornaviridae, hepatit E virüsü (HEV) Calcivirus ailesinden bir RNA virüsü olup, akut epidemik enteral viral hepatit (AEEVH)'ten sorumludur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, hijyenik koşulların yetersiz olduğu toplumlarda, epidemi ve bazende endemik olarak görülürler (1). Genellikle feçes ile infekte yiyecekler ve su ile bulaşan infeksiyonlarda HAV çocukluk çağında, HEV erişkin yaşta görülen AEEVH etkeni olarak bilinir. Bulaş yolları aynı olan, bu etkenlerin prevalansı yaş grubu ve bölgelere göre değişiklik gösterir (2). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda prevalans HAV için %7.8-88, HEV için %3-34 olarak bildirilmiştir (2,3). Enteral olarak bulaşan akut viral hepatitlerden A ve E tipi Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde daha yüksek prevalansa sahiptir. Hijyenik koşulların yetersizliği, bu olguların sık sık sporadik olarak görülmesine yol açmaktadır (1-3).

Fulminan hepatit ve siroz olgularında koinfeksiyonlar sık görülür (4). Koinfeksiyon genellikle hepatit B ve hepatit D ya da hepatit B ve hepatit C arasında olur. Koinfeksiyonlarda hepatit olguları klinik olarak daha ağır olabilir. Enteral hepatitlerde koinfeksiyonlar şimdiye kadar çok az bildirilmiştir (2,4).

Enteral bulaşan bu iki virüs, takip edilen iki erişkin hastada, koinfeksiyon olarak saptandı. Akut hepatit tablosunun uzun sürmesi ve relaps gösteren bu iki olgu, inceleme sırasında HAV ve HEV koinfeksiyonu olarak ELISA ile seropozitivite gösterdi. Olgular sunularak akut enteral viral hepatitlerde de koinfeksiyon olabileceğine dikkat çekildi.

## OLGULAR

### Olgu 1

İlk olgumuz 16 yaşında öğrenci olup, tatil dönüşü karaciğer enzim yüksekliği ve yaygın makülopapüller cilt döküntüsü ile geldi. Başvurmadan 45 gün önce akut viral hepatit A tanısı alıp iyileşen erkek hasta, sarılığının tekrarlaması, yaygın makülopapüller cilt döküntüsü, bulantı, kusma, ishal ve ateş (39°C) anamnezi veriyordu. Hastanın fizik muayenesinde pozitif bulgular; boğaz hiperemik ve kriptik eksüdalı görünümde, cilt ve gözlerde sararma, hafif hepatomegali idi. Hastanın ateşi üst solunum yolu infeksiyonuna bağlandı. Hastanın boğaz kül-

türünde A grubu beta-hemolitik streptokok üredi. Hasta 10 günlük oral penisilin tedavisi aldı ve cilt döküntüleri tamamen kayboldu. Ancak yapılan tetkiklerde akut HAV ve HEV serolojisi (anti-HAV IgM ve anti-HEV IgM) bir arada pozitif bulundu. Diğer hepatit işaretleyicilerinden HBs, anti-HBs, HBe, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc total, anti-HDV, anti-HCV, herpes IgM, sitomegalovirüs IgM ve toksoplazma IgM ELISA testi ile negatif olarak geldi. Hastanın yapılan rutin kan biyokimyası, idrar ve gaita tetkiklerinde patolojik olarak saptananlar; lökositoz (12.000 mm<sup>3</sup>), C-reaktif protein (CRP) (++) , ASO 800 todd ünitesi, romatoid faktör (-), sedimentasyon hızı 35 mm/saat, karaciğer enzimleri (ALT; 194 IU ve AST; 155 IU), alkalin fosfat (255 IU), gamaglutamil transpeptidaz (156 IU) ve trigliserid (811 mg/dL) düzeylerinde yükselme ve hiperbilirubinemi (total bilirubin 3.8 mg/dL, direkt bilirubin 1.54 mg/dL) vardı. Hastanın ishal, ateş ve sarılığını açıklamak amacı ile yapılan diğer mikrobiyolojik ve serolojik tetkiklerinde bir patoloji bulunmadı. Hasta semptomatik tedavi ve istirahat ile bir ay içinde tamamen düzeldi. Takip edilen altı aylık dönemde herhangi bir patolojik durum görülmedi. Hastanın takibinin altıncı ayında üç doz HBV aşısı programı uygulandı.

### Olgu 2

İkinci olgu 29 yaşında bekar, öğretmen olan bir erkek hasta. Bulantı, kusma, ateş ve idrarda koyulaşma ile gittiği doktor tarafından bir ay önce akut HAV tanısı almış. Enzimleri normale dönen hasta halsizlik, sarılığının tekrarlaması ve ishal şikayeti ile tekrar başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde hafif hepatomegali, cilt ve gözlerde sararma dışında başka bir patoloji bulunmadı. Daha önceden hepatit B aşısı olan hasta, diğer akut hepatit etkenleri açısından incelendi ve sadece anti-HBs total pozitif bulundu. Diğer hepatit işaretleyicilerinden HBs, HBe, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc total, anti-HDV, anti-HCV, herpes IgM, sitomegalovirüs IgM ve toksoplazma IgM ELISA testi ile negatif olarak geldi. Hasta arada bir sigara içiyor, alkol almıyor, şüpheli bir cinsel temas tarif etmiyordu. Yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzim (ALT; 256 IU, AST; 310 IU) ve kan bilirubinlerinin (total bilirubin; 2.5 mg/dL, direkt bilirubin 1.9 mg/dL) yükseldiği, akut HAV ve HEV serolojisinin pozitif olduğu (anti-HAV IgG ve IgM; anti-HEV IgG ve IgM) saptandı. Hastanın tekrarlayan sarılığını, ishal ve ateşini izah edecek, herhangi bir mikrobiyolojik ve sero-



lojik tetkiklerde patolojik bulgu görülmedi. Hastanın semptomatik tedavisi ve istirahati sağlandı. Hastanın şikayetleri bir-iki hafta içinde geçti ve tamamen düzeldi. Takip edilen altı aylık süre içerisinde herhangi bir patoloji izlenmedi.

Her iki hastada aynı sürelerde kliniğimize başvurmuştu. Her iki hastamız da sorgulamada HEV için yüzme havuzundan virüsü alabilecek öykü veriyorlardı. Her iki hastanın kan ve gaita tetkikleri akut viral hepatit yapacak diğer virüs (herpes, sitomegalovirüs ve rotavirüs), parazit (amip ve giardia) ve bakteriyel infeksiyonlar (salmonelloz, bruselloz, tüberküloz ve patojen enterobakteriler) açısından, mikrobiyolojik ve serolojik olarak uygun testlerle incelendi ve negatif bulundu.

### TARTIŞMA

Akut enteral viral hepatitler, genellikle hijyenik koşulların uygun olmadığı bölgelerde daha sık olarak görülür (1-5). Genelde AEEVH insanlara fekal-oral yol ile bulaşır ve kronikleşmeden iyileşen bir klinik tablo yapar. Çocuklarda en sık etken HAV iken, erişkin yaşta bu sırayı HEV infeksiyonu alır. Mısır'da HEV infeksiyonunun akut viral hepatit etkenleri içerisinde ilk sırayı (%44.5) aldığı belirtilmektedir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde akut HEV görülmesi %5'ten azken, %52'den fazla olgu sporadik olarak görülür (7). Ülkemizde sporadik akut olgular bildirilmesine rağmen geçmişte epidemiler olduğu da saptanmıştır (2,3,8,9). Ayaz ve arkadaşları anti-HEV IgG'yi sağlıklı insanlarda %3-34 arası bildirmiştir (10). Akut HEV tanısında serumda serolojik olarak anti-HEV IgM %95, 4-18 hafta pozitif olarak bulunur (11). Akut HAV tanısında kullanılan HAV IgM, 1-12 hafta pozitifdir. Akut HAV ve HEV tanısında spesifik IgM antikoru bu iki viral infeksiyon için tanı kriteri gibi kullanılabilir (2,11). Sunulan iki olguda bu özelliklere uyaktadır ve akut hepatit A-E koinfeksiyonu olarak kabul edilebilir. Diğer dokuz olgumuzun sadece serolojik verileri olduğu için bilgi olarak verildi. Dosyası saptanan üç yaşındaki kız çocuğunun sadece başlangıçta karaciğer enzim yüksekliği ve hiperbilirubinemi ve serolojik olarak HAV-HEV koinfeksiyon bulgusu vardı. Çocuk hastanın diğer hepatit markerlerinde sadece anti-HBs pozitifliği görüldü (muhtemelen aşılı). Biz tam olarak takibi yapılan iki olguyu sunmayı uygun bulduk.

Nadiren fulminan seyreden AEEVH'de mortalite oranı yüksektir. Hindistan'da yapılan bir incelemede sporadik fulminan hepatitlerde HEV %42'lik

bir oranla ilk sırayı alırken, HAV %4 olarak bildirilmiştir (12). Özellikle HEV gebelerde (%25) en sık olarak fulminan hepatit yapan virüsdür (1,2). Akut enteral viral hepatitlerde koinfeksiyonlar olabilir. Fulminan hepatitli çocuk hastalar Arora tarafından değerlendirildiği zaman 40 olgunun dokuzu HAV + HEV koinfeksiyonu göstermiştir (4). Son yıllarda sporadik HEV olgularının (> %50) gençler arasında görüldüğünü bildiren "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", akut hepatitlerde HEV insidansının arttığını da belirtmektedir (1,7).

Sunulan olgularda herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir. Ancak fulminan olgularda veya nükeseden hepatitlerde, özellikle akut viral hepatit olgularında HEV infeksiyonlarının, rutin araştırılması birçok koinfeksiyonları ortaya çıkarabilir.

### KAYNAKLAR

1. Koff RS. Hepatitis E virus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 2193-9.
2. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001. 1. Baskı. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 2001.*
3. Geyik MF, Demirel M, Kökoğlu ÖF, Ayaz C, Hoşoğlu S. Akut viral hepatit olgularında etyoloji ve klinik. *Prospektif bir çalışma. Viral Hepatit Dergisi 2000; 6: 39-42.*
4. Arora NK, Nanda SK, Gulati S, et al. Acute viral hepatitis types E, A and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol 1996; 48: 215-21.*
5. Coursaget P, Buisson Y, Enogat N, et al. Outbreak of enterically-transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses. *J Hepatol 1998; 28: 745-50.*
6. Divizia M, Gabrieli R, Stefanoni ML, et al. HAV and HEV infection in hospitalised hepatitis patients in Alexandria, Egypt. *Eur J Epidemiol 1999; 15: 603-9.*
7. Holst B. *Managing viral hepatitis: A practical approach. Clinician Reviews 2001; 11: 51-62.*
8. Sırmatel F, Badur S, Baydar I, Yenen OS, Yuksel D. Two cases of sporadic hepatitis E virus infection. *Turk Journal Gastroenterohepatology 1994; 5: 273-5.*
9. Doğanç L, Hacıbektaşoğlu A. Ankara Güvercinlik bölgesinde saptanan su kaynaklı bir non-A, non-B hepatit epidemisi. *GATA Bülteni 1989; 31: 141-9.*



10. Ayaz C, Merdan S, Çümen B, Arıtürk S. Diyarbakır ili iki ayrı semtinde 7-17 yaş grubu çocuklarda anti-HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 35-7.
11. KE WM, Tai D, Li JG, et al. Consecutive evaluation of immunoglobulin M and G antibodies against hepatitis E virus. *J Gastroenterol* 1996; 31: 818-22.
12. Jain A, Kar P, Madan K, et al. Das BC. Hepatitis C virus infection in sporadic fulminant viral hepatitis in North India: Cause or co-factor? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1231-7.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Dr. Fatma SIRMATEL

Gaziantep Üniversitesi Lojmanları

F Blok No: 66

GAZİANTEP

e-mail: sirmatel@gantep.edu.tr