

ERİŞKİNLERDE HEPATİT A İNFEKSİYONU

Aysel Kocagül Çelikbaş*, Nuriye Taşdelen Fışgın*, Nurcan Baykam*
Ramazan Gözüküçük*, Şebnem Eren*, Başak Dokuzoğuz*

ÖZET

Bu çalışmada 1996-1999 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde akut hepatit A infeksiyonu tanısıyla takip ve tedavi edilen erişkin yaş grubundaki 106 olgunun demografik verileri, klinik seyri ve laboratuvar bulguları prospektif olarak değerlendirildi. Prodrom dönemi belirtileri arasında en sık yer alan idrar renginde koyulaşma %98 oranında bulunurken, klinik bulgular arasında ise en sık olarak %97 oranında ikter tespit edildi. Ortalama AST ve ALT değerleri sırasıyla 824 / 1396 IU/ L olarak bulundu. Anti HAV IgG oluşumu % 75 olguda 1-6 ay içinde, %25 olguda 7-12 ay içinde gerçekleşti.

Anahtar Kelimeler: Akut erişkin hepatit A.

SUMMARY

HEPATITIS A INFECTION IN ADULTS

Hundred and six adult acute hepatitis A cases who are followed up at the department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Ankara Numune Education and Research Hospital between 1996 and 1999 were prospectively evaluated with clinical course and laboratory findings.

Ninety-seven percentage of the acute hepatitis A cases had icter, and 98% had dark urine. Mean value of AST and ALT were determined 824 and 1396 IU/L respectively.

The period for seroconversion of antiHAV IgG was determined as 1 – 6 months in 75% of cases, 7 – 12 months in 25% of cases.

Key Words: Acute adult hepatitis A

Giriş

Hepatit A virüsü (HAV) picarnoviridea ailesine üye, hepatovirus genusu içinde yer alan tek sarmallı RNA içeren, zarfsız bir virüsdür. Bugüne kadar sadece bir serotipi idantifiye edilmiştir. Virüs bir çok dokuyu infekte edebilir, ancak klinik tablo genellikle karaciğer enflamasyonuna bağlıdır. Hepatit A infeksiyonu tipik ve atipik olmak üzere 2 grup altında incelenmektedir. Tipik hepatit A; belirtisiz, subklinik ve klinik hepatit A olarak sınıflandırılmaktadır. Atipik grup ise kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit A şeklinde tanımlanmıştır (1,2).

Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde virüs endemik olarak görülmekte ve toplumun büyük bir kısmı çocukluk döneminde virüsle karşılaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise HAV ile karşılaşma erişkin yaş döneminde olmakta ve bu olguların bir kısmında da gelişmekte olan ülkelere seyahat öyküsü bulunmaktadır (3-5). Biz bu çalışmada 3 yıl süresince takip ettiğimiz hepatit A infeksiyonlu hastaların klinik seyri ve laboratuvar bulgularını verirken, ülkemiz koşullarında halen erişkin yaş grubu için de ciddi bir halk sağlığı problemi olan hepatit A enfeksiyonunu vurgulamayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda akut hepatit A infeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların demografik verilerini, klinik bulgu ve laboratuvar sonuçlarını değerlendirmeyi hedeflerken diğer taraftan da hastaların iyileşme sürelerini, transaminaz ve antiHAV Ig G takibi ile prospektif olarak saptamayı amaçladık.

Çalışma grubunu Ocak 1996-Aralık 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen 14 yaş ve üzerindeki 106 akut hepatit A infeksiyonu saptanan olgular oluşturdu.

Tanı anamnez, fizik muayene bulguları, biyokimyasal testlerin değerlendirilmesi ve enzim linked immun assay (ELISA) yöntemi ile Abbot cihazında Axsym kiti kullanılarak antiHAV Ig M pozitifliğinin gösterilmesi ile kondu.

Yüzaltı olgunun hastaneye başvuru tarihi, yaşı, cinsiyeti, meslek grubu, hastaneye başvurma nedeni olan semptomları, klinik muayene bulguları ve laboratuvar tetkik sonuçları hazırlanan forma kaydedildi. Laboratuvar testlerinden aspartat aminotransferaz

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği- Ankara.

(AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, direkt bilirubin, alkalin fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) ve protrombin zamanı değerlendirilmeye alındı. İyileşme dönemine giren hastalar transaminaz düzeylerindeki düşme ve antiHAV Ig G'nin oluşma süresini saptamak amacıyla 1 ay ara ile kontrole çağrıldı. Çalışma grubunu oluşturan 106 hastadan 70'i transaminaz değerleri normal düzeylere indikten sonra kontrole gelmedi. Kontrole devam eden 36 olguda antiHAV Ig G oluşma süresi tespit edildi.

Bulgular

Klinik muayene ve laboratuvar bulgularıyla akut viral hepatit saptanan ve anti HAV IgM pozitif bulunan 106 hasta çalışmaya alındı. Yüzaltı hastanın 49'u (% 46) kadın, 57'si (% 54) erkekti. Yaş ortalaması 19,2 (min: 14, mak: 46) idi. Olguların 75'i (%71) 14-19 yaş, 28'i (%26) 20-29 yaş, 1'i (%1) 30-39 yaş ve 2'si (%2) 40-49 yaş arasında saptandı.

Takip edilen hastaların 20'si (%19) ilkbahar, 13'ü (%12) yaz, 35'i (%33) sonbahar ve 38'i (%36) kış mevsiminde hastaneye başvurmuşlardı. Hastalığın kış ve sonbahar aylarında (%69) pik yaptığı gözlemlendi. Olguların meslek gruplarına göre dağılımı incelendiğinde %58 oranıyla en sık öğrencilerde, bunu takiben ev hanımı ve memurlarda enfeksiyon gözlemlendi.

Olgular klinik seyrine göre değerlendirildiğinde atipik seyirli vakalar tespit edilmedi. Tüm vakalar tipik seyirli klinik hepatit A olguları olarak tanımlandı.

Hastaların semptomlarının dağılımı tablo 1'de; fizik muayene bulguları tablo 2'de; olgulara ait bazı laboratuvar değerleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Yirmi hastada (%18) protrombin zamanı 18 saniyeden uzun bulundu. Beş hastada ise protrombin zamanı normalin iki katından uzundu. Ancak bu hastaların hiçbirinde klinik ve laboratuvar bulgular fulminan seyri desteklemedi.

Çalışma grubunu oluşturan hastalardan 70'i transaminazlar normale döndükten sonra kontrole gelmedi. 36 hasta ise takiplere devam etti. Bu hastalardan 27'sinde (% 75) antiHAV Ig G 1-6 ayda oluşurken, 9 (% 25) olguda bu süre 7-12 ay olarak saptandı.

Tartışma

Hepatit A virüsü tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon etkenidir (5). Amerikan hastalık kontrol merkezi (CDC) her yıl Amerika'da 143 000, dünyada ise 1.4 milyon hepatit A enfeksiyonu görüldüğünü tahmin etmektedir. Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde endemiktir. Ülkemizde 1985 de 25 379, 1988'de 26 318 hepatit A enfeksiyonu ihbar edilmiştir. Ancak yıllık olgu sayısının 200 000'in üzerinde olduğu kabul edilmektedir (6).

Hepatit A virüsü sıklıkla fekal-oral yolla bulaşır (2,3,5). Alt yapının yetersiz olduğu bölgelerde genellikle dışkı ile kontamine olmuş besin yada su aracılığı ile yayılır. Aile içi temas, kreş, askeri birlikler, bakıme-

Tablo 1: Semptomların Sıklıklarına göre Dağılımı

Semptomlar	Hasta Sayısı	
	(n=106)	(%)
İdrar Renginde Koyulaşma	104	98
Sarılık	103	97
Halsizlik-Yorgunluk	94	89
Bulantı-Kusma	85	80
İştahsızlık	80	75
Ateş	35	33
Kabızlık	33	33
Karın Ağrısı	28	26
Dizüri	12	13
Gaita Renginde Açılma	11	10
Burun Kanaması	10	9
Kaşıntı	9	8
Diare	8	8

Tablo 2: Fizik Muayene Bulgularının Sıklıklarına Göre Dağılımı

Bulgular	Hasta Sayısı	
	(n=106)	(%)
İkter	103	97
Hepatomegali	92	87
Lenfadenopati	13	12
Splenomegali	8	8
Batın Hassasiyeti	7	7

Tablo 3: Olguların Laboratuvar Değerlerinin Dökümü

Biokimyasal Parametreler	Ortalama Değer	Minimum-Maksimum
ALT (0- 37 IU/L)	1396	154-5990
AST (0- 40 IU/L)	824	70-5000
ALP (45- 132 IU/L)	427	50-500
LDH (230- 460 IU/L)	469	249-502
GGT (0- 50 IU/L)	113	28-231
T. BİLİRUBİN (2-20 umol/ L)	102	12-281
D. BİLİRUBİN (0- 6 umol/ L)	25	3-75

vi gibi kalabalık yerlerde yaşam ve seksüel temas bulaşta rol oynayan faktörler arasında sayılmaktadır. İnfeksiyonun nadir görüldüğü gelişmiş ülkelerde ise, virüsün endemik olduğu ülkelere seyahat, erkeklerde homoseksüel ilişki, ortak enjektörle intravenöz ilaç kullanımı önemli bulaş yollarıdır (4-8).

İnfeksiyon virüsün endemik olduğu ülkelerde daha çok çocukluk döneminde görülmekte ve anikterik seyir göstermektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda toplumumuzda antiHAV pozitifliğinin 25 yaş civarında %90'larda olduğu, bu oranın ilerleyen yaşlarda %99-100'lere ulaştığı bildirilmektedir (1,4,6,9-14). Biz de çalışmamızda HAV enfeksiyonunu en sık 14-19 yaş grubunda (%71), ikinci sıklıkta 20-29 yaş grubunda (%28) saptadık.

Hastalığın cinsiyetle ilişkisi yoktur. Ancak erkek homoseksüellerde antiHAV pozitifliği oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (4,6,9,13,16). Aldeniz ve arkadaşları İstanbul'un değişik bölgelerinde toplumda hepatit A seroprevalansını kadınlarda %87.2, erkeklerde %86.1 bulmuştur. İzmir'de yapılan bir çalışmada ise antiHAV pozitifliği kadınlarda %94, erkeklerde ise %97 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da akut hepatit A kadınlarda %46, erkeklerde %54 oranında görülmüştür (13,14).

Temizlik işçileri, kreş ve bakımevlerinde çalışanlar, lağım işçileri hastalık açısından riskli gruplardır. Bunun dışında hastalığın meslekle ilgisi yoktur (1,5). Bizde vakalarımızda hastalığın meslekle bir ilişkisini gözlemlemedik. Hastalarımızın %58'inin öğrenci olmasını hastalığın yaşla ve toplu yaşamla ilişkisine bağladık.

Hastalık tropikal ve subtropikal bölgelerde her mevsimde eşit sıklıkta görülürken, ılıman iklimlerde sonbahar ve kış başında pik yapmaktadır (4,15,16). 1976 ağustos ayı ile 1977 nisan ayı arasında bir Amerikan askeri birliği ve çevresinde 116 kişinin etkilendiği bir hepatit A salgınında vakaların eylül ve aralık ayların arasında pik yaptığı belirlenmiştir (15). Biz de 3 yıl süre ile takip ettiğimiz hepatit A vakalarının sonbahar (%33) ve kış (%36) aylarında yoğunlaştığını saptadık.

Hastalık çocukluk çağında hafif veya asemptomatik seyrederken, ilerleyen yaşla birlikte semptomlar daha fazla görülmekte ve hastalığın ciddiyet derecesinde de belirgin bir artış gözlenmektedir (1). Altı yaşın altındaki çocuklarda semptomatik olgu oranı %10 iken, 14 yaşından büyüklerde bu oran %70-80'lere ulaşmaktadır. Vakalarımız değerlendirildiğinde halsizlik, bulantı, kusma ve iştahsızlık en sık saptanan semptomlardı. Vakaların %33'ünde 37 °C üzerinde ateş saptandı. Çavuşlu ve arkadaşlarının takip ettiği 172 olguluk hepatit A serisinde de halsizlik, bulantı ve iştahsızlık semptomları ilk üç sırayı oluşturmuştur. Yine bu seride vakaların %29,2'sinde ateş gözlenmiştir. Benenson ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmektedir (15,16). Tüm bu verilerle çalışmamızda tespit ettiğimiz semptomlar paralellik göstermektedir.

Vakalarımız klinik ve laboratuvar takiplerinde ağır tablolarla karşılaştık. Bunu olgularımızın erişkin yaş grubunda olmasına bağladık (1). Çavuşlu ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde, idrar renginde koyuluk ve ikter oranlarını ilk sırada saptadık (16). İki vakamız anikterik seyretti. Hepatit A enfeksiyonunun fekal-oral yolla bulaştığı gözö-

nünde bulundurulduğunda, anikterik vakaların bulaşta gözardı edilmemesi gereken bir kaynak olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalığın laboratuvar tanısında AST ve ALT değerlerinde yükselme en önemli parametrelerdir. ALT hepatositlerin sitozolinde bulunan bir enzimdir ve karaciğere spesifik olup, yarılanma ömrü AST'den daha uzundur. Akut hepatitli olgularda orta ve reversibl değişiklikler sitozolden kolay enzim sızıntısına neden olur. Bu nedenle de ALT, AST'ye oranla akut hepatitli olgularda daha fazla yükselir. Bizde olgularımızda ortalama ALT değerlerini AST değerlerine göre daha yüksek olarak tespit ettik.

Akut hepatit A enfeksiyonunun diğer laboratuvar göstergelerinden ALP ve GGT düzeyleri özellikle kolestaz varlığında oldukça yükselir (1). Olgularımızın 11'inde bu enzim düzeylerini yüksek saptadık. Bu olgularda kolestaz bulgularından kaşıntı, hastalığa eşlik etmekle birlikte atipik grupta yer alan kolestatik hepatit sınıflamasındaki diğer klinik ve laboratuvar verilere rastlanmadı. Bu nedenle bu olgular kolestatik hepatit olarak tanımlanmadı.

Akut hepatit A enfeksiyonunda %0,1 gibi düşük oranlarda görülebilen fulminan seyirin laboratuvar tayinindeki önemli parametrelerinden biri de protrombin zamanıdır (1,5). Çeşitli çalışmalarda fulminan ve subfulminan seyreden olgularda protrombin zamanının hemen normalden uzun olduğu bildirilmektedir (1). Protrombin zamanının normalin 2 katından daha yüksek olması erişkinde akut hepatit olgularının daha ağır seyrettiğini desteklemektedir (17,18,19). Olgularımızın %18'inde protrombin zamanını 18 saniyeden uzun bulunması, bunların da %25'inde uzamanın normalin 2 katının üzerinde olması na rağmen hiçbir hastamızda fulminan seyir tespit edilmemiştir.

Hastalığın serolojik göstergesi olan antiHAV IgM'in, hastalığın başladığı sırada pozitifleştiği, 90-120 gün içinde kaybolduğu, antiHAV IgG'nin ise antiHAV IgM ile birlikte düşük titlerde pozitifleşmeye başladığı, 6-12 ayda maksimum seviyeye çıktığı ve ömür boyu pozitif kaldığı bilinmektedir (4,14). Çalışmamızda antiHAV IgM'in olgularımızın %75'inde ilk 6 ay içinde %25'inde 6-12 ay arasında kaybolduğu gösterilmiştir. Akut hepatit B olgularının %10'unda HBs Ag kaybolduğu halde Anti HBs oluşmayabilir (20). Ancak tüm akut hepatit A olgularında AntiHAV Ig G oluşmaktadır. Bizde olgularımızın tümünde 12 aylık takip süresinde AntiHAV Ig G oluştuğunu gözlemledik.

Sonuç olarak erişkin yaş grubunda hepatit A olguları çocukluk döneminin aksine belirgin klinik semptom ve bulgularla karşımıza çıkmakta, anikterik vaka sayısı giderek azalmakta, klinik ve laboratuvar düzelmeyi takip eden 1 yıl içinde antiHAV Ig G serokonversiyonu oluşmaktadır. Ülkemiz koşullarında halen erişkin yaş grubu için de ciddi bir halk sağlığı problemi olan hepatit A enfeksiyonunun, bulaş yollarının topluma öğretilmesinin enfeksiyonun kontrolünde önemli bir adım olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1- Akbulut A. HAV Enfeksiyonu. Kılıçturgay K, Badur S. (ed), Viral Hepatit 2001. 1. baskı Kitabında s: 42-65, 2001, Viral Hepatit ile Sa-

vaşım Derneği, İstanbul.

2- Ciocca M: Clinical course and consequences of hepatitis A infection. Vaccine 2000 Feb 18, Suppl 1, 71-74, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

3- Kendall BJ, Cooksley WG. Prophylactic treatment regimens for the prevention of hepatitis A. Drugs 1991 Jun; 41 (6): 883- 8, Queensland, Australia.

4- CDC.Hepatitis surveillance: Viral Hepatitis Surveillance Program.1993 Report Number 56 April 1996

5- Battagay MB, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A virus. Mandell G.L,Bennett J E, Dolin R ed. Principles and Practica of Infectious Diseases.Fourth eds. S 1636- 1656. 1995: New York. USA.

6- Badur S: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu Kılıçturgay K (ed), Viral Hepatit '94, 1. Baskı Kitabında s 15-39, 1994 Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.

7- Epidemiolojic Notes and Reports Hepatitis A Among Drug Abusers CDC MMWR-Weekly May 20,1998 / 37 (19); 297-300,305

8- Hepatitis A Among Homosexual Men—United States, Canada, and Australia. MMWR-CDC March 06,1992 / 41 (09) ; 155, 161-164.

9- Tekeli E,Wilke A, Balık İ : Kan Vericilerin Serumlarında Hepatit A Virus Antikorlarının Araştırılması, 3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 22-26 Nisan 1991; Sorgun, Antalya. Kongre kitabında s 330-331

10- Dündar İ.H, Yaman A,Çetiner S ve ark: Kan donörlerinde ve random seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlarının sıklığı. Türk Mikrobiyoloji Cem. Derg. 1994 , 24: 236-239.

11- Kılıç H, Arınç H, Şahin İ ve ark: Viral hepatit ön tanılı hasta serumlarında HAV, HCV, HDV, HEV seroprevalansı. Viral Heoatit Der-

gisi, 1999, 1: 61- 64.

12- Bör Ö, Us T, Akgün N ve ark: Çocuklarda Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit C Virusu seromarker sonuçları.Viral Hepatit Derg. 2000 (2): 102-104.

13- Coşkun Ş, Keskin M, Şenöz Z ve ark: Hepatit A olguları çevresinde infeksiyon riski –yayılım frekansı ve normal popülasyonda Total Anti HAV prevalansı. Viral Hepatit Derg.1995 (2) : 90-93.

14- Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H ve ark: İstanbul'da A ve E hepatitlerin seroprevalansı. Viral hepatit dergisi, 1998,1: 31-36. (ed)

15- Benenson M.W, Takafiju E.T, Bancraft W.H et all: A military community outbreak of hepatitis type A related to transmission in a child care facility. American Journal of Epidemiology. 1980, Vol 112 (4) 471-481.

16- Çavuşlu S, Altunay H, Özsoy M. F ve ark: Akut Viral Hepatit A:172 olgunun irdelenmesi. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 7-10 Ekim 1997 Kongre kitabı s 423

17-Sherlock S, Dooley J.Fulminant hepatik failure in: Diseases of the liver and biliary system, 9 th. ed . Black-well Scientific publication 1993; s 102-103.

18-Ağuş N, Okan G, Çağlan Çevik F ve ark: Akut viral hepatite bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gelişen olguların değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi cilt 14 s: 33 Temmuz 2000 s 327-330

19-Göktaş P, Coşkun D, Ertam S ve ark.. Fulminan ve subfulminan seyir gösteren 34 viral hepatit olgusunun değerlendirilmesi Viral Hepatit Derg.1995 1: 46-51

20-Robinson W.S: Hepadnaviridae.Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell G.L, Bennett J E, Dolin R ed. Principles and Practica of Infectious Diseases.Fourth edi. S1406-1433 1995: New York. USA.