

DÜZENLİ HEMODİYALİZ GÖREN VE AKUT HEPATİT TANISI ALMIŞ İKİ FARKLI GRUPTA ANTİ-HEV SEROPREVALANSI VE TOPLUMDA ÇOCUK-ERİŞKİN YAŞ GRUPLARI ARASINDA ANTİ-HEV VE ANTİ-HAV SEROPREVALANS KARŞILAŞTIRILMASI

Sibel G. GÜNDEŞ*, Nail ÖZGÜNEŞ**

* SSK Göztepe Eğitim Hastanesi

** Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü

Özet

Bu çalışma, bulaşma yollarının Türkiye’de yaygın olarak bulunan hepatit A infeksiyonlarına benzerliği nedeni ile, aynı sıklıkta bulmayı umduğumuz hepatit E infeksiyonlarının çocukluk ve yetişkin dönem yaş gruplarındaki dağılımlarını karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya, aynı hastanenin çocuk hastalıkları bölümüne başvurup sağlıklı olduğu saptanan 8-14 yaş arası 94 çocuk, Kan Bankası’na başvurmuş bulunan 100 sağlıklı donör, 40 hepatit tanısı ile takip edilmekte olan hasta ve kronik böbrek yetmezlikli 40 dializ hastası kabul edildi. Donör grubunda anti-HAV serepozitiflik oranı %90, anti-HEV seropozitiflik oranı %6 iken, çocukluk yaş grubunda bu oranlar %90 ve %0 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, elde edilen bulgular, benzer geçiş yollarına sahip olmakla birlikte, ülkemizde E hepatitinin, A hepatiti kadar yaygın olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Hepatit A virüsü, Hepatit E virüsü, seroprevalans

Summary

SEROPREVALENCE OF HEPATITIS E AND HEPATITIS A ANTIBODIES IN HEALTHY ADULT AND 8-14 AGE GROUPS

The aim of this study was to assess the prevalence of seropositivity to hepatitis E virus (HEV) and hepatitis A virus (HAV) among two different age group, mainly adult and childhood. Studies were done in Department of Clinical Bacteriology and Infectious Diseases of Göztepe Education Hospital . Healthy adults were choosen between blood donors (100), whereas children between 8-14 ages were from outpatient clinics (94). The seroprevalence of anti-HEV and anti-HAV antibodies were studied also in a group of hepatitis (40) and hemodialysis (40) patients. Data suggest that there is 6 % anti-HEV, and 90 % anti-HAV positivity rate among blood donors. This ratios are 0 % for anti-HEV and 90 % for anti-HAV in childhood age group. Although both thought to be transmitted enterically, our records showed that HAV infection is much more prevalent than HEV infection.

Key Words: Hepatitis E virus, hepatitis A virus, prevalence

Giriş ve Amaç

Viral hepatitler, tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Ülkemizde de yıllık viral hepatit sayısının 300 000'in üzerinde seyrettiği kabul edilmektedir (1). E hepatiti, fekal-

oral yoldan bulaşan, hepatit E virüsü (HEV) isimli hepatotrop bir virüsün oluşturduğu, kliniği diğer akut viral hepatitlerinkine benzeyen ve gelişmekte olan ülkelerde sporadik olguların yanısıra yaygın epidemiler yapabilen bir akut viral hepatit formudur (2). Genç erişkinlerde seroprevalansın yüksek olması, özellikle üçüncü trimesterdeki hamilelerde %20 oranında mortal seyretmesi hastalığın en önemli özelliklerindedir (3).

Ülkemizde E hepatiti konusunda çalışmalar 1994 senesinde başlamış olmakla birlikte yaygınlığı ve önemi konusunda halen yeterli verilerimiz yoktur. Dünyada da sporadik ne A ne B hepatiti (NANBH) olgularının bir kısmından sorumlu tutulan HEV antikorlarının incelenmesi amacı ile çeşitli çalışmalar başlatılmış olmakla birlikte henüz evrensel bir standardizasyon sağlanamamıştır. Subklinik olguların yüksek olduğu tahmini, endemik olmayan bölgelerden bildirilen sporadik vakalar, hedef yaş grubunun 17-40 olması, fekal-oral geçişin yanısıra parenteral geçişinde olabileceğini düşündürmekte ve mortalite oranı %1 ile hepatit A'nın 10 katına ulaşmaktadır (4). Bu çalışma HEV infeksiyonları konusunda yapılmış olan sınırlı sayıdaki örneklerle yeni veriler eklemek; en az üç sene hemodiyalize girmiş bulunan hastalar ve hepatitli hasta gruplarında anti-HEV seroprevalansını saptamak ve sağlıklı normal popülasyonda anti-HEV ile anti-HAV antikor oranlarını karşılaştırma amacını taşımaktadır.

Materyal ve Metod

Çalışma amacı ile beş ana grup seçilmiştir. Yüz kişilik ilk grup, 1994 Mart-Ağustos ayları arasında Göztepe SSK Eğitim Hastanesi Kan Bankası bölümüne kan vermek için başvurmuş bulunan sağlıklı, normal yetişkinlerden seçilmiştir. Bu 100 kişi 18-45 yaş arası olup, ayrıca tarama amacı ile yapılan serum HBs antijeni, HBc IgM ve HIV antikorları negatif bulunan olgular idi. % 53'ü erkek, %47'si kadın olan bu grup için anti-HEV IgG ile birlikte karşılaştırma yapmak amacı ile, anti-HAV IgG antikorları da çalışıldı. İkinci grup olarak aynı hastanede en az üç sene süresince diyalize girmiş bulunan ve bu bölüm tarafından takip edilmekte olan 40 hasta seçildi. Bu grup, anti-HAV IgM, anti-HBc IgM, anti-HCV ve anti-Delta IgM antikorları çalışılarak negatif bulunan hastalardan seçildi. Bu grupta sadece anti-HEV antikorları çalışıldı. Yetişkinlerin son grubu ise akut viral hepatit geçirmekte olan hastalar arasından seçildi. Bu grubu oluşturan 40 kişinin 25 tanesi anti-HBc IgM, 10 tanesi HCV RNA, beş tanesinde anti-HAV-IgM pozitif idi. Bu grupta da anti-HEV antikorları çalışıldı. Son grubu oluşturmak üzere aynı hastanenin çocuk polikliniğine başvurmuş olup, yapılan tahliller sonucunda sağlıklı bulunan 8-14 yaş arası 94 çocuk seçildi. Bu grupta total anti-HEV ve anti-HAV IgG antikorları mikro-Eliza yöntemi ile çalışıldı. Tüm serum örnekleri çalışma öncesinde -20oC'de saklandı. Anti-HEV ve anti-HAV çalışma kitleri Abbott laboratuvarlarından temin edildi. Cut-off değerinin altındaki absorbans değerleri negatif kabul edilirken, bu değerde ya da daha yüksek olanlar pozitif kabul edildiler. Pozitif örnekler, absorbans değerleri cut-off değerinin +/- %10 arasında bulunanlar ile birlikte iki defa çalışıldı. Böylece gri zon dediğimiz bölgedeki sonuçların sağlanması yapıldı.

Bulgular

Çalışmamızın sonunda 100 sağlıklı, normal kişiye ait serum örneklerinin 6'sında (%6), 40 dializ hastasının ikisinde (%5), ve serolojik yöntemlerle A, B, C hepatiti tanısı konmuş 40 hasta serumunun 3'ünde (%6.1) anti-HEV antikorlarının varlığı saptanmıştır. Her üç grup arasında da sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık yoktur. Çalışmaya alınan 7-14 yaş arasındaki sağlıklı çocuk olgularda ise anti-HEV pozitifliğine rastlanmamıştır. Anti-HAV-Ig G pozitifliği 100 erişkinin 90'ında (%90), 94 çocuk olgusunun 85'inde (%90.4) gösterilebilmiştir. Elde edilen bulgular tablo. 1'de sunulmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, geçiş yollarının benzer olduğunu kabul ettiğimiz HEV ve HAV infeksiyonlarının, ülkemizde farklı yaş ve hasta gruplarında karşılaştırarak prevalanslarını öğrenmeye yönelik olarak planlandı. Bu amaçla 100 sağlıklı erişkin, hemodiyalize girmekte olan 40 erişkin kronik böbrek hastası, hepatit tanısı ile takibi devam etmekte olan 40 yetişkin ve 94 sağlıklı çocuk seçildi. Birinci

ve dördüncü gruplar tamamen toplumun küçük bir kopyası olarak kabul edildiler, çünkü çalışmaya alınan bireylerin hiçbirisinin bir risk grubunda olmamasına dikkat edildi (homoseksüalite, ilaç ve uyuşturucu bağımlılığı, profesyonel donör, hemofili, dializ hastası, ağır yetmezlik tabloları ve akut hastalıklar gibi...) NANBH olgularının seçilerek, dört hafta ara ile anti-HEV titrelerinin varlığı ya da direkt titre artışının çalışılması daha akla yatkın görünse de bu gruptaki hasta sayısının azlığı ve çalışmayı takip eden iki sene süresince yeterli sayıda vakaya ulaşamamamız sebebi ile bu grubu çalışmadan çıkarmak zorunda kaldık. Bu grup yerine, diğer hepatotrop virüslerle karşılaşmış olan kişilerin HEV ile de karşılaşma olasılığının yüksek olabileceği savıyla akut A, B, C hepatitli olgular çalışmaya dahil edildi.

Gönüllü kan donörleri bilinen bazı virüslere karşı tarandıkları için bizim verilerimizin genel popülasyonun seroprevalansının altında olduğu düşünülebilir. Gene de, çocukluk ve erişkin yaş grupları arasında anti-HAV pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık yok iken, anti-HEV pozitifliğinin çocukluk yaş grubuna göre (%0) erişkinde daha yüksek çıkması (%6), bu virüs ile daha ileri yaşlarda, geç karşılaşıldığını göstermektedir. Her iki grupta da anti-HAV pozitifliği, anti-HEV pozitifliğine göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.01$). Bu da toplumumuzda A hepatitinin, E hepatitine göre daha sıklıkla görüldüğünü ve asıl tehlikenin A hepatiti tarafından oluşturulduğunu göstermektedir. Bu oranlar daha önce Türkiye içinde yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur. 1993 yılında Thomas, Mahley ve Bodur'un (5) 25 yaş üzerindeki grup çalışmasında HEV 'ye karşı bulunan antikor oranı %5.6 iken, yaşamlarının ikinci dekadında bulunan 106 kişide bu oran %0'dır. Türkiye'nin farklı yerlerinden seropozitiflik oranları ortalama %6 olarak bildirilmekte beraber, özellikle Güney ve Güneydoğu bölgelerinden daha yüksek oranların bildirilmekte olduğunu görüyoruz. Bu bölgede yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde Merdan (6) Diyarbakır'da çocukluk çağında %10'un üzerinde bir seropozitiflik olduğunu göstermiştir. Erzurum'da yapılan benzer bir çalışmada ise bu oran %6.1 'dir (7). Tüm bu oranlar Asya, Afrika ve Güney Amerika'da epidemiler yapıp gelişmiş ülkelerde sadece sporadik vakalara sebep olan HEV'nin ülkemizde endemik olarak bulunduğunu gösterir (8, 9, 10). HEV'i ile HAV'nin benzer pek çok yanı olduğu gibi, ayrıldığı noktalar da mevcuttur; bunlar, HEV'nin dağılımının uniform olmaması, inkübasyonunun daha uzun olması, kolestazın belirgin olması, hamilelerde daha mortal seyretmesi, belirgin olarak genç erişkinleri etkilemesi ve hepatitli dönemde hemen hemen bütün hastalarda anti-HEV IgG saptanmasıdır. Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi bizde de HAV ile daha çocukluk çağında iken karşılaşmaktadır (11). Bu da ülkemizin hijyenik şartlarının ve altyapısının oldukça kötü olduğunun bir göstergesidir. Benzer predispozan faktörlere sahip olmasından dolayı, aynı sıklıkta rastlamayı umduğumuz anti-HEV'nin HAV'ye göre çok daha az görülmesi, HEV'nin gastrointestinal sistem içerisinde gelişen patogenezinin ve belki de geçiş yolları hakkında daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Anti-HEV IgG'nin yetişkinlerde daha yüksek oranda bulunması, bu antikorun uzun süreler boyunca pozitifliğini koruduğunu ve artan yaşın virüsle karşılaşma olasılığını doğru orantılı olarak yükseltmesi ile açıklanabilir. Türkiye'den serolojik olarak kanıtlanmış akut hepatit E infeksiyonlarına dair çok az yayına rastlanmıştır. 1986 yılında Doğanç (12) Ankara Güvercinlik bölgesinde, ortak kullanılan sudan kaynaklı bir epidemik NANBH salgını bildirmiş olmakla birlikte bu yayında etkene yönelik serolojik kanıt yoktur. Sırmatel (13), 1994 yılında ilk iki sporadik olguyu bildirmiştir. Bu konudaki çalışmaların büyük bir kısmının total HEV antikorları aramaya yönelik seroprevalans çalışmaları olduğu görülmüştür.

Fekal-oral geçiş, olguların çok büyük bir oranında kabul edilmiştir. Vertikal geçişte bildirilmiş olmakla birlikte, bu konu ile ilgili çok fazla araştırma yapılmamıştır. Parenteral geçişin sorgulandığı en kapsamlı incelemelerden birisi 1995 yılında İspanya'da Jardi (14) tarafından yapılmış ve 50 hemodiyaliz hastasında anti-HEV seroprevalansı %6 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, Türkiye'de seropozitifliği %90'larda seyreden HAV ile benzer bulaşma yollarına sahip olan HEV'nin, bu orana yakın bir seropozitifliğe sahip olması beklenirken, çalışma sonucunda bu oranın beklenenin çok altında gerçekleştiği görülmüştür. Bu da E tipi hepatitin Türkiye'de sanıldığı kadar yaygın olmadığını göstermektedir. Ancak kullanılan ELİSA kitinin henüz yeni olması, Türkiye için kesin insidans oranlarının verilmesini engellemektedir. Ayrıca, HEV antikorlarının kısa süre içerisinde kaybolabileceğine dair yayınlarda bulunmaktadır (15,16). Bu da

normal popülasyon içerisinde HAV'na göre daha düşük pozitiflik oranının elde edilmesinin bir sebebi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Balık İ. Dünyada ve Türkiye'de hepatit B epidemiyolojisi,"K. Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 92, 1. Baskı" kitabından. 62, 1992, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
2. Editorial. The A to F of Viral Hepatitis. Lancet 1990;336:1158-59.
3. Khuroo MS, Kamli S, Dar MY, et al. Vertical transmission of hepatitis E virus. Lancet 1995;345:1025-6.
4. Purcell RH. Hepatitis E virus, "Fields BN, Knipe DM (eds), Fields virology, 3 rd Edition" kitabında s 2831-43, 1996, Philedelphia.
5. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Paloğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. The Lancet 1993;341:1561-62.
6. Merdan S. Diyarbakır ili iki ayrı semtinde 7-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında anti-HEV pozitifliğinin karşılaştırılması, uzmanlık tezi 1995, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır.
7. Taşyaran MA, Aktaş R, Akyüz M, Kaya A, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal-oral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. Klimik derg 1994;2:74-75.
8. Arankalle VA, Chadha MS, Mehendale SM, Banerjee K. Outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis among children. Lancet 1988;ii:1199-1200.
9. Skidmore SJ, Yarbough PO, Gabor KA, Reyes GR. Hepatitis E virus: The cause of a water borne hepatitis outbreak. J Med Virol 1990;30:36.
10. Loc ASF, Kwan WK, Moeckli R, Chan RT, Reyes GR, Lou CL, Chung HT. Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays. Lancet 1992;340:1205-8.
11. Babacan F, Söyletir A, Eskiürk A. Age and seasonal distribution of acute hepatitis A infection and of anti-HAV IgG prevalence. J Turk Microbiol Soc 1990;20:131.
12. Doğanç L, Hacıbektaşoğlu A, Yenen OŞ, Gün H, Çifter B, Koç Ö, Kocabalkan F: Ankara Güvercinlik bölgesinde saptanan su kaynaklı bir non-A, non-B hepatit epidemisi. GATA bülteni 1989;31:141.
13. Sirmatel F, Badur S, Baydar İ. ve ark. İki sporadik E hepatiti vakası. T Klin Gastroenteroloji 1994;5:273.
14. Badur S, Thomas D, Dedeoğlu F, Yenen Ş, Yüksel D, Işık NH, Kaymakoğlu S. Anti-hepatitis E virus antibodies in normal populations and acute NANBH cases in Turkey. Turk Journal of Infect 1994;8:1-4.
15. Tabor E. The three viruses of non-A, non-B hepatitis. Lancet 1985; 743-45.