



Akut Hepatitli 596 Erişkin Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Analysis of 596 Adult Patients with Acute Hepatitis

Burçak YÖNTEM¹, İsmail Necati HAKYEMEZ², Ali AKSU³, Funda ŞİMŞEK¹, Arzu KANTÜRK³, Mustafa Taner YILDIRMAK³

¹Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak, kliniğimizde yatan akut hepatitli erişkin hastaların etiyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 2001-2005 yılları arasında akut hepatit ön tanısı ile yatırılan 596 erişkin hastayı kapsamaktadır. Yaş, cinsiyet, etiyoloji, bulaş yolları, prodrom süresi, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve prognoz değerlendirilmiştir. Viral hepatit belirleyicilerinin saptanmasında ELISA ve PCR yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgular: Yaşları 16-85 arasında değişen olgularda en sık akut hepatit B (%53,5) ve hepatit A (%35,9) saptandı. Diş tedavisi (%5,7), bulaş açısından en sık saptanan risk faktörü olarak belirlendi. Ancak, bulaş yolu olguların çoğunda (%83) saptanmadı. En sık yakınmaları sarılık, halsizlik, bulantı-kusma, idrarda koyulaşma, bulguları ise ikter, hepatomegali ve ateşti. B tipi akut hepatit olgularının sekizinde karaciğer yetmezliği gelişti ve mortalite oranı %0,3 olarak belirlendi.

Sonuç: Akut hepatitte viral etkenler, özellikle HBV ilk sıralarda yer almaktadır. Diş tedavisi bulaş açısından önemli görülmesine rağmen olguların çoğunda maruziyet kaynağı bilinmemektedir. Akut hepatit B'de karaciğer yetmezliği ve mortalite, diğer hepatit virüslerine göre daha sık görülmektedir. (*Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(3): 87-90*)

Anahtar Kelimeler: Akut hepatit, epidemiyoloji, klinik, laboratuvar

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to retrospectively analyze etiological, epidemiological, clinical and laboratory findings of adult patients with acute hepatitis hospitalized in our clinic.

Materials and Methods: This study included 596 adult patients who were hospitalized with a preliminary diagnosis of acute hepatitis between 2001-2005. The age, gender, etiology, transmission routes, prodromal period, physical examination and laboratory findings were evaluated. ELISA and PCR methods have been used in detection of viral hepatitis markers.

Results: Acute hepatitis B (53.5%) and hepatitis A (35.9%) were the most common types in our patients aged between 16-85. Dental treatment (5.7%) was found as the most common risk factor in view of transmission. However, transmission route could not be determined in the majority of cases (83.3%). The most common complaints were jaundice, fatigue, nausea and vomiting, darkening of urine, respectively. The most common findings were jaundice, hepatomegaly and fever, respectively. Acute liver failure developed in eight patients with cases of acute hepatitis B and mortality rate was determined as 0.3%.

Conclusion: Viral pathogens especially HBV is in the first place in acute hepatitis. Although dental treatment is considered as important for the transmission, the source of exposure is not known in most of the cases. Hepatic failure and mortality is more frequently seen in acute hepatitis B compared with other hepatitis viruses. (*Viral Hepatitis Journal 2012; 18(3): 87-90*)

Key words: Acute hepatitis, epidemiology, clinical presentation, laboratory

Giriş

Akut hepatitler, etiyolojisinde rol alan etkenlerin klinik seyri, laboratuvar bulguları ve prognozu belirlediği, mortalite ile ilişkili önemli bir hastalık grubudur. Başta hepatit A ve B virüsü olmak üzere C, D, E, G ve TTV gibi viral hepatit etkenleri etiyolojide yer

almaktadır. Hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit E virüsü, fekal-oral yolla bulaşarak epidemilere neden olur. Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit D virüsü (HDV) ise kronikleşme, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açmaktadır (1). Karaciğer transaminazlarını yükselten en önemli nedenler başta viral hepatitler, steatohepatit, alkole bağlı hepatit olmak üzere

metabolik bozukluklar, malignite, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, hepatotoksinlerdir (2). Önlem stratejileri kapsamında HAV ve HBV için uygulanan aşı programları sayesinde yıllar içinde akut viral hepatit (AVH) sıklığında önemli düşüşler sağlanmıştır (3). Bu çalışmamızda akut hepatit tablosu ile hastanemize başvurmış olan erişkin yaş grubu olguların etiyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2001-Eylül 2005 tarihleri arasında kliniğimize akut hepatit ön tanısıyla yatırılan 596 erişkin olgu etiyoloji, yaş, cinsiyet, bulaş yolları, prodrom süresi, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. AVH tanısı, klinik bulgular, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler esas alınarak konmuştur. Viral göstergelerden Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBc IgM, Anti-HCV, Beckman Coulter Access Immunassay sisteminde makro ELISA olarak; Anti-HDV ve diğer viral markerler Tecan Minilyser mikro ELISA cihazında Equipar marka ticari kitlerle çalışılmıştır. Akut hepatit A tanısı için Anti-HAV IgM, akut hepatit B tanısı için HBsAg ve Anti-HBc IgM, akut hepatit C için Anti-HCV ve HCV-RNA, Delta koenfeksiyonu için HBsAg, Anti-HBc IgM, Anti-HDV, Akut hepatit A+B koenfeksiyonu için Anti-HAV IgM ve Anti-HBc IgM pozitifliği esas alınmıştır. Ayrıca bu testlerin negatif olduğu olgularda da diğer viral markerler (CMV IgM, HSV IgM, EBV IgM, Rubella virüs antikorları) araştırılmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamındaki 596 olgunun 277 (%46,5)'si kadın, 319 (%53,5)'u erkek olarak saptanmıştır. Yaşları 16-85 arasında değişen tüm olguların yaş ortalamalarının $29,4 \pm 13,7$; hepatit A olgularında $21,6 \pm 5,3$; hepatit B olgularında $38,2 \pm 19,6$ olduğu gözlenmiştir. Prodrom dönemi ortalama 2,5 (1-9) hafta olarak saptanmıştır. Akut hepatit ön tanısıyla izlenen olguların etiyolojik dağılımı Tablo 1 ve bulaş yolları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Akut hepatitli olguların yakınmaları sıklık sırasına göre; sarılık (%87,4), halsizlik (%66,6), bulantı-kusma (%58,7), idrar renginde koyulaşma (%47,8), iştahsızlık (%26,6), eklem ağrısı (%24,3), kaşıntı (%24,1) ve üst solunum yolu semptomları (%11,2) olup, bulguları ise ikter (%77,1), hepatomegali (%47,6), ateş (%20,4) ve splenomegali (%1,6) olarak saptanmıştır. Akut hepatitli olguların hastaneye ilk başvurularında ortalama AST $1336 \pm 1083,8$ U/L (60-6400 U/L), ALT $1857 \pm 1176,8$ U/L (130-7570 U/L), total bilirubin $8,49 \pm 5,39$ mg/dl (1-36,2 mg/dl) olarak belirlenmiştir. Akut viral hepatit B olgularının altısında subfulminan, ikisinde fulminan karaciğer yetmezliği gelişmiştir. Bir olgu karaciğer transplantasyonu ile düzelerken bir olgu ölümlü sonuçlanmıştır. Takibe gelen akut viral hepatit B olgularının 56 (%17,2)'sinde serokonversiyon gelişmiştir.

Tartışma

Akut viral hepatitler, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erişkin yaş grupta hastaneye yatırılarak izlenen akut hepatitli olgularda B tipi viral hepatitler

sıklıkla ilk sırada yer almaktadır, bu sırayı A ve C tipi viral hepatitler izlemektedir. Yaklaşık beş yıllık dönemde kliniğimizde akut hepatit ön tanılı 596 olgu izlenmiş, 319 (%53,5) olgu ile B tipi AVH'lerin en sık rastlanan tip olduğu görülmüştür. Bir çok erişkin yaş grubu AVH olgu çalışmalarında ilk iki sırayı HBV ve HAV almaktadır. AVH'li 4471 erişkin hastada HBV ve HAV oranları %60,4 ve %27,5 saptanmıştır (4). Benzer çalışmalarda B tipi akut hepatitin ön planda olduğu bildirilmiştir (5-8). Bazı çalışmalarda da A tipi hepatitin daha sık olduğu gösterilmiştir (9-12).

Günümüzde geliştirilen duyarlı serolojik testlere karşın hepatitlerin %15-17'sinde sebep açıklanamamaktadır (1). Birçok çalışmada etkeni saptanamayan akut hepatit olguları bildirilmiştir. Yılmazhan ve arkadaşlarının (13) çalışmasında akut hepatitli 246 olgunun altısında, Özkurt ve arkadaşlarının (14) çalışmasında 241 olgunun altısında etken saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise 596 olgunun 21'inde viral etyoloji saptanamamıştır. Bu olguların 7 (%33,3)'si toksik hepatit olarak değerlendirilmiştir. İlaça bağlı karaciğer hasarı klinik pratikte nadir olup sıklıkla birden fazla şüpheli ilaç ve antimikrobiyal kullanımı sorumludur. Akut karaciğer yetmezliği vakalarının %11'ini oluşturur. Sorumlu ilacın kesilmesi ile klinik ve laboratuvar yanıt alınmaktadır (15). Bizim çalışmada da oral kontraseptifler, atorvastatin, propiltiourasil, beta bloker, furosemid grubu diüretikler akut hepatitten sorumlu ilaçlar olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada AVH olgularında cinsiyet farkı beklenmemekle birlikte erkek olgu oranı %53,6 olarak bulunmuştur. Kandemir ve arkadaşlarının (16) çalışmasında da olguların 297 (%52,9)'si erkek, 264 (%47,1)'ü kadın olarak bildirilmiştir. Erkek hasta olgu sayısının kısmen fazla oluşu erkeklerin paranteral temas içeren riskli davranışlara daha çok maruz kaldığını düşündürmektedir.

Tablo 1. Akut hepatitle başvuran olgularda etiyolojik dağılım

Hepatit tipi	Sayı	%
Akut hepatit B	319	53,5
Akut hepatit A	214	35,9
Kronik hepatit B reaktivasyonu	29	4,8
Toksik hepatit	7	1,2
HAV + HBV koenfeksiyonu	5	0,8
Akut hepatit C	4	0,7
HBV + HDV koenfeksiyonu	4	0,7
Etyoloji saptanmayan	14	2,4
Toplam	596	100

Tablo 2. Akut hepatit olgularında bulaş yolları

Bulaş yolu	Sayı	%
Saptanamayan	496	83,2
Diş tedavisi	34	5,7
Yakın çevrede akut enfeksiyon	22	3,6
Cerrahi operasyon	18	3,0
Transfüzyon	13	2,1
Ailede taşıyıcılık	10	1,6
Şüpheli cinsel ilişki	3	0,5

Yaş grupları ve bulaş yolları açısından akut viral hepatit olguları değerlendirildiğinde, akut hepatit A olgularının yirmili yaşlar üzerine çıkmadığı (ort. 21,6) görülmüştür. Bu grubun çoğunluğunu öğrenciler, toplu yerde yaşam sürdürenler ve sosyoekonomik düzeyi düşük kişiler oluşturmaktadır. Hijyenik yaşam değişikliği, el yıkama, gıda çalışanlarının kontrolü hepatit A'nın kişiden kişiye ve toplum içinde yayılımını önlemede esastır. Günümüzde hijyen ve sanitasyon şartlarının düzelmesi nedeniyle hepatit A ile karşılaşma ileri yaşlara kaymaktadır. Çalışmamızda en çok olguyu içine alan hepatit B'li grubu genç erişkin olan otuzlu yaşlar oluşturmaktadır (ort. 38,2). Bulaş yolları açısından 496 olguda herhangi bir bulaş yolu tespit edilmemiştir. Geri kalan olgularda belirlenen risk faktörleri sırasıyla diş tedavisi, yakın çevrede akut enfeksiyon, cerrahi operasyon, transfüzyon, aile içi taşıyıcılık, şüpheli cinsel temas öyküsü gelmektedir. Çalışmamızda HBV bulaş riski açısından diş tedavisi ve cerrahi operasyon önemli bulunmuştur. Gereksiz kan transfüzyonundan kaçınılması, cerrahi aletlerin dezenfeksiyonu ve enfeksiyon kontrol denetimlerinin yapılması gerekmektedir. Çoğu olguda bulaş öyküsünün olmayışı, enfeksiyonun bilinmeyen geçiş yollarının olabileceğini düşündürmektedir (8,14).

Hepatitin akut evresinde semptom ve bulgular çok değişkendir. Asemptomatik transaminaz yükselmelerinden akut karaciğer yetersizliğine kadar uzanan değişik tablolar görülebilmektedir. Bu nedenle tanıda güçlükler yaşanabilmektedir (1). Çalışmamızdaki olguların semptom ve bulguları arasında hepatomegali, splenomegali düşük oranlarda saptanırken; diğerleri literatür ile uyumlu bulunmuştur (14,17).

AVH'de akut hepatik hasar, transaminaz aktivitesindeki artışın eşlik ettiği hiperbilirubinemi ve akut hastalığın spesifik olmayan bulgularının varlığı ile tanınır. Aminotransferaz düzeyleri karaciğer hücre harabiyetinin duyarlı göstergeleri olup nadiren normalin 100 katını geçerler. Bağışıklık yanıtı ne kadar şiddetliyse hepatik hasar ve buna bağlı enzim yüksekliği de aynı oranda yüksektir. Ancak, fulminan hepatitte hepatositlerin çoğunun yıkımı sonucunda enzim düzeyleri aniden düşer (18). Çalışmamızda olguların hastaneye ilk başvurdıkları ortalamaya AST değerleri $1336 \pm 1083,8$ U/L, ALT $1857 \pm 1176,8$ U/L, total bilirubin $8,49 \pm 5,39$ mg/dl olarak saptanmıştır. Ertuğrul ve arkadaşlarının (19) çalışmasında ALT $1531,61 \pm 1077,26$ U/l, AST $1155,13 \pm 1340,49$ U/l, total bilirubin $5,78 \pm 4,06$ mg/dL olarak bildirilmiştir.

Akut hepatit C, sıklıkla subklinik ve anikterik seyretmektedir. Güvensiz enjeksiyon uygulamaları nedeniyle HCV hastanelerde salgınlara neden olabilmektedir. Akut ve kronik enfeksiyonunu günümüz testleriyle ayırt etmek çoğu zaman güçtür (20). Çalışmamızda yer alan dört (%0,7) akut hepatit C olgusunda tanı hepatit semptomlarının olması, transaminazların 6-10 kat yükselmesi, Anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği ile konmuştur. İki olguda bulaş için risk faktörü (diş çekimi, transfüzyon öyküsü) saptanmıştır. Çalışmamızda akut hepatit C prevalansı ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre düşük (%1,9-7,5) saptanmıştır (13,14).

HDV enfeksiyonu, HBV ile enfekte hastalarda şiddetli akut ve kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Dünyada HBV ile mücadele sonrasında HDV seroprevalansında belirgin bir azalma saptanmasına rağmen, bazı ülkelerde önemli bir sağlık sorunu

olmaya devam etmektedir (21). Akut hepatitli dört (%0,7) olguda akut HDV koenfeksiyonu saptanmış ve prognozları iyi seyretmiştir. Ülkemizde B tipi AVH'li olgularda HDV prevalansı bölgelere göre çok değişken olup %0-25 arasındadır (22).

AVH etiyojolojiye, hasta yaşına ve hepatik ensefalopatinin gelişme zamanına bağlı olarak nadiren transaminazlarda hızlı bozulma sonrası ağır karaciğer yetmezliği ile komplike olmaktadır. Swirtli ve arkadaşları (23) çalışmalarında akut viral hepatitin ölümcül sonuçlarının çoğunlukla HBV ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda B tipi AVH olgularının altısında subfulminan, ikisinde fulminan karaciğer yetmezliği (FKY) gelişmiştir. FKY olgularından biri karaciğer nakli sonrası düzelerken, diğeri ölümlü sonuçlanmıştır. AVH 'de genel mortalite oranını Taşyaran ve arkadaşları (6) %2,7, İşler ve arkadaşları (7) %0,9 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu oran %0,3 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut hepatit olgularının çoğunda etkenin HBV ve HAV olduğu gözlenmiştir. Bu olguların çoğunda etkene maruziyet kaynağı belirlenememiştir. Diş tedavisi, B tipi AVH olgularında bulaş açısından göz önünde bulundurulmalıdır. HAV'a oranla HBV'nin daha ciddi prognoza sahip olduğu bilinmelidir. HAV ve HBV'nin aşı ile önlenbilir olması, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde aşılama programlarının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010: 1577-92.
2. Köse Ş, Ersan G, Akkoçlu G, Gözaydın A, Ulu Y. Transaminaz Enzim Yüksekliği Olan Olgulara Sistemik Yaklaşım. Viral Hepatit Dergisi 2011; 17: 41-6.
3. Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009; 58: 1-27.
4. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). Viral Hepatit 2001. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2001: 10-55.
5. Hoşoğlu S, Elevli M, Çümen B, Ayaz C, Geyik MF. Farklı yaş gruplarında hospitalize akut viral hepatitli hastalarda etyoloji araştırılması. Dicle Tıp Dergisi 1995; 22: 41-5.
6. Taşyaran MA, Parlak M, Ertek M, Yılmaz Ş. Akut viral hepatitli olguların analizi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1995; 2: 37-9.
7. İşler M, Ertem S, Özgüder T, Batur Y. Akut viral hepatit olgularımızın değerlendirilmesi. Gastroenteroloji Dergisi. 1994; 4: 582-6.
8. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli E. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. Viral Hepatit Dergisi. 1995; 1: 38-41.
9. Öncü S, Ertuğrul B, Çağatay A, Eraksoy H, Özsüt H, Çalangu S. Erişkin hastalarda akut viral hepatit epidemiyolojisi değişiyor mu? Viral Hepatit Derg. 2002; 8: 514-7.
10. Kang HM, Jeong SH, Kim JW, Lee D, Choi CK, Park YS, et al. Recent etiology and clinical features of acute viral hepatitis in a single center of Korea. Korean J Hepatol. 2007; 13(4): 495-502.
11. Antoniu E, Luca V. Clinical and epidemiological aspects of patients with acute viral hepatitis in Bacau county, from 1996 TO 2005. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2010; 114(2): 376-80.
12. Talaat M, El-Sayed N, Kandeel A, Azab MA, Afifi S, Youssef FG, et al. Sentinel surveillance for patients with acute hepatitis in Egypt, 2001-04. East Mediterr Health J. 2010; 16(2): 134-40.
13. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M, ve ark. Akut hepatitli olgularımızın değerlendirilmesi: Retrospektif bir inceleme. Viral Hepatit Dergisi. 2001; 294-7.
14. Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Taşyaran MA. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi. 2001; 7: 379-82.

15. Grant LM, Rockey DC. Drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 28: 198-202.
16. Kandemir B, Bitirgen M, Türk Arbaş E. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 1990-2004 Yılları Arasında Yatırılarak İzlenen Akut Viral Hepatit Olgularının Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg* 2007; 23: 77-83.
17. Uluğ M, Uluğ Can N. Aile İçi Temas Sonucu Gelişen Belirtisiz Hepatit A Olguları. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28: 47-9.
18. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1266-71.
19. Ertuğrul Ö, Ertuğrul B, Soner Ü, Çağlar F. Akut viral hepatit infeksiyonlarının yaş ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006; 7: 25-7.
20. CDC. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic—Nevada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57(19): 513-7.
21. Kim HS, Kim SJ, Park HW, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. *J Med Virol.* 2011; 83(7): 1172-7. doi: 10.1002/jmv.22095. Epub 2011 May 3.
22. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Yüce M, Yaman G. HBV-DNA Pozitif Olgularda HDV-RNA Sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi.* 2012; 18: 34-6.
23. Svirtlih N, Delic D, Simonovic J, Dokic L, Gvozdenovic E, Dulovic O, et al. Characteristics of patients dying from acute viral hepatitis in Serbia. *Turk J Gastroenterol.* 2011; 22: 152-7.