



Hepatit B Virusu ile İnfekte Hastalarda Hepatit A Serolojisinin Araştırılması

Emine Türkoğlu, Neşe Demirtürk

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Hepatit B virusu ile infekte hastalarda hepatit A serolojisinin araştırılması

Amaç: Hepatit A virusu (HAV) defektif bir virus olup feko-oral yolla kolayca bulaşabildiğinden dünya genelinde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HAV enfeksiyonu genellikle benign bir seyir izlemekle birlikte nadiren fulminan hepatit gelişmektedir. Kronik hepatit B virusu (HBV) ile infekte kişilerde akut HAV enfeksiyonu gelişmesi halinde, sağlıklı kişilere kıyasla klinik tablo daha ağırdır ve ölüm oranları daha yüksektir. Bu nedenle kronik hepatit B (KHB) tanılı hastalar HAV için seronegatif ise aşılınmaları hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada biz HBV ile infekte kişilerde hepatit A serolojisini araştırmayı ve Anti-HAV IgG negatifliği saptanan hastaları aşılamaı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde KHB ve inaktif hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) taşıyıcılığı tanılılarıyla takipli hastalar alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 273 hasta dahil edildi. Hastaların 114'ü (%41.7) kadın, 159'u (%58.2) erkek idi. Hastaların 178'i (79 kadın, 99 erkek) inaktif HbsAg taşıyıcılığı, 95'i (28 erkek, 67 kadın) KHB tanısı ile takipliydi. Anti-HAV IgG 16 (%5.8) hastada negatif bulundu. Bu hastaların hepsine HAV aşılması başlatıldı.

Sonuç: Ülkemizde erişkinlerde HAV seropozitivitesinin geçmiş yıllara göre daha düşük olduğu bilinmekte olup bu nedenle KHB tanısı ile izlenen erişkin hastalarda HAV serolojisi mutlaka araştırılmalı ve negatif bulunan hastalar aşılanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit A enfeksiyonu, hepatit B virusu, aşılama

ABSTRACT

Investigation of Hepatitis A serology in the patients infected with Hepatitis B virus

Objective: Hepatitis A virus (HAV) is a worldwide public health problem caused by a ubiquitous virus that is easily transmitted by the feco-oral route. HAV infection usually has a benign course but occasionally results in fulminant hepatic failure. Patients with acute hepatitis A and chronic hepatitis B (HBV) have a more severe clinical course and a higher death rate compared with otherwise healthy individuals with hepatitis A. These differences are most pronounced in older patients and those with histological evidence of chronic hepatitis or cirrhosis, rather than in asymptomatic hepatitis B carriers. Therefore, vaccination is critical if patients with chronic hepatitis B (CHB) are seronegative for HAV. In this study we aimed to determine the serology of HAV in patients infected with HBV and vaccinate those who were seronegative for anti HAV IgG.

Material and Method: Patients with CHB and inactive HBSAg carriers followed in Kocatepe University Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic were enrolled. The files of the patients were analyzed retrospectively.

Results: In this study, a total of 273 patients were included; 114 (41.7%) were female and 159 (58.2%) were male. Of the patients, 178 (79 females, 99 males) were inactive hepatitis B surface antigene (HbsAg) carriers and 95 (28 females, 67 males) had CHB. The number of the patients seronegative for anti HAV IgG is 16 (5.8%). Mean age of the patients was 29.1. In all of these patients, HBV vaccination was initiated.

Conclusions: In our country, HAV seropositivity in adults is known to be lower than in previous years and therefore in adult patients diagnosed with CHB, HAV serology should be investigated and patients seronegative for HAV should be vaccinated.

Key words: HAV infection, hepatitis B virus, vaccination

Bakırköy Tıp Dergisi 2015;11:116-119

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Emine Türkoğlu
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ali Çetinkaya Kampüsü/03200, Afyonkarahisar

Telefon / Phone: +90-541-570-8820

Elektronik posta adresi / E-mail address: eminee43@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 2 Kasım 2014 / November 2, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Nisan 2015 / April 6, 2015

GİRİŞ

HAV dünyada en sık görülen akut viral hepatit etkenidir. Fekal-oral yolla bulaşan virus mide asitine karşı dirençlidir. Kolayca barsaklara geçer, replike olmaya başlar ve karaciğere gider, hepatosite özgü reseptörlere bağlanır, replikasyon devam eder. Hepatositlerde meydana getirdiği hasar sitopatik etkiden çok immunolojik mekanizmalar ile olmaktadır. Virüsle karşılaşmadan sonraki 2-6 hafta içinde klinik bulgular ortaya çıkabilir (1).

HAV enfeksiyonu genellikle akut, kendini sınırlayan bir enfeksiyon şeklindedir ve nadiren fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabilir. İnfeksiyon küçük çocuklarda asemptomatik seyreder ya da özgül olmayan orta dereceli semptomlarla ortaya çıkar. Yaşla birlikte klinik olarak belirgin hepatit sıklığı artar ve akut HAV erişkinlerde ağır seyreder (1). Fulminan karaciğer yetmezliği için tanımlanan en önemli iki risk faktörü altta yatan başka bir karaciğer hastalığı varlığı ve 40 yaş üzerinde olmaktır (2-5).

HBV ile infekte hastalara HAV bulaşması, bu enfeksiyonun daha ciddi klinik seyir göstermesine ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle HBV enfeksiyonu olan hastaların, aşı ile korunulabilen bir hepatotrop virus olan HAV'a karşı bağışıklanmaları önerilmektedir (5,6).

Bu çalışmada HBV enfeksiyonu nedeni ile Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine düzenli olarak takibe gelen hastalarda retrospektif olarak HAV serolojisi araştırılması; HAV için seronegatif bulunanların kontrole geldiklerinde aşılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2001-Temmuz 2014 tarihleri arasında, Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran ve HBs Ag pozitifliği nedeni ile takibe alınıp düzenli olarak kontrollere devam eden tüm hastalar dahil edildi. HBsAg pozitif olan inaktif taşıyıcılar ile KHB tanısı almış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. KHB enfeksiyonu tanımlaması; HBsAg 6 aydan uzun süredir pozitif, serum ALT düzeyleri yüksek, HBV-DNA >2000 IU/ml, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar skor ≥ 4 olması ile konuldu. İnaktif HbsAg taşıyıcılığında ise; HBsAg pozitifliği >6 ay, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, serum HBV DNA düzeyi <2000 IU/mL, serum ALT düzeyleri sürekli normal, kara-

ciğer biyopsisi yapılan olgularda nekroinflamatuvar skor <4 olma kriterleri kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda Anti-HAV IgG serolojik belirleyicisine bakılıp bakılmadığı değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 480 hasta dahil edildi. Hastaların 207'sinde (%43.1) anti-HAV IgG araştırılmamış olup 273 (%56.9) hastada anti-HAV IgG bakılmıştı. Anti-HAV IgG serolojisi araştırılan 273 hastanın 114'ü (%41.7) kadın, 159'u (%58.2) erkek olup yaş ortalaması 42.3 (16-87) idi. Hastaların 178'i (%65.2) (79 kadın, 99 erkek) inaktif HbsAg taşıyıcılığı, 95'i (%34.8) (28 erkek, 67 kadın) KHB tanısı ile takipliydi. Hastaların 95'i KHB tanısı ile tedavi alıyordu. Tedavi alan hastaların 62'si (%22.7) tenofovir, 20'si (%7.3) entecavir, 7'si (%2.5) telbivudin, 6'sı (%2.1) lamivudin tedavisi alıyordu. Anti-HAV IgG 257 (%94.1) hastada pozitif bulunurken 16 (%5.9) hastada negatifti. Anti-HAV IgG negatif bulunan 16 hastanın 7'si (%43.75) kadın, 9'u (%56.25) erkek olup yaş ortalaması 29.1 (17-65) idi. Bu hastaların 3'ü tedavi alıyordu. 2'si (%0.7) tenofovir 1'i (%0.3) lamivudin kullanıyordu. Anti-HAV IgG negatifliği olan tüm hastalara HAV aşılama programı başlatıldı. Hastalar neden HAV aşısı olmaları gerektiği konusunda bilgilendirildi.

TARTIŞMA

Ülkemiz HAV enfeksiyonu epidemiyolojisi açısından orta endemik grup arasında değerlendirilmektedir. Farklı çalışmalarda bölgelere, hatta aynı il içinde farklı yerleşim bölgelerine göre seropozitiflik oranının değişiklik gösterdiği dikkati çekmektedir (1).

Ülkemizde HAV enfeksiyonu sıklıkla çocuk yaşlarda geçirilmektedir. Sağlık Bakanlığı'na yapılan akut HAV bildirimleri incelendiğinde en yüksek olgu sayısı 5-9 yaş arasındadır. Erişkinlerin %90'ı HAV enfeksiyonuna karşı doğal bağışıktır. Ancak son yıllarda HAV enfeksiyonu geçirme yaşının ileri yaşlara kaydığı, özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek, hijyen koşullarının iyi olduğu bölgelerde HAV enfeksiyonuna duyarlı erişkin sayısının da arttığı bildirilmektedir (1). Ankara'da 2000-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada 15-75 yaş arası toplam 1046 erişkinde anti-HAV pozitifliği %87.4 olarak bulunmuştur (7). Manisa'da 2004 yılında yapılan ve 6 ay-17 yaş arası 1395 çocuk ve adolesanin dahil edildiği bir başka çalışmada total seropozitiflik %44.6 olarak saptanmıştır (8).

İzmir'de 2008 yılında 1-60 yaş arası 595 kişi anti-HAV IgG seropozitifliği açısından araştırılmış ve sonuçlar yine İzmir ilinde 1998 yılında yapılan başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde 1998 yılında %65 olan seropozitifliğin 2008 yılında %23'e indiği gözlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda da hastaların %5.8'i HAV'a karşı duyarlı saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 29.1 bulunmuş olup %75'i 30 yaş altındaydı. Bu sonuç da HAV ile karşılaşma yaşının genç erişkin döneme doğru kaydığını desteklemektedir. HBV ile infekte kişilere, HAV virusu bulaşması, geçirilecek infeksiyonun seyrini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu hastalarda fulminan seyir daha sık görülmekte ve infeksiyonun prognozu daha ağır olmaktadır. Ayrıca erişkin yaşta geçirilen HAV infeksiyonunda da fulminan seyrin daha sık olduğu bilinmektedir. Fulminan seyir 14 yaş altında %0.1 olmasına karşın 40 yaş üzerinde %1.1-4.4 olarak belirtilmiştir (1). Son yıllarda erişkinlerde seronegatiflik oranlarının artması nedeniyle erişkin KHB'li hastalarda HAV taraması yapmak maliyet etkin olabilir. Birden fazla araştırmacı tarafından genel aşılama için; toplumda HAV antikoru pozitifliği %50'nin üzerinde ise taranarak aşılmasının daha ekonomik olduğu kabul edilmektedir (10-13). Ülkemizden yapılan bir maliyet analizinde 6 yaşından küçük çocuklara aşılama öncesi test yapılmadan aşı yapılmasının, 6 yaş ve üzerindeki çocuklara ise öncelikle test yapılmasının maliyet etkin olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde kronik HBV infeksiyonlu hastalarda HAV aşı maliyeti devlet tarafından karşılanmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastaların %5.8'i HAV için seronegatif bulunmuş ve aşılama programına alınmıştır.

İki geniş çaplı çalışmada kronik HBV infeksiyonlu hastalarda HAV süperinfeksiyonu gelişmesi halinde izole akut HAV infeksiyonlu hastalara kıyasla morbidite ve mortalitenin arttığı desteklenmektedir. İlk çalışma 1980'lerin sonunda Shanghai'de meydana gelen akut hepatit A salgınının verileridir. Bu salgında 300000'in üzerinde vaka raporlanmış olup bunların yaklaşık 30000'i HbsAg taşıyıcısıdır. Bu çalışmada HbsAg taşıyıcısı olanlarda HbsAg negatif olanlara kıyasla ölüm oranı %5.6 kez daha yüksek bulunmuştur (4-6).

Altta yatan karaciğer hastalığı olan kişilerde gelişen akut HAV infeksiyonu ile ilgili diğer önemli veriler de Centers for Disease Control and prevention (CDC)'nin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1983-1988 yılları arasında meydana gelen salgınlarla ilgili verileridir. Bu salgınlarda

115551 vaka tanımlanmış ve bunların 381'i fatal seyretmiştir. Fatalite hızı %0.3 bulunmuş olup bu ABD'deki infekte nüfusun yaşlı kişilerden oluştuğunu düşündürmüştür. Erişkin ölümlerinin çoğunun 49 yaş üzerinde olduğu görülmüştür. Eşlik eden kronik HBV infeksiyonu ve karaciğer hastalığı olanlarda ölüm hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır. HAV ve HBV ile koinfekte 231 hastanın 27 (%11.7)'si fatal seyretmiştir (4-6).

Fukomoto ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları bir çalışmada HAV ve HBV ile koinfekte 6 hasta, kontrol grubunda yalnız HAV ile infekte olan 80 hasta ile karşılaştırılmıştır (15). Çalışmaya yakın zamanda Japon literatüründe yer alan HAV ve HBV ile koinfekte 23 hastanın verileri de eklenmiştir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da HAV ve HBV ile koinfekte grupta karaciğer enzimlerinin (AST, ALT) ve bilirubin değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Koinfekte 29 hastanın 2'si (%7) fulminan hepatit nedeni ile ölümlenmiş; yaşayan 27 hastanın 7'sinde ağır hepatit saptanmıştır. Ağır hepatit kriteri olarak; protrombin zamanında %50'den fazla uzama ve yüksek total bilirubin düzeyleri belirlenmiştir. Bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılmış ve 2 hastada kronik hepatit, 4 hastada siroz ve 1 hastada masif hepatik nekroz saptanmıştır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında ise kontrol grubuna benzer şekilde selim bir klinik izlenmiştir (6,15).

Vento ve arkadaşlarının İtalya'da 163'ü kronik HBV ile, 432'si kronik hepatit C virusu (HCV) ile infekte olan 595 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; başlangıçta tüm hastalarda Anti-HAV IgG negatif bulunmuştur. Tüm hastalar 4 aylık sürelerle takibe alınmış, takipler sırasında 27 hastada HAV infeksiyonu gelişmiştir. Bu hastaların 10'u kronik HBV, 17'si kronik HCV ile koinfekteydiler. HAV ve HBV ile koinfekte grupta hafif bir hastalık tablosu gözlenmiştir. Yalnızca bir hastada kolestaz enzim yüksekliği izlenirken hiç ölüm görülmemiştir. HCV ve HAV ile koinfekte grupta ise 7 hastada fulminan hepatit gelişmiş ve bu hastaların 6'sı fatal seyretmiştir. Bu çalışma ile HAV ve HCV ile koinfekte hastalarda ölüm oranlarının artmış olduğu desteklenirken; HAV ve HBV ile koinfekte hastalarda mortalite ve morbiditenin artmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışmada hasta sayısı az olup yalnız HAV ile infekte kontrol grubu yoktur (15,16).

Sonuç olarak; bu çalışmada, ülkemizde, HBV ile infekte erişkin hastaların, HAV serolojisi açısından taranması ve seronegatif bulunanların aşılmasını gerekliliği bir kez daha vurgulanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tosun S. Hepatit A virus enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S. (Editörler). Viral Hepatit, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2013: s. 215-241.
2. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A. An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998; 128: 111-114.
3. McNeill M, Hoy JF, Richards MJ, et al. Aetiology of fatal hepatitis in Melbourne: a retrospective study. *Med J Aust* 1984; 141: 637-640.
4. Keeffe EB, is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver disease? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201-205.
5. Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol* 2004; 19: 715-772.
6. Keeffe E. Hepatitis A in patients with chronic liver disease- severity of illness and prevention with vaccination. *J Viral Hepat* 2000; 7: 15-17.
7. Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, Birengel S, Balık I. Hepatitis A and E seroprevalance in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 79-83.
8. Tosun S, Ertan P, Kasırğa E, Atman U. Changes in seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents in Manisa, Turkey. *Pediatr Int* 2004; 46: 669-672.
9. Kurugöl Z, Aslan A, Türkoğlu E, Koturoğlu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in İzmir, Turkey. *Vaccine* 2011; 29: 6259-6261.
10. Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 223-226.
11. Li X, Xu Z, Hofman A. Epidemiology and cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination in Liuzhou City. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1998; 19: 93-96.
12. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994; 154: 663-668.
13. Alhan E, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş D, Yaman A, Alabaz D, Everen H ve ark. Hepatit A aşılmasında maliyet analizi:preimmunizasyon testi gerekli mi? *Türk Pediatri Arşivi* 2001; 36: 88-93.
14. Temte JL. Should all children be immunised against hepatitis A? *BMJ* 2006; 332: 715-718.
15. Fukomoto Y, Okita K, Konishi T, et al. Hepatitis A infection in chronic carriers of hepatitis B virus. In Sung JL, Chen DS (Eds). In: *Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma*. Amsterdam: Excerpta Medica 1990: p. 43-48.
16. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.