

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

Anabilim Dalı Başkanı

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE
1990-2004 YILLARI ARASINDA YATIRILARAK İZLENEN AKUT VİRAL
HEPATİT OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bahar TEKİN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

Konya, 2004

1.İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. İÇİNDEKİLER.....	i
2. KISALTMALAR.....	ii
3. GİRİŞ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	2
4.1. AKUT VİRAL HEPATİTLER.....	2
4.1.1. ETYOLOJİ.....	2
4.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
4.1.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	6
4.1.4. FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	8
4.1.5. LABORATUVAR BULGULARI.....	8
4.1.6. PATOLOJİK BULGULAR.....	10
4.1.7. KOMPLİKASYONLAR.....	10
4.2. HEPATİT A.....	11
4.2.1. SEROLOJİK TANI.....	14
4.3. HEPATİT B.....	15
4.3.1. SEROLOJİK TANI.....	17
4.4. HEPATİT C.....	18
4.4.1. SEROLOJİK TANI.....	18
4.5. HEPATİT D.....	19
4.5.1. SEROLOJİK TANI.....	20
4.6. HEPATİT E.....	21
4.6.1. SEROLOJİK TANI.....	21
4.7. DİĞER VİRUSLARIN OLUŞTURDUĞU HEPATİTLER.....	22
5. MATERYAL VE METOD.....	23
6. BULGULAR.....	25
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
8. ÖZET.....	42
9. SUMMARY.....	43
10. KAYNAKLAR.....	44
11. TEŞEKKÜR.....	51

2. KISALTMALAR

AVH: Akut Viral Hepatit

HAV: Hepatit A virusu

HBV: Hepatit B virusu

HCV: Hepatit C virusu

HDV: Hepatit D virusu

HEV: Hepatit E virusu

HGV: Hepatit G virusu

TTV: Transfusion Transmitted Virus

CMV: Sitomegalovirus

EBV: Epstein Barr Virusu

HSV: Herpes Simplex Virusu

VZV: Varicella Zoster Virusu

AST: Aspartat amino transferaz

ALT: Alanin amino transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

T. bil: Total bilirübin

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

AHC: Akut Hepatit C

NANB: Non-A Non-B

3. GİRİŞ

Akut viral hepatit (AVH) karaciğerin nekroinflamatuvar yanıtı ile karakterize bir hastalıdır. Günümüzde viral hepatit etkeni olan ve karaciğeri primer olarak hastalandıran başlıca beş tip hepatit virusu (hepatit A virusu (HAV), hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV), hepatit D virusu (HDV), hepatit E virusu (HEV)) saptanmış olmakla birlikte son yıllarda özellikle hepatit G virusu (HGV), Transfusion Transmitted Virus (TTV) ve SEN-V virusları ile oluşan akut hepatitler konusunda araştırmalar sürmektedir. Klasik hepatit virusları A, B, C, D, E, G'nin yanı sıra Epstein Barr Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) gibi birçok virus da hepatit etkeni olabilmektedir.

Akut viral hepatitlerde klinik tablo birbirine benzer; asemptomatik formdan, fulminan infeksiyona kadar değişir. A ve E hepatit etkenleri fekal-oral yol ile bulaşan viruslardır. Özellikle A tipi hepatit tüm dünyada yaygın epidemilere neden olabilir ve fulminan hepatit gibi ağır tablolar ile karşımıza çıkabilir. HEV'ne bağlı fulminan karaciğer yetmezliği sıklığı gebe kadınlarda özellikle üçüncü trimestrede artmaktadır. B, C ve D virusları ile oluşan hepatitler ise parenteral yol ile bulaşırlar ve bu virusların meydana getirdikleri hepatitler akut tabloların yanısıra kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hatta hepatosellüler karsinomaya yol açabilmeleri açısından önem taşımaktadır. Bu yönleri ile ele alındığı zaman viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadırlar.

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990-2004 yılları arasında akut viral hepatit tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. AKUT VİRAL HEPATİTLER

Akut viral hepatitler karaciğerin nekroinflamasyonu ile karakterize bazı tiplerde (özellikle HAV ve HEV infeksiyonlarında) kendi kendisini sınırlayan sistemik virus infeksiyonlarıdır. Akut viral hepatitler dünyada büyük bir sağlık problemini oluşturmaktadır (1, 2).

4.1.1. ETYOLOJİ

AVH, hepatotrop virusların primer olarak karaciğerde yapmış oldukları inflamasyon sonucu meydana gelen hepatosellüler hasara bağlı sarılık, halsizlik, bulantı, kusma gibi belirtilerle seyreden akut sistemik bir infeksiyondur (3).

Son 30 yılda viral hepatit tablosundan sorumlu en az beş etken tanımlanmıştır. Bunlar HAV, HBV, HDV, HCV ve HEV'dur (4). Bu viruslar dışında viral hepatit etkeni oldukları düşünülen, HGV ve TTV gibi adlarla anılan başka viruslar da tanımlanmıştır. Bu virusların transfüzyonla bulaştıkları gösterilmiş olsa da hepatit oluşturdıklarına ilişkin ikna edici kanıtlar elde edilememiştir (3, 5, 6). Bu viruslara 1999 yılında SEN-V adı verilen bir DNA virusu daha eklenmiştir, fakat bu yeni virus hakkında kesin bir tanımlama yapılmamıştır (7, 8).

Keşfedilen beş hepatit virusu primer olarak karaciğeri etkiler. Hepatik inflamasyon ve hepatosellüler nekrozla seyreder. Diğer bilinen pek çok ajan da karaciğeri etkileyerek viral hepatit benzeri klinik semptomlara yol açabilir. Böyle tablolara yol açan etkenler içinde CMV, EBV, Varicella Zoster Virus (VZV), HSV, Rubella, kızamık, Coxsackie B virusu, ekzotik viruslar (Ebola, Lassa) ve adenoviruslar sayılabilir. Bu ajanlar çeşitli derecelerde karaciğer inflamasyonu meydana getirmelerine rağmen akut ve kronik viral hepatitin primer etkeni değildirler (3, 7, 9).

Duyarlı ve özgül immunolojik ve nükleik asit testlerinin bulunmasına karşın hastaların küçük bir kısmında da infeksiyonun serolojik belirtileri olmadan viral hepatit benzeri klinik tablo meydana gelebilir. Bu hastalar ya bilinen beş hepatit virusundan biri ile infektendirler ve antijen ve antikor düzeyi spesifik serolojik testlerle saptanamamaktadır veya tanımlanamayan diğer viruslarla infekte olabilirler (3, 10).

4.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit virusları bulaşma yollarına göre iki gruba ayrılmaktadır.

Enteral yolla bulaşanlar: HAV, HEV (11, 12)

Parenteral yolla bulaşanlar: HBV, HCV, HDV, HGV (11-14)

Enteral yolla bulaşan viruslar çiğ yenen meyve ve sebzeler, içme suları aracılığıyla bulaşır. Daha çok sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde yaygındır. Epidemiyolojik özellikleri hepatit A'yı diğer viral hepatit formlarından ayırmada yardımcı olabilir. HAV fekal-oral yol ile bulaştığından hijyenik şartların düşük olduğu ortamlarda daha sık görülür. Yakın temas da önemli bir bulaşma yoludur; bu yolla da hızlı bir şekilde yayılabilmektedir (15). Hepatit A salgınlar şeklinde görülebilir. Kontamine su, süt, yiyecekler ile bulaşabilir. Sağlık şartlarının uygun olmadığı durumlarda, sel ve doğal afetler esnasında, kontamine sulardaki çiğ deniz ürünlerinin yenilmesi ile, hepatit A'nın endemik olduğu bölgelere seyahatle bulaşabilir (3). Ülkemiz hepatit A için endemik bir bölgedir; yetişkinlerin %95'i A hepatitini geçirdiğini gösteren anti-HAV antikorlarına sahiptirler. A tipi hepatit genellikle okul çağında alınır. Yani çocuklarda daha sık rastlanır. Ilıman ülkelerde sonbahar aylarında ve kış başında daha çok görülmektedir. Tropik ve yarı tropik bölgelerde mevsimsel özellik daha az önemlidir (16).

Hepatit E epidemiyolojik olarak hepatit A'ya benzemektedir. Her ikisi de fekal-oral yol ile bulaşır ve hastalık epidemiler veya sporadik vakalar halinde ortaya çıkabilir (17,

18). Hepatit E dünyanın geri kalmış bölgelerinde daha sıktır. Salgınlar genellikle Hindistan, Pakistan, Çin, Rusya ve Meksika'da bildirilmiştir (17, 19). Genç erişkinleri etkiler. Hamile kadınlarda yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Ülkemizde anti-HEV seropozitifliği %3-17 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden salgınlar bildirilmiştir (20-22).

Hepatit B infeksiyonları dünyada en yaygın görülen infeksiyonlardan biridir. Dünyada 400-500 milyon taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (23). Epidemik hastalıktan ziyade sporadik hastalık şeklinde ortaya çıkar. Batı ülkelerinde taşıyıcılık %2'in altında, ülkemizde ise %3.9-12.5 arasında değişmektedir (24). HBV parenteral yol ile bulaşır (25). Sağlam ciltten bulaşma olmaz. Bulaşmada en çok kan, semen ve vajinal sekresyonlar rol oynar. Bulaşma en çok cinsel temas ve kontamine kan veya kan ürünlerinin alınması, cilt altı veya mukoza ile temas sonucu oluşmaktadır (26, 27). Diğer bir önemli bulaşma şekli de doğum esnasında ve doğumdan sonraki temasla bulaşmadır (3, 12, 28). İntrauterin bulaşma nadirdir. Anneden çocuğa bulaşma doğum esnasında vajinal sekresyonların çocuğun mukozasına temas etmesi ile gerçekleşir. Perinatal bulaşma yüksek oranda HBV taşıyıcılığına neden olduğundan çok önemlidir. Yenidoğan döneminde virusun alınması immun sistemin immatür olması nedeni ile çoğunlukla kronikleşme ile sonlanır. Özellikle HBeAg (+) olan annelerin bebeklerinde virusun bulaşması ve sonunda kronik hepatit gelişme riski %90'ın üzerindedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu pek çok toplumda en geçerli bulaşma şekli horizontal bulaş da denilen aile içi geçiştir. Bu şekilde bulaşın tükürük, gözyaşı veya kan emici sineklerle meydana geldiği düşünülmektedir (24, 26, 29).

HCV post transfüzyon hepatitin en sık görülen sebebidir. Bu şekilde geçiş vakaların %70-95'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle transfüzyon sonrasında hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Bununla birlikte HCV infeksiyonlarının büyük bir kısmı daha önce transfüzyon hikayesi olmayan insanlarda ortaya çıkmaktadır. HCV infeksiyonlarında da

tam olarak tanımlanmamış geçiş yolları bulunabilir. Seksüel aktivite akut hepatit C’de (%15) akut hepatit B’ de olduğundan daha az risk faktörüdür (3). Seksüel temasın kesin bulaş yolu olup olmadığı tartışmalıdır. Yıllardır evli olan çiftler arasında bile bulaş olmayabilir. Anneden çocuğa gebelikte veya perinatal dönemde geçtiği bildirilmiştir (30). Dünya genelinde 300 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde ise taşıyıcılık oranları %0.3 ile %1.7 olarak bildirilmiştir (31, 32). Persistan kronik infeksiyon yaklaşık olarak vakaların %75-80’inde meydana gelmektedir (33, 34).

HDV, sadece HBV varlığında infeksiyon yapabilen defektif bir RNA virusudur. Epidemiyolojisi parenteral yol ile bulaştığını gösterir. Bu da infeksiyonun niçin ilaç bağımlıları ve hemofililerde daha çok görüldüğünü açıklar (35). Yurdumuzda HBV taşıyıcılarında %0.9-%16.2, akut HBV infeksiyonlarında %2.5-21.8, kronik karaciğer hastalarında %9-51.7, sirozlu hastalarda %23-74 oranlarında aynı zamanda HDV infeksiyonu da bildirilmiştir. Hepatit D, ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde yaygın olarak görülür. Ülkemizde en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde görülmektedir (36).

Parenteral yol ile bulaşan viruslarda üç temel bulaşma kalıbı vardır: Perkütan temas, cinsel temas ve perinatal geçiş (24, 37).

Perkütan bulaş: Perkütan bulaş denince virusla kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi alet, enjektör, iğne, intravenöz ilaç kullanımı, dövme, akupunktur, kulak delme, traş, diş fırçası ve mukoz membranlara temas gibi nedenlerle bulaş akla gelir. Kontamine kan ve kan ürünlerinin intravenöz yoldan verilmesi post transfüzyon hepatitlerini oluşturur.

Cinsel temas: Kandan daha az konsantrasyonlarda virus bulunsa da, genital sekresyonlar cinsel temas esnasında bulaşa neden olmaktadır. Homoseksüeller arasında seksüel temas en riskli cinsel bulaş şeklidir. Rektal mukoza mikrotravmaları sonucu bulaş

olabilmektedir. Birden fazla partneri olan ve başka seksüel yolla bulaşan hastalığı olanlarda bulaşma riski daha fazladır. Erkekten kadına bulaş riski daha yüksektir.

Perinatal bulaş: Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş genellikle doğum esnasında veya doğumdan sonra virus ile infekte olan maternal sıvılarla bebeğin teması ile olur. Doğum sırasında bulaş; cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, anne kanının yutulması, sezeryan esnasında anne kanı ile temas ve plasenta hasarı ile fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelir.

Horizontal bulaş: Parenteral bulaş yolu tespit edilemediği zaman horizontal bulaştan bahsedilir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte kan, tükürük ve diğer vücut sıvılarının hasarlı ciltle teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu tür bulaş daha azdır. Özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.

4.1.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut viral hepatiti meydana getiren ajanlar farklı olmasına rağmen oluşturdukları klinik tablo birbirine benzerlik gösterir (7). Akut hepatitin kliniği asemptomatik hastalıktan yüksek mortalite oranının görüldüğü fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişim gösterebilir. Etkeni ne olursa olsun tipik bir akut viral hepatitin gidişi dört klinik dönemde izlenir (3).

1-İnkübasyon dönemi: Virusun vücuda girişi ve belirtilerin ortaya çıkması arasındaki dönemdir. Hasta asemptomatiktir, kendini iyi hisseder. İnkübasyon dönemi hepatit A için 15-45 gün, hepatit B için 30-180 gün, hepatit C için 15-150 gün, hepatit E için 15-60 gündür (3). Delta hepatitin inkübasyon dönemi ise ortalama 35 gündür (38).

2-Prodrom dönemi veya ikter öncesi dönem: Akut hepatitin nonspesifik başlangıç semptomları ile sarılığın görülmesi arasındaki geçen zamanı kapsar. Tipik olarak hastada halsizlik ve yorgunluk ortaya çıkar. Halsizliği iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda

ağrısı izler. Ateş yüksekliği, nadiren de ishal görülebilir. Preikterik dönemdeki bu bulgular 3-10 günde sonlanır (3, 7). Ateş A hepatitinde daha sık görülür ve 40 dereceye kadar yükselebilir. B hepatitinde ise sık değildir ve nadiren 38 dereceyi geçer. A hepatitinde halsizlik, baş ağrısı, myalji, titreme ve ateş gibi influenza benzeri hastalık semptomları daha sık görülür (16, 39). Prodrom bulguları B ve C hepatitinde A'ya göre daha hafif seyreder (40). Hepatit A'da prodromal dönem ani başlangıçlıdır. Hepatit B'de ise sinsi gelişir. Karaciğer hafif büyümüş, biraz hassas olabilir. Bu dönemde hepatit B'de daha fazla olmak üzere serum hastalığına benzeyen sendrom ortaya çıkabilir (39).

3-İkter dönemi: Sarılık ve idrar renginde koyulaşmanın meydana gelmesi ile ikter dönemi başlar. Bu dönemde ateş düşer, gaita renginde açılma olur. Sarılığın ilerlemesine rağmen hasta kendisini iyi hisseder. Sarılığın ortaya çıkması ile bazı belirtiler kaybolur (ateş yüksekliği, baş ağrısı, artralji). Fizik muayenede % 80 oranında hafif bir hepatomegali ve %5-15 oranında splenomegali bulunabilir. Özellikle arka servikalde lenfadenopati saptanabilir. Deride kaşıntı izleri görülebilir. Vital bulgular genellikle normaldir. Karaciğerde büyüme tespit edilir. Bazı hastalarda belirgin hepatomegali vardır. Karaciğer 12-13 cm'e kadar büyüyebilir. Karaciğer yumuşak kıvamlı ve düzgün kenarlıdır (3, 7).

4-Konvelasans (iyileşme) dönemi: Sarılığın kaybolmasından sonraki dönemdir. Hepatite ait semptomlar kaybolur. Hasta birkaç hafta içinde kendisini iyi hisseder. Nadiren sarılık kaybolduktan sonra halsizlik, iştahsızlık, sağ üst kadranda ağrısı devam eder. Temelde üç ayrı iyileşme olarak ele alınmalıdır. Önce klinik, sonra biyokimyasal ve en son da histolojik iyileşme söz konusudur. Tipik bir akut viral hepatit tablosunda klinik iyileşme yaşa göre değişmek üzere 1-8 hafta içinde gelişir. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta kadar bir süre alır. Histolojik iyileşme ise 6-18 haftada tamamlanmaktadır (7).

4.1.4. FİZİK MUAYENE BULGULARI

Akut viral hepatitte fizik muayene bulguları azdır. Vital bulgular normaldir. Yüksek seviyede hiperbilirubinemi olduğu zaman bradikardi ortaya çıkabilir. İkter, bilirubin seviyesi 2.5-3mg/dl'nin üzerine çıktığı zaman görülür. En kolay sklera ve dil altında görülür. Cilt sarımsı bir renk alabilir. Karın palpasyonunda sıklıkla hassas ve büyük karaciğer vardır. Splenomegali %5-15 vakada görülür. Adenopati-varsa yaygın değildir (3).

Akut viral hepatitte cilt bulguları çeşitlidir. Açık renkli kişilerde spider anjioma bulunabilir. Fakat küçük ve az sayıdadır. Kaşıntı ekskoriyasyona neden olabilir (7). Serum hastalığı benzeri sendromu olanlarda ürtiker, eritematöz rash genellikle vardır. Eklemlerde kızarıklık, sıcaklık artışı ve hassasiyet bulunabilir (41).

Fulminan hepatit gelişirse hepatik ensefalopati bulguları ortaya çıkabilir. Bulgular letarji somnolans, unutkanlık, stupor ve komadır. Hepatik ensefalopatinin tipik bulgusu olan flapping tremor bulunabilir (3).

4.1.5. LABORATUVAR BULGULARI

Akut viral hepatitin belirtileri nonspesifik olmasına rağmen laboratuvar bulguları karakteristiktir. Viral hepatitlerdeki en önemli ayırdettirici özellik aminotransferaz (aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)) değerlerinde meydana gelen belirgin yükselmelerdir (42, 43). AST ve ALT normalin 8-10 katı kadar artmıştır. Hepatositlerde AST %80 oranında mitokondride ve %20 oranında sitozol içinde bulunur. Viral hepatitlerde inflamatuvar yanıt genelde plazma membranına yönelik olduğundan ALT düzeyleri AST düzeyinden daha yüksek seyreder (7, 44). Bu enzimlerdeki yükseklik genellikle prodromal dönemde başlar ve klinik belirtilerin başlamasından sonra doruk düzeye ulaşır. Özellikle A hepatitinde diğer virus hepatitlerine göre daha yüksek düzeyde

saptanır (400-2000 IU/L), bazan 5000IU/L'ye kadar ulaşabilir. Akut hepatit B'de transaminaz değerleri 500-3000IU/L arasında değişmektedir. Akut HCV infeksiyonunda transaminaz değeri hepatit A ve B'den daha düşük seyreder. ALT nadiren 1000'i aşar (7).

Alkalen fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transferaz (GGT) obstrüksiyonun ana göstergeleridir ve normalin 1-3 katı kadar artış gösterirler. Laktik dehidrogenaz (LDH) konsantrasyonu akut viral hepatitlerde genellikle hafif düzeyde artmıştır (normalin 1-3 katı). Bilirubin seviyesi değişiklik gösterir. Total bilirubin (T. bil) sıklıkla 10-20mg/dl'ye kadar yükselebilir. Genel olarak hepatosellüler hasara bağlı olarak direkt ve indirekt bilirubin birlikte yükselir (3, 41).

Protrombin zamanı, akut viral hepatitlerde genellikle normaldir. Uzadığı zaman daha ciddi karaciğer nekrozu meydana geldiğinin göstergesidir. Protrombin zamanının uzaması fulminan hepatit yönünden önemli bir belirtidir (44, 45).

Diğer laboratuvar testlerinde nadiren anormallik görülür. Serum albumin ve globulin düzeyleri genellikle normaldir. Akut viral hepatitlerde hemoglobin ve hematokrit değerleri genellikle normaldir. Lökosit sayısı normal veya hafif düşük olabilir. Hafif lenfositoz ortaya çıkabilir. Trombosit sayısı fulminan hepatit haricinde normal seyreder. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle normaldir, preikterik dönemde bazen hafif yükselmeler gösterir. Akut viral hepatitlerin seyri esnasında düşük düzeyde anti-DNA ve SMA pozitifliği oluşabilir. Yalancı VDRL pozitifliği saptanabilir (3, 46).

İdrarda bilirubinüri ve ürobilinojenüri görülür. Bazı hastalarda hafif bir mikroskopik hematüri ve minimal proteinüri görülebilir. Gaita kolestatik hepatit döneminde akoliktir. Bazı hastalarda geçici bir steatore görülebilir (7, 46).

4.1.6. PATOLOJİK BULGULAR

Klinik hikaye, serum enzim düzeyleri ve akut viral hepatitin serolojik bulguları karakteristiktir. Tanı için perkütan karaciğer biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur. Akut viral hepatitin tipik biyopsi bulguları lobuler düzensizlik, balonlaşma, eozinofilik hücre dejenerasyonu, karaciğer hücre nekrozu, parankim ve portal traktusun mononükleer hücre infiltrasyonu ve çeşitli derecelerde kolestazdır. Bu değişiklikler diffüz ve jeneralizedir. Lobuler düzensizlik hepatik sinüzoidlerin düzgün sıralanışını bozabilir. Lenfositik infiltrasyon parankimde ve portal traktlarda bulunabilir. Polimorfonükleer lökositler fazla sayıda değildir, az sayıda plazma hücresi ve eozinofiller bulunabilir (3).

4.1.7. KOMPLİKASYONLAR

Hepatit A nadiren karaciğer dışı belirtilere neden olmaktadır. Ürtiker, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, meningoensefalit, taşsız gangrenli kolesistit, hematolojik (trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi) ve kardiyovasküler komplikasyonlar HAV infeksiyon tablosuna eşlik edebilir. Genetik olarak yatkın bireylerde tip 1 otoimmün hemolitik anemiye tetiklediği bildirilmiştir (7, 16). Ayrıca hepatit A'nın seyri esnasında transvers myelit, diabetes mellitus, Guillain Barre Sendromu, akut pankreatit ve pleural effüzyon gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (16).

Akut hepatit B'li hastaların %10-20' sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı belirtilerinin başlamasından birkaç gün veya hafta önce eritematöz makülopapüller raş, ürtiker, artralji, nadiren artrit ve bazen ateş ile seyreden “serum hastalığına benzer sendrom” olarak isimlendirilen bir tablo mevcuttur (3, 40). Poliarteritis nodozalı hastaların %69'unun HBV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut ve kronik hepatit B'nin seyri esnasında glomerulonefrit, Raynaud fenomeni, büllöz formasyon, eritema nodozum, ciddi depresyon, menenjit, Guillain Barre sendromu, myelit, ensefalit, agranülositoz,

trombositopeni, aplastik anemi, aritmi, poliarterit, myokardit, polimyaljiya romatika ve akut pankreatit gibi hastalıklar tanımlanmıştır (29, 40).

HCV infeksiyonu ile birlikte de kimi hepatik ve ekstrahepatik sendromlar bildirilmiştir (porfiriya kutanea tarda, fokal lenfositik siyaloadenit, Moreen ülserleri, tip 2 kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit, pankreatit) (3).

4.2. HEPATİT A

Hepatit A karaciğerin kendi kendisini sınırlandıran, kronikleşmeyen ve nadiren ölüme sebep olan akut bir infeksiyonudur (1).

HAV tek zincirli RNA genomuna sahip, 27-33 nm çapında ikozahedral simetrik ve zarfsız bir virustur. Picornaviridae ailesinin hepatovirus genusunda yer alır (12, 19, 47).

Virus aside dirençlidir. Kuru hava ile sterilizasyonda 180°C'de bir saatte, kaynatmakla 5 dakikada, otoklavda 121°C'de 30 dakikada inaktive olur. Deterjanlara dirençlidir. Klorlamaya (1.5-2.5mg/L) 15 dakika dayanır. HAV tatlı suda, kaynak suyunda, deniz suyunda, ıstıdyede günlerce ve aylarca canlı kalabilir (48).

Hepatit A virusu tüm dünyada yaygın olup gelişmekte olan ülkelerde daha fazla görülür. Çocukluk çağıının tipik bir hastalığıdır (49). Sıklıkla sonbahar ve erken kış aylarında görülür. Gelişmiş ülkelerde mevsim seçiciliği göstermez. Cins ve ırk farkı yoktur. Tek rezervuarı insandır. Karaciğer dokusunda, safrada, dışkıda, tükürük ve idrarda bulunur (11).

Bulaşma Yolları

Genel olarak dört geçiş yolu saptanmıştır (48, 50).

1-Kişiden kişiye: Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi çok yakın temasla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaşım sıktır çünkü infeksiyon genellikle bu grupta sessiz seyreder ve yetişkinlere göre hijyen bu çocuklarda daha düşüktür.

2-Besinler ve su yoluyla bulaşma: Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşı ön plana çıkarır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler ve piştikten sonra ellenen yiyecekler bulaştırıcıdır.

3-Parenteral yol ile bulaşma: Yapılan çalışmalarda HAV'ın çok nadir de olsa parenteral yol ile geçebileceği gösterilmiştir. HAV geç inkübasyon döneminde geçici ve çok kısa süreli viremi yapar, bu dönemde hasta kanı ile bulaşabilir.

4-Perinatal geçiş: Viremik durumdaki anne kanı ile plasenta ayrılması sırasında virus fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da fetus anne dışkısı ile temas sonucu infeksiyonu alabilmektedir.

Dışkı ile virus atılımı semptom ve bulguların başlaması ve virusa karşı özel antikorların (anti-HAVIgM) belirlenmesinden 10-14 gün önce gelişir. Sarılığın başlamasından 7-14 gün sonrasına kadar devam edebilir (19).

Viral hepatit A infeksiyonunun klinik seyri tipik ve atipik olmak üzere iki grup halinde incelenir.

Tipik hepatit A üç şekilde ortaya çıkar (16, 50).

1- Belirtisiz hepatit A: Tarama sırasında anti-HAVIgM pozitifliği ile tanı konur.

2-Subklinik hepatit A: Tarama sırasında anti-HAVIgM pozitifliği yanında transaminaz değerlerinde de yükseklik vardır.

3-Klinik hepatit A: Laboratuvar değerleri pozitifliği yanında klinik belirtiler de mevcuttur. Sarılıklı veya sarılıksız seyrederek.

Çocukların 1/10'unda, yetişkinlerin ise 2/3'ünde ikterik seyrederek. Yaş arttıkça semptomatik infeksiyon daha fazla görülür. Klinik iyileşme 1 hafta ile 8 hafta içinde, biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histolojik iyileşme 6-18 hafta sonra olur (51).

Hepatit A'da ortalama %7 civarında gözlenen atipik seyir üç şekilde tanımlanmıştır (16, 51).

1-Kolestatik hepatit: Başlıca erişkinlerde görülür. Bazı hastalar akut hepatit atağını takiben serum ALT ve AST seviyeleri normale doğru inerken serum bilirübin seviyesi 15mg/dl üzerinde, 8 haftadan uzun süren bir sarılık periyodu gösterirler. Bilirübin düzeyi 30mg/dl'ye ulaşabilirken ALT düzeyi 500 IU'nin altındadır. Bu uzayan sarılığı kaşıntı, ishal ve kilo kaybı takip eder. Kolestatik formun prognozu iyidir. Hastalar çoğunlukla iyileşirler.

2-Alevlenen veya uzamış hepatit A (relapsing hepatit): Bazı hepatit A'lı hastalarda klinik veya biyokimyasal belirtilerin kısmen veya tamamen düzelmesinden 15 ile 90 gün sonra tekrar klinik ve biyokimyasal bulguların ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur. Anti-HAV antikor titresinde artış ve çoğu olguda da anti-HAVIgM pozitifliğinin uzun süre devam ettiği görülür. Bu klinik formda semptomlar ve bulgular 12 ay veya daha fazla sürse de genellikle tamamen iyileşme söz konusudur.

3-Fulminan hepatit: Hepatit A'nın nadir bir komplikasyonudur. HAV infeksiyonu geçirmekte olanlarda fulminan seyir %0.1 oranında gözlenebilir.

Risk altındaki bireyler:

Sağlık koşullarının yetersiz olduğu yerlerde yaşayanlar,

Askeri birlikler,

Kreşlerde hem personel, hem de çocuklar,

Entellektüel düzeyi bozuk özel bakım gerektiren hastaların yaşadığı kurumlardaki hastalar ve personel,

Öğrenci yurtları,

Gelişmiş ülkelerden endemik bölgelere seyahat edenler,

Homoseksüel erkekler,

Damar içi ilaç kullanıcıları,

İnsan atıkları ile temasta olan kanalizasyon işçileri ve çöp toplayıcıları (1, 12, 16).

4.2.1. Serolojik Tanı

HAV infeksiyonlarında spesifik tanı sıklıkla serumda hepatit A'ya karşı gelişen anti-HAVIgM'nin Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) veya radioimmunoassay (RIA) gibi yöntemlerle aranması ile konur (19, 50). Anti-HAVIgM antikorları genellikle temastan sonraki 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Bu dönemde genellikle anti-HAVIgG ve IgA antikorları da ortaya çıkmaktadır. Anti-HAVIgM antikorları semptomların ortaya çıkmasından itibaren 4-8 hafta boyunca yüksek titrede kalır ve 3-12 ay içinde kaybolur. Anti-HAVIgG infeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşir, yüksek titreye ulaşması anti-HAVIgM antikor titresinin düşmeye başlaması ile olur. Ömür boyu pozitif kalır. Anti-HAVIgA genellikle 6 ay süre ile yüksek titrede kalır. Yaklaşık 2 yılda kaybolur (3, 16, 51). HAV-RNA' nın kan veya gaita örneklerinde ölçümü bir başka tanı yöntemidir, fakat oldukça pahalı bir yöntemdir (19).

4.3. HEPATİT B

HBV Hepadnaviridae ailesinden, kısmen çift sarmallı, sirküler DNA'ya sahip, zarflı hepatotropik bir virustur. 42nm çapındadır. Karaciğerde replike olarak karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur (39).

HBV ile infekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. 42-47nm çapındaki partiküller (Dane partikülü) tam bir HBV virionu olup infeksiyözdür. 17-25nm çapındaki sferik yapılar ile 17-25nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamantöz partiküller infeksiyöz değildirler (37, 39).

HBV kuru sıcak hava ile 180⁰C'de 1 saatte, otoklavda 121⁰C'de 15 dakikada, kaynatma ile 10-20 dakikada inaktive olur. Kimyasal ajanlardan %0.1-%0.2'lik gluteraldehit, %0.5 - %1'lik sodyum hipoklorid veya etil alkol virusu inaktive eder (26).

Viral proteinler

1-HBsAg: Zarf (yüzey) antijenidir. Protein, glikoprotein ve hepatosit membran lipidlerini içerir. 22nm çapında tübüler veya sferik yapıdadır. 4 major subtipi bulunur (adw, ayw, adr, ayr), a determinantı tüm subtiplerde vardır, bağışıklığı sağlar (29, 52).

2-HBcAg: Çekirdek antijenidir. DNA'ya bağlı olarak bulunur. Polipeptid yapıdadır. Serumda serbest halde bulunmaz. Buna karşı oluşan antikorlar serumda bulunur (53).

3-HBeAg: Çekirdek polipeptididir. Infekte hepatositlerden salınır. Serumda serbest halde bulunur (26).

4-DNA Polimeraz: Viral DNA'nın replikasyonunda rol oynar. Reverse transkriptaz aktivitesine sahiptir. Bu yüzden hepatit B virusu diğer DNA viruslarından daha çok mutasyonlar gösterebilir (37).

5-HBxAg: Replikasyonda rol oynayan bir proteindir. Hepatosellüler kanser gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (54).

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır. Parenteral temas, cinsel temas, perinatal-vertikal temas, horizontal temas (12, 39, 55).

HBV enfeksiyonunun bulaşma yollarına göre risk grupları (24, 29, 56):

Parenteral bulaş:

- Çoğul transfüzyon yapılan hastalar,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları,
- Dövme yaptıranlar,
- Sağlık personeli.

Cinsel temasla bulaşma:

- Erkek eşcinseller,
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri,
- Çok partnerli heteroseksüeller,
- Hayat kadınları.

Perinatal bulaşma:

HBV taşıyıcısı anne bebekleri (HBeAg'i pozitif annelerin çocuklarının enfekte olma oranı %70-90, kronikleşme oranı %90, HBeAg'i negatif anne çocuklarının enfekte olma oranı %10-40, kronikleşme oranı %40-70'tir.

Horizontal bulaşma:

-Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durumda yaşayanlar,

-Mental özürlüler.

Akut hepatit B infeksiyonu asemptomatik, semptomatik ikterli ya da semptomatik iktersiz olarak ortaya çıkabilir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyretmektedir. Yetişkinlerde akut hepatit B'nin klinik gidişi akut hepatit A ve C'den daha ciddi olma eğilimindedir. Fakat genel tabloda benzerlik vardır ve genellikle ayırdedilemez. Akut hepatit B hikayesi bulunmayanların serum markerlarında yüksek oranda taşıyıcılık olması hastalığın sıklıkla subklinik geçirildiğini düşündürür (39, 57).

4.3.1. Serolojik tanı

Akut viral hepatit B'yi klinik olarak diğer hepatitlerden ayırmak güçtür, tanı spesifik serolojik testlerle konulmalıdır. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon dönemi boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur (39, 40, 57). HBsAg'nin 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi kronik hepatit B infeksiyonu gelişeceğinin göstergesidir. Yetişkinlerin %95'inde HBsAg kaybolur, %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir. Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar. İyileşme ve immunitiyi gösterir. Anti-HBcIgM ve G semptomların başlaması ile ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 6-24 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde anti-HBcIgM'nin varlığı akut infeksiyonun en önemli göstergesidir. Anti-HBcIgM'nin sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir (29, 40, 57). HBV'ne maruz kalanlarda anti-

HBcIgG yıllarca ve hayat boyu pozitif kalabilir. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir. 3 aydan uzun süre sebat etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBe nispeten düşük infektivitenin göstergesidir. HBV-DNA viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir. HBsAg varlığında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile serumda HBV-DNA tespiti viremi düzeyini ortaya koyan iyi bir markerdir (40).

4.4. HEPATİT C

Hepatit C virusu parenteral geçişli non-A non-B hepatitin en sık görülen sebebidir. Hepatit C virusu flaviviridae familyasından yaklaşık 50nm büyüklüğünde zarflı, tek zincirli bir RNA virusudur (58-60).

Hepatit C'nin epidemiyolojik özellikleri hepatit B ile benzerlik gösterir. Dünyada 300 milyon kişinin hepatit C ile enfekte olduğu bildirilmektedir. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, yakın temas, intravenöz ilaç kullanımı ve seksüel yolla bulaşabilir. Anneden bebeğe vertikal olarak da geçebilir. Akut enfeksiyonların %85'inin kronikleşmesi hastalığın öneminin en önemli göstergelerinden birisidir (32).

Hepatit C'nin akut dönemde tanımlanması oldukça zordur (61). Bunun en önemli sebebi Akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunun anikterik ve subklinik seyretmesidir. AHC'nin ikterik olanları %25'in altındadır (62). Akut enfeksiyonda mortalite oranı %1'in altındadır (3).

4.4.1. Serolojik Tanı

AHC tanısı akut hepatitin klinik belirti ve bulgularının yanında biyokimyasal testlerin pozitifliği ve serumda anti-HCV veya HCV-RNA testlerinin pozitif bulunması ile konur. Anti-HCV ve HCV-RNA testlerinin her ikisi de akut ve kronik hepatit C'yi, akut karaciğer hasarının anti-HCV pozitifliği ile beraberliğini veya akut ekssarbayonu tam olarak

ayırdettirmez. Anti-HCVIgM bakılabilir ancak bu da akut veya kronik hastalığı ayırt ettirmez. IgM, HCV enfeksiyonu esnasında herhangi bir zamanda saptanabilir (59, 63).

ELISA ile HCV spesifik IgG (anti-HCV) tayini en yaygın kullanılan testtir, infektiviteyi değil, virüsle karşılaşmayı gösterir. Anti-HCV 6-8 haftada pozitifleşir, koruyucu değildir. ALT artması ile anti-HCV pozitifleşmesi arasında geçen döneme pencere dönemi denir. Bu dönemde tanı HCV-RNA'nın saptanması ile konur. PZR ile bakılan HCV-RNA 2. haftada pozitifleşir (31, 58).

4.5. HEPATİT D

Hepatit D virüsü yaklaşık 36 nm ebatlarında, insan hepatit virüslerinden en küçük genoma sahip defektif bir RNA virüsüdür. HBsAg'den oluşmuş bir kılıfı vardır. Virüsün dışında HBsAg ve iç kısmında da HDVAg ve RNA bulunur. HDV tek başına yaşayamaz ve hastalık oluşturmaz. Virüsün varlığını koruyabilmesi ve çoğalabilmesi için HBsAg bulunmalıdır (29, 64, 65).

Akut HDV enfeksiyonu iki şekilde ortaya çıkabilmektedir (66). Birincisi HBV ile HDV'nin aynı anda oluşturdıkları hepatittir. Buna akut HBV/HDV koinfeksiyonu denir. Koinfeksiyon genellikle intravenöz ilaç kullanımı veya sık kan ve kan ürünleri kullanan hematoloji hastalarında görülür. İkincil olarak da kronik HBsAg taşıyıcılarına HDV'nin bulaşması ile superenfeksiyon şeklinde karşımıza çıkar (29, 67). Enfeksiyonun inkübasyon süresi 2-7 hafta (ortalama 35 gün) arasında değişir. Koinfeksiyonda sıklıkla bifazik seyir görülür ve transaminazlar 2-5 hafta ara ile iki kez yükselirler. Birinci yükselme HBV, ikinci yükselme ise HDV enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Superenfeksiyonda ise koinfeksiyonda görülen bu bifazik seyir görülmemektedir (29, 38).

Hastalıkta akut enfeksiyon tablosu 2-10 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur. Koinfeksiyonda fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha

fazladır. Fulminan hepatit olgularının %3-25 'inden HDV sorumludur. Koinfeksiyon sırasında HDV, HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumda HBsAg kaybolabilir. Bu durumda tanı anti-HBcIgM pozitifliği ile konur. Koinfeksiyonda kronikleşme riski %2-7'dir (38).

Superinfeksiyon riski kronik aktif hepatit ve sirozlu hastalarda asemptomatik taşıyıcılara göre daha yüksektir. Superinfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısadır. HBsAg taşıyıcılarında gelişen superinfeksiyonda %50-70 klinik akut hepatit tablosu görülür. Superinfeksiyonda da akut HBV infeksiyonuna göre daha fazla fulminan hepatit gelişir (%14) (38).

Superinfeksiyonun koinfeksiyondan en önemli farkı akut infeksiyon sonrası daha sık kronikleşme ve siroz gelişmesidir (%70-90). Kronikleşen olgularda transaminazlarda persistan bir yükseklik olur ve %20-60 oranında 6 yılda siroz gelişebilir (38, 68).

4.5.1. Serolojik Tanı

İnkübasyon döneminin sonlarında ve hastalık başlangıcında HDVAg serumda saptanabilir. HDV-RNA viremi sırasında hibridizasyon veya PZR yöntemleri ile gösterilebilir (69). Anti-HDVİgM etkeninin alınmasından sonra 1 ay içinde saptanabilir. Kısa sürelidir. 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDVİgG antikorları ortaya çıkar, anti-HDVİgG düşük titrede 6 ay pozitif kalır (38). IgM antikorlarının kaybolması rezolusyonun, persistansı ise kronikleşmeye gidişin göstergesidir. Delta koinfeksiyonu tanısı anti-HBcIgM pozitifliği ile birlikte anti-delta antikor pozitifliğinin görülmesi ile konur (70-72).

Superinfeksiyonunda HDVAg ve HDV-RNA serumda bulunabilir. Anti delta antikorı superinfeksiyonda pozitifdir (38).

4.6. HEPATİT E

Fekal-oral yolla geçen non-A non-B hepatit olarak da bilinir. 27-34 nm boyutlarında tek zincirli RNA'ya sahip zarfsız bir virustur. Calicivirus ailesinde sınıflandırılrsa da genomik organizasyonu caliciviruslardan farklılık gösterir (19, 20, 73).

Serum transaminaz seviyeleri bu hastalıkta akut viral hepatitin diğer formlarından daha düşük olma eğilimindedir fakat serum ALP daha yüksek olma eğilimindedir. Kronikleşme yapmaz ve taşıyıcılık oluşturmaz. Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinleri etkiler. En önemli özelliği gebelerde yüksek oranda (%10-20) görülen fulminan seyirdir. Gebelerde özellikle 3. trimestrede yüksek mortalite oranlarına sahiptir (74-76).

Hastalığın epidemik ve sporadik formları görülebilir. Bulaşmada esas olarak dışkı ile kontamine olmuş içme suları önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Hijyenik koşulları bozuk, gelişmekte olan ülkelerde salgınlar görülebilmektedir. Ana bulaş yolu fekal-oraldır. Fekal atılım hastalığın başlangıcından bir hafta önce başlar, iki hafta devam eder. Fakat viremi esnasında transpläental ve transfüzyonel bulaş da olabilmektedir. HEV'in kandaki viremi periyodunun başlangıcı süresi ile ilgili kesin bir veri yoktur (17, 19).

4.6.1. Serolojik Tanı

Hastalığın akut fazında tanı için anti-HEVİgM araştırması yapılmalıdır. Bu dönemde IgG antikorları da pozitif bulunabilir. Anti-HEVİgM akut infeksiyonun başlangıcından 1-4 hafta sonra infeksiyonların %96'sından fazlasında saptanabilir. İlk 4 hafta IgM pik yapar. IgM antikorları ilk 6 ay içinde kaybolmakla birlikte anti-HEVİgM pozitifliğinin 21 ay devam ettiği görülmüştür. Anti-HEVİgG akut hastalığın başlangıcından 2-4 hafta sonra pik yapar, sonra hızla azalır. Yüksek titrede anti-HEVİgG yeni geçirilmiş infeksiyonun göstergesidir. IgG antikorları 20 aydan daha uzun süre devam edebilir. Bazı çalışmalarda bu sürenin 14 yıla kadar uzadığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir (77).

Akut fazda HEV-RNA serum ve dışkıda serolojik olarak gösterilebilir (Western Blot ve PZR ile) (74, 77)

4.7. DİĞER VİRUSLARIN OLUŞTURDUĞU HEPATİTLER

Çeşitli viral infeksiyonlar da karaciğeri sekonder olarak etkileyerek akut hepatit benzeri tablo oluşturabilirler (HSV, VZV, EBV, CMV, Human Herpes Virus (HHV) 6, 7 ve 8, Human Parvovirus B19, Rubella, kızamık, Cocksackie B virusu ve adenoviruslar). Bu ajanların meydana getirdikleri karaciğer hastalığı genellikle hafif seyirlidir fakat fulminan hepatik yetmezliğe de sebep olabilirler. Özellikle HSV 1 ve 2’de fulminan hepatit ve buna bağlı mortaliteye yüksek oranda rastlanmaktadır. Genellikle kronik hepatit veya karaciğer hastalığına sebep olmazlar. Bu hastalıklarda tanı serolojik testlerle konulmaktadır (7, 9).



5. MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990-2004 yılları arasında yatırılarak izlenen toplam 561 AVH olgusu geriye dönük olarak etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi.

Akut hepatit tanısı; akut hepatitle uyumlu semptom ve bulguların varlığı ile birlikte serum transaminaz seviyelerinde normale göre sekiz-on kat artış ve uygun viral belirleyicilerin bulunması ile kondu.

Epidemiyolojik olarak olguların yaş, cinsiyet, meslek, mevsimlere göre görülme sıklığı ve muhtemel bulaş yollarına göre dağılımları değerlendirildi. Klinik olarak hastalarda en sık görülen yakınma ve bulgular incelendi. Laboratuvar olarak da olguların serum transaminaz ve bilirübin düzeyleri değerlendirildi.

Akut hepatit semptom ve bulguları olan hastalarda viral hepatit belirleyicisi olarak anti-HAVIgM, anti-HAVIgG, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgM, anti-HBcIgG, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV, anti-HDV ve anti-HEVIgM ELISA yöntemi ile, HCV-RNA PZR yöntemi ile değerlendirildi. Bu testlerin negatif olduğu olgularda CMV, HSV ve EBV antikorları araştırıldı.

Akut hepatit klinik ve laboratuvar bulguları olan olgulardan Anti-HAVIgM pozitif olgular akut hepatit A, anti-HBcIgM pozitif olgular akut Hepatit B, anti-HCV ve/veya HCV-RNA pozitif olgular akut Hepatit C, anti-HAVIgM ve anti-HBcIgM pozitifliği bulunan olgular akut hepatit A ve akut hepatit B koinfeksiyonu, anti-HBcIgM ve anti-delta antikor pozitifliği bulunan olgular delta koinfeksiyonu, HBsAg, anti-HBcIgG ve anti-delta antikor pozitifliği bulunan olgular delta superinfeksiyonu, anti-HEVIgM pozitifliği bulunan olgular akut hepatit E, HSV tip 2 IgM ve HSV-DNA pozitifliği bulunan olgular

HSV tip 2 hepatiti ve EBV VCA IgM pozitif olgular da EBV hepatiti olarak değerlendirildi. Bu testlerle pozitif bulgu elde edilemeyen olgular da etyolojisi saptanamayan grupta yer aldı.

Veriler SPSS for Windows (Real State Corporation, İngiltere) programına girildi. Aynı programda istatistiksel analizler yapıldı. Analizde Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.



6. BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 561 olgunun 297'si (%52.9) erkek, 264'ü (%47.1) kadın olup ortalama yaşları 26.76 ± 14.51 (yaş dağılımı, 7-77) idi. Yaş ortalaması Hepatit A olgularında 18.66 ± 6.0 , Hepatit B olgularında 33.03 ± 15.89 idi. Hepatit A'lı ve Hepatit B'li olguların yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($t=13.032$, $p=0.000$) Hepatit A olgularının çoğunluğunun 258 (%95.6) otuz yaş altında olduğu, Hepatit B olgularının da 123 (%52.7) oranında 30 yaş altında olduğu görülmüştür. Olguların yaşa göre dağılımları tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Olguların yaşa göre dağılımı

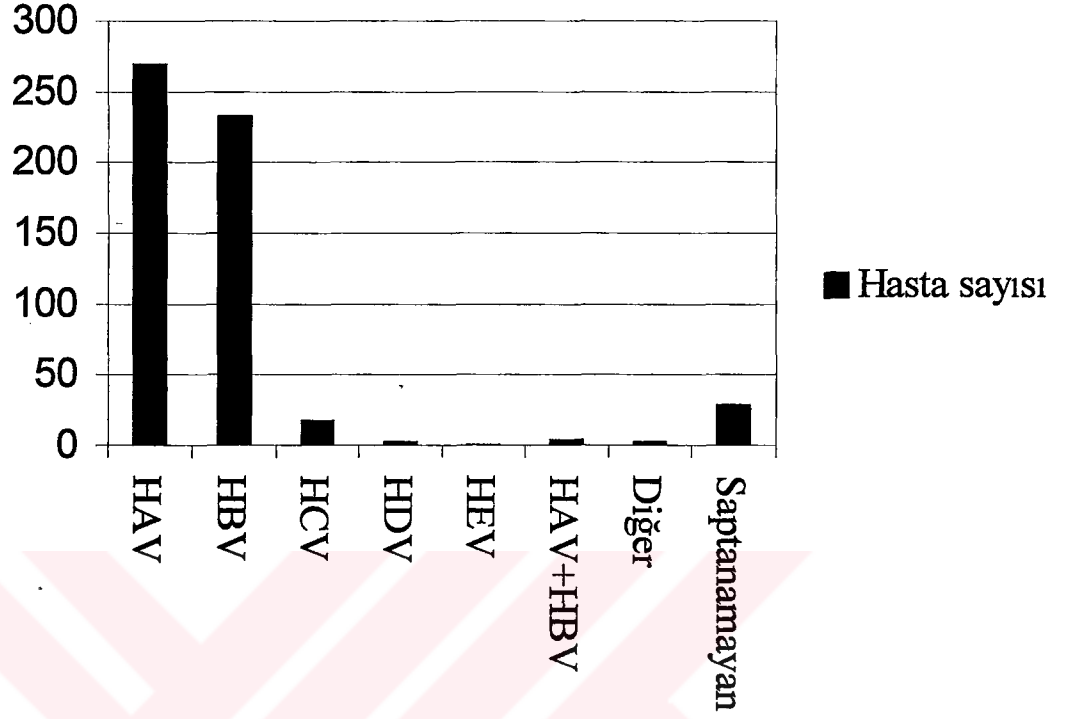
	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit A+B	Diğer	Saptanamayan
Yaş	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %
14 ve ↓	34(12.6)	5(2.1)	—	—	—	—	—	1(3.4)
15-29	224(83.0)	118(50.6)	4(22.2)	1(33.3)	—	2(50)	—	9(31.1)
30-44	10(3.7)	62(26.6)	8(44.4)	—	1(100)	2(50)	2(66.7)	7(24.1)
45-59	1(0.4)	20(8.6)	3(16.7)	1(33.3)	—	—	1(33.3)	8(27.6)
60 ve ↑	1(0.4)	28(12.0)	3(16.7)	1(33.3)	—	—	—	4(13.8)
Toplam	270(100)	233(100)	18(100)	3(100)	1(100)	4(100)	3(100)	29(100)

Serolojik bulgulara göre 561 olgunun 270'i (%48.2) HAV enfeksiyonu, 233'ü (41.5) HBV enfeksiyonu, 18'i (%3.2) HCV enfeksiyonu, 3'ü (%0.5) HDV enfeksiyonu, 1'i (%0.2) HEV enfeksiyonu, 4'ü (%0.7) HAV+HBV koinfeksiyonu, 3'ü (%0.5) diğer (2 tanesi HSV Tip 2 ve 1 tanesi EBV) ve 29'u (%5.2) etiyolojisi saptanamayan grupta yer aldı (Tablo II ve Grafik 1). Anti HCV pozitifliği bulunan 18 hastanın 5 tanesinde anti-HCV pozitifliği ile

birlikte HCV-RNA pozitifliği de mevcuttu. Diğer olgularda ise daha önceki yıllarda fakültemizde bu tetkikin yapılamaması nedeni ile HCV-RNA bakılamamıştı. Hepatit D'li olguların 1 tanesi HDV koinfeksiyonu, 2 tanesi de HDV süperinfeksiyonu idi.

Tablo II. Etkenlere göre AVH olgularının dağılımı

Etken	Sayı	Yüzde (%)
HAV	270	48.2
HBV	233	41.5
HCV	18	3.2
HDV	3	0.5
HEV	1	0.2
HAV+HBV	4	0.7
Diğer	3	0.5
Saptanamayan	29	5.2



Grafik 1. Etkenlere göre AVH olgularının dağılımı

Akut viral hepatit olgularının mevsimlere göre dağılım oranlarına bakıldığı zaman sonbahar 198 (%35.3) ve kış 142 (%25.3) aylarında daha fazla görüldüğü saptanmıştır. HAV infeksiyonlarının en sık (%41.9) sonbahar ve (%28.9) kış aylarında görüldüğü, hepatit B olgularında ise mevsimlere göre çok fazla bir farklılık görülmediği saptanmıştır. Tüm AVH olgularının mevsimlere göre dağılımı tablo III'te, hepatit A ve hepatit B olgularının mevsimlere göre dağılımı ise tablo IV'te verilmiştir.

Tablo III. Akut viral hepatit olgularının mevsimlere göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
İlkbahar	96	17.1
Yaz	125	22.3
Sonbahar	198	35.3
Kış	142	25.3
Toplam	561	100

Tablo IV. AVHA ve AVHB olgularının mevsimlere göre dağılımı

	Hepatit A		Hepatit B	
	Olgu	Yüzde (%)	Olgu	Yüzde (%)
İlkbahar	33	12.2	45	19.3
Yaz	46	17.0	67	28.8
Sonbahar	113	41.9	68	29.2
Kış	78	28.9	53	22.7
Toplam	270	100	233	100

Akut viral hepatit olgularının mesleklere göre dağılımına bakıldığı zaman hepatit A olgularında ilk sırayı öğrencilerin aldığı görülmüştür. Hepatit B'li ve Hepatit C'li olgularda ilk sırayı ev hanımları almış, hepatit B'li olgularda ev hanımlarını serbest meslek sahipleri, öğrenciler ve işçiler takip etmiştir (Tablo V).

Tablo V. Akut viral hepatit olgularının mesleklere göre dağılımı

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit A+B	Diğer	Saptanamayan
Meslek	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %
Öğrenci	167(61.9)	33(14.2)	—	1(33.3)	—	1(25)	—	7(24.1)
Ev Hanımı	49(18.1)	87(37.3)	12(66.7)	1(33.3)	—	2(50)	2(66.7)	12(41.4)
Serbest	27(10)	44(18.9)	1(5.6)	—	—	—	—	4(13.8)
İşçi	7(2.6)	26(11.2)	1(5.6)	1(33.3)	—	1(25)	—	2(6.9)
Memur	9(3.3)	24(10.3)	2(11.1)	—	1(100)	—	—	3(10.3)
Öğretmen	6(2.2)	3(1.3)	1(5.6)	—	—	—	—	—
Sağlık Pers.	3(1.1)	9(3.9)	1(5.6)	—	—	—	—	1(3.4)
Çiftçi	2(0.7)	6(2.6)	—	—	—	—	—	—
Polis	—	1(0.4)	—	—	—	—	1(33.3)	—
Toplam	270(100)	233(100)	18(100)	3(100)	1(100)	4(100)	3(100)	29(100)

Olguların bulaş yollarına bakıldığı zaman 377 olguda (%67.2) bulaş için risk faktörü bulunamamıştır. Olguların tespit edilen muhtemel bulaş yollarına göre dağılımı tablo VI’da verilmiştir.

Tablo VI. Akut viral hepatit olgularının muhtemel bulaş yollarına göre dağılımı

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit A+B	Diğer	Saptanamayan
Bulaş Yolu	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %
Diş çekimi	12(4.4)	16(6.9)	1(5.6)	—	—	—	—	—
ve tedavisi								
Operasyon	—	38(16.3)	9(50)	1(33.3)	1(100)	—	—	—
Perkütan B.	—	3(1.3)	—	—	—	—	—	—
Yakın	55(20.4)	8(3.4)	1(5.6)	—	—	—	—	—
çevrede inf								
Kan transfüzyonu	—	16(6.9)	2(11.1)	—	—	—	—	—
Eşin son 6 ayda	1(0.4)	3(1.3)	—	—	—	—	1(33.3)	—
hepatit geçirmesi								
Ailede taşıyıcı	—	15(6.4)	—	—	—	—	—	—
Şüpheli	—	1(0.4)	—	—	—	—	—	—
cinsel ilişki								
Bilinmeyen	202(74.8)	133(57.1)	5(27.8)	2(66.7)	—	4(100)	2(66.7)	29(100)
Toplam	270(100)	233(100)	18(100)	2(100)	1(100)	4(100)	3(100)	29(100)

Hepatit A'lı olguların %74.8'inde infeksiyonun bilinen bir infeksiyon kaynağı olmadan geliştiği görülmüyordu. Tespit edilen sebepler arasında yakın çevrede infeksiyon (%20.4) ilk sırayı alıyordu. Olguların %4.4'ünde bulaş için risk faktörü olarak inkübasyon dönemine uyan zaman diliminde diş çekim ve tedavisi hikayesi mevcuttu.

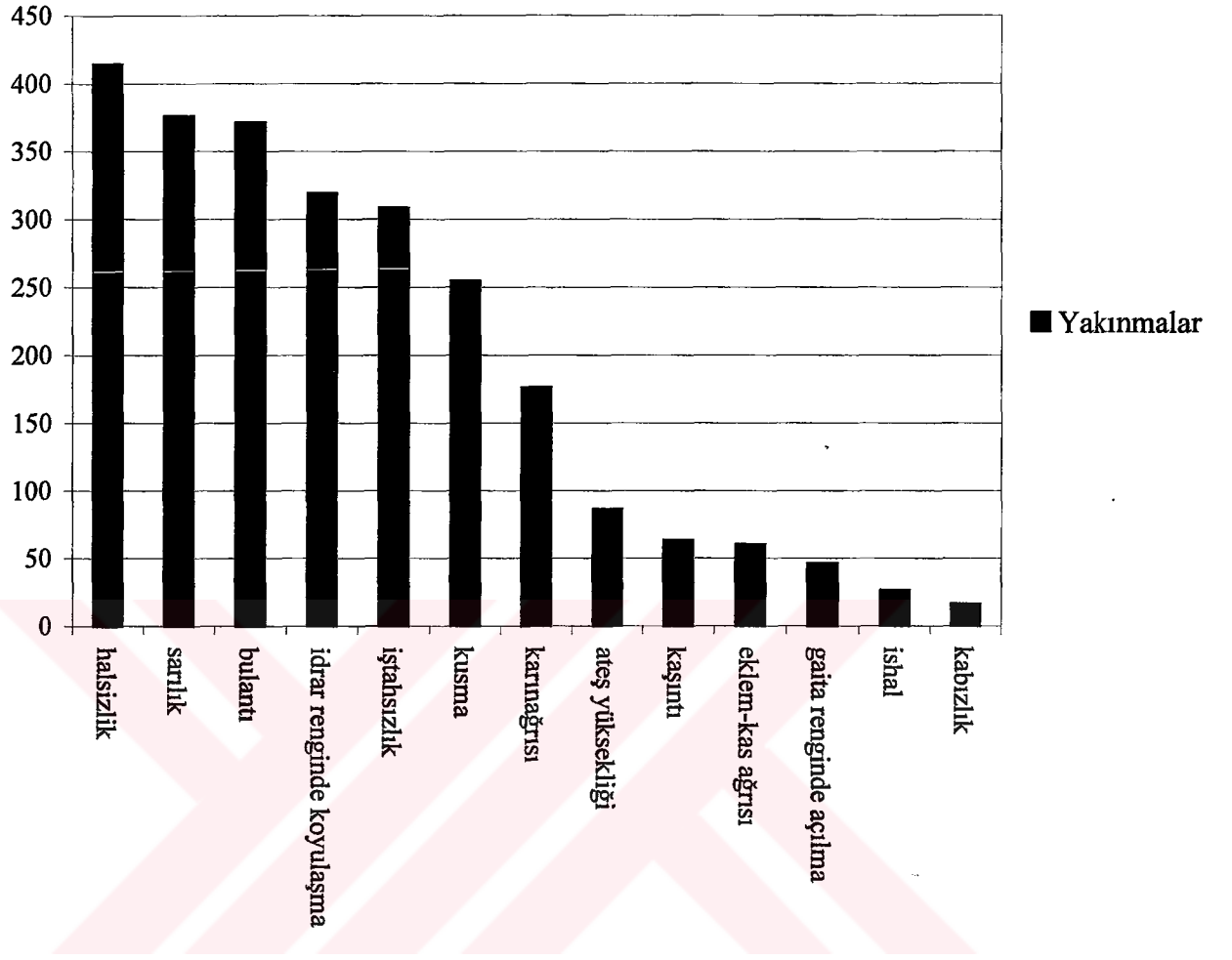
Hepatit B'li olguların %57.1'inde, Hepatit C'li olguların %27.8'inde infeksiyon kaynağı bilinmiyordu. Operasyon, kan transfüzyonu, diş çekim ve tedavisi ilk üç sırayı

alan bulaşma yolları idi. Tabloda diğer olarak gösterilen olguların iki tanesi HSV Tip 2 enfeksiyonu idi ve eşlerden birisinin HSV hepatiti geçirmesini takiben diğer eşte de 3 ay sonra HSV hepatiti oluşmuştu.

AVH olguların hastaneye yattıkları dönemdeki yakınmaları sıklık sırasına göre halsizlik (%73.8), sarılık (%67), bulantı (%66.1), idrar renginde koyulaşma (%56.9), iştahsızlık (%54.9), kusma (%45.3), karın ağrısı (%31.4), ateş yüksekliği (%15.3), kaşıntı (%11.2), eklem, kas ağrısı (%10.7) ve daha az sıklıkta da gaita renginde açılma, ishal ve kabızlıktı (Tablo VII, Grafik 2)

Tablo VII. AVH olgularının hastaneye başvurma sebepleri

Yakınmalar	Sayı	Yüzde (%)
Halsizlik	414	73.8
Sarılık	376	67.0
Bulantı	371	66.1
İdrar renginde koyulaşma	319	56.9
İştahsızlık	308	54.9
Kusma	254	45.3
Karın ağrısı	176	31.4
Ateş yüksekliği	86	15.3
Kaşıntı	63	11.2
Eklem-kas ağrısı	60	10.7
Gaita renginde açılma	46	8.2
İshal	26	4.6
Kabızlık	16	2.9

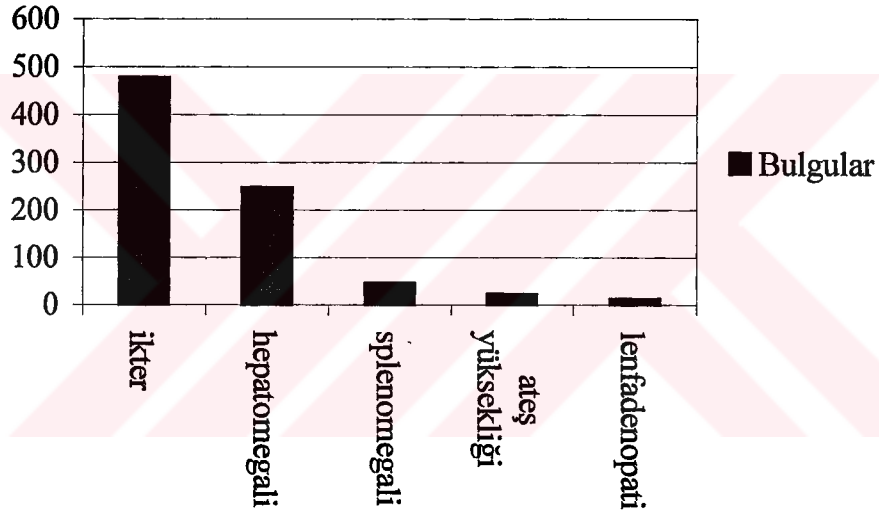


Grafik 2. AVH olgularının hastaneye başvurma sebepleri

En sık saptanan bulgular ise ikter (%85), hepatomegali (%44), splenomegali (%8.2), ateş yüksekliğı (%3.9) ve lenfadenopati (%2.1) idi (Tablo VIII, Grafik III).

Tablo VIII. Hastalarda saptanan bulguların dağılımı

Bulgular	Sayı	Yüzde (%)
İkter	477	85
Hepatomegali	247	44
Splenomegali	46	8.2
Ateş yüksekliği	22	3.9
Lenfadenopati	12	2.1



Grafik III. Hastalarda saptanan bulguların dağılımı

Akut viral hepatitli olguların hastaneye yatış ortalama AST değeri 1433.38 ± 1181.77 (106-7963), ortalama ALT değeri 1951.96 ± 1435.91 (218-15596), T. bil ortalama değeri 9.13 ± 5.42 (1.3-35) olarak saptandı (Tablo IX).

Tablo IX. Olguların laboratuvar bulguları

Test	Ortalama değeri	Minumum	Maximum
AST	1433.38±1181.77	106	7963
ALT	1951.96±1435.91	218	15596
T. bil	9.13±5.42	1.3	35

Hepatit A ve Hepatit B’li olgularda AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken $p>0.05$, T. Bil değerleri arasındaki fark anlamlı idi (MWU=2805, ($p=0.034$)). Hepatit B’li olgularda T. bil değeri daha yüksekti. Hepatit tiplerine göre ALT, AST ve T. bil değerleri tablo 10’da verilmiştir.

Tablo X. Hepatit tiplerine göre ALT, AST ve T Bil değerleri

	Hepatit A	Hepatit B	p
AST (Ort±ss)	1556.2±1336.96	1397.04±1053.07	>0.05
ALT (Ort±ss)	2082.62±1408.0	1977.83±1547.97	>0.05
T. bil (Ort±ss)	8.55±4.69	9.87±6.01	0.034

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen, karaciğerin en sık rastlanılan hastalıklarından birisidir. Akut viral hepatitlerin prevalansı ülkelerin içinde bulundukları sosyoekonomik ve coğrafi özelliklere göre farklılık göstermektedir (3).

Akut viral hepatitlerde cinsiyet farkı pek beklenmemekle birlikte erkek oranının fazla olduğu bazı çalışmalar mevcuttur (78-81). Bu çalışmada da olguların 297'si (%52.9) erkek, 264'ü (%47.1) kadındı. Bu sonuçlara dayanarak akut viral hepatitlerin erkek hastalarda daha semptomatik seyrettiği ya da erkeklerin daha fazla riskli davranışlarda bulundukları düşünülebilir.

Akut hepatit A infeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla çocukluk çağında görülmekte iken, gelişmiş olan ülkelerde daha ileri yaşlarda geçirilmekte ve bu yaş grubunda atipik seyir daha fazla görülmektedir (16). Arjantin, Brezilya, Şili, Dominik Cumhuriyeti, Meksika ve Venezuela'da yapılan bir seroepidemiolojik çalışmada 6-10 yaş grubundaki çocukların infekte olma sıklığının Şili'de %30, Brezilya, Venezuela ve Arjantin'de %54-55, Meksika'da %70 ve Dominik Cumhuriyeti'nde %80 olduğu bildirilmiştir. 11-15 yaşlarında Meksika'da olguların yaklaşık %90'ının, Dominik Cumhuriyeti'nde %91'inin infekte olduğu ve yine bu yaş grubu için Arjantin, Venezuela, Brezilya ve Şili'de infekte olma oranlarının sırası ile %54, %62, %60 ve %70 olduğu rapor edilmiştir. 31-40 yaşlarında her altı ülkede de populasyonun %80'inden fazlasının HAV infeksiyonuna maruz kaldığı bildirilmiştir (12). Elazığ ve İstanbul'dan Akbulut (82) ve Öztürk'ün (83) çalışmalarında bu bölgelerde akut viral hepatit A infeksiyonlarının 2-6 yaş arasında pik yaptığı (%40-72,5), tüm çalışmalar beraber değerlendirildiğinde ise seroprevalansın 14 yaşına kadar erişkin düzeye ulaştığı gözlenmektedir. Erişkin yaş grubunda ise anti-HAV pozitifliği %88,8-100 arasında bildirilmektedir (82, 83). HAV infeksiyonunun en sık 15 yaş altında görüldüğü, bu yaş grubunun büyük bir kısmında da

hastalığın anikterik, subklinik seyrettiği söylenebilir (16, 49). Genç erişkinlerde ise hepatit A infeksiyonunun % 70-80'i şiddetli ikterik hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır (7, 84, 85). Bu çalışmadaki akut hepatit A'lı olgularda yaş ortalaması 18.66 ± 6.0 yıl olarak bulundu. Olguların yaşlara göre dağılımı incelendiği zaman Hepatit A olgularının %83'ünü 15-29 yaş arası olguların, %12,6'sını ise 14 yaş ve altı olguların oluşturduğu görülmüştür. Yukarıda literatürlerde bildirilenlerin (16, 49) aksine bizim olgularımızın çoğunluğunu erişkin yaş grubundaki hastalar oluşturmuştur. Bunu fakültemizde 14 yaş ve altındaki olguların İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nden çok Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde takip edilmeleri ile açıklayabiliriz. Çalışma kapsamındaki A hepatitli olguların büyük bir kısmını 224 (%83) 15-29 yaş arasındaki genç erişkinlerin oluşturması ve hastalığın bu hastalarda ikterik seyretmesi literatür ile (7, 84, 85) uyumlu idi.

Akut hepatit B ve C infeksiyonları erişkin döneminde daha fazla görülmektedir (24, 32). Bu çalışmada değerlendirmeye alınan akut hepatit B olguların çoğunluğunu (%50.6) 15-29 yaş grubundaki genç erişkinler, akut hepatit C'li olguların çoğunluğunu ise (%44,4) 30-44 yaş arası erişkinler oluşturmaktadır.

Gerek dünyada, gerekse Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda erişkinlerde görülen akut viral hepatitler içinde B tipi hepatitler ilk sırayı almaktadır (86, 87). Kurt ve arkadaşları 1995 yılında yapmış oldukları 1022 erişkin olguyu içeren çalışmalarında akut viral hepatit görülme oranlarını B hepatitinde %76, A hepatitinde %17.1 ve NANB hepatitinde %6.8 olarak bildirmişlerdir. Yine Okan ve arkadaşları da 1995-1998 yılları arasında yapmış oldukları 530 erişkin hastayı içeren serilerinde A hepatitini %28, B hepatitini %61, C hepatitini %4.3, D hepatitini %1.9, A+B hepatitini %2.3, B+C hepatitini %1.5, A+C hepatitini %0.75 oranlarında bulmuşlardır (86, 88).

Bu çalışmaların aksine Öncü ve arkadaşları (89) tarafından 1996-2001 yılları arasında yapılan ve 103 AVH (16-63 yaşları arasında) vakasını içeren bir çalışmada A tipi

hepatit %57, B tipi hepatit %40, C tipi hepatit %2 oranlarında rapor edilmiştir ve A tipi hepatit en sık rastlanan hepatit tipi olmuştur. Kuruüzüm ve arkadaşları (90) tarafından 1995 yılından itibaren 4 yıllık bir zaman dilimi içerisinde yapılan ve 508 olguyu içeren bir çalışmada da A tipi AVH ve B tipi AVH sıklık oranları sırası ile %51.7 ve %46.2 olarak bildirilmiştir.

13 yıllık bir zaman dilimi içerisinde anabilim dalımızda AVH tanısı ile 561 olgu yatırılarak izlenmiş ve A tipi hepatit 270 (%48.2) olgu ile en sık rastlanan hepatit tipi olmuştur. Bu çalışmada A tipi hepatit olgularının daha fazla görülmesinin sebebi hijyen ve sanitasyon şartlarının gittikçe düzelmesi nedeni ile infeksiyonun görülme sıklığının daha ileri yaşlara kayması olabilir. Ayrıca hepatit A ileri yaşta geçirildiği zaman semptomatik formun daha sık görülmesi nedeni ile bu infeksiyonu erişkinlerde birinci sırada görmüş olabiliriz. A tipi hepatiti 233 (%41.5) olgu ile B tipi hepatit izlemiştir. B tipi hepatitin bulaşma şekli daha çok parenteral yolla olduğundan, parenteral karşılaşmaların ileri yaşlarda artması sebebi ile 15 yaş üzerinde B tipi hepatitin yoğunlaşması beklenen bir sonuçtur. Literatür bilgilerine göre (82, 83) 14 yaşına kadar akut viral hepatit A %88.8-%100 oranına kadar geçirildiğinden akut viral hepatit A'nın akut viral hepatit B'den daha yüksek olması beklenir. Bu çalışmada da akut viral hepatit A'yı akut viral hepatit B izlemiştir. Çalışmada en sık görülen A ve B hepatiti dışında 3. sırada 18 (%3.2) olguda HCV infeksiyonu görülmüştür. Hepatit C infeksiyonunun akut dönemde teşhis edilmesi oldukça güç olup genellikle tanı kronik dönemde konmaktadır. Bunun sebebi olguların büyük bir kısmının anikterik veya subklinik seyretmesidir. Ayrıca HCV-RNA tetkikine sık başvurulmaması ve anti-HCV pozitifliğinin genellikle 8 haftadan sonra ortaya çıkması da teşhisin konmasını güçleştirir. İkterli seyreden akut hepatit C oranı %25'in altındadır (16). Bu çalışmada da AHC oranı %3.2 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 1991-1998 yılları arasında yapılmış olan çalışmalarda %1.9-%7.5 arasında oranlar bildirilmiştir (78, 91-93).

Ayrıca çalışmada 3 (%0.5) olguda HDV enfeksiyonu, 1 (%0.2) olguda HEV enfeksiyonu, 4 (%0.7) olguda HAV+HBV koinfeksiyonu, 2 (%0.3) olguda HSV tip 2, 1 (%0.2) olguda EBV hepatiti görülmüştür. 29 (%5.2) olguda akut hepatit etiyolojisi saptanamamıştır. HDV enfeksiyonu AVH'li 3 olguda (%0.5) saptanmış olup bir tanesi koinfeksiyon, 2 tanesi de superenfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Yapılmış olan diğer AVH olgu çalışmalarında da oranlar %0.4-19.4 olarak bildirilmiştir (78, 86, 92, 93). Çalışmada elde edilen sonuçlar ülkemizde HDV enfeksiyonu için verilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Günümüzde tanındaki gelişmelere rağmen akut ve kronik hepatitlerin %10-15'inde etken belirlenememektedir. Non A-E hepatitlerin %9'undan HGV'nin sorumlu olduğu düşünülmürken yine akut non A-non G hepatitli olgularda TTV-DNA'nın da %26 oranında bulunduğu bildirilmiştir (88). Bu çalışmada viral etkenler (hepatit virusları, EBV, CMV, HSV 1-2), ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, otoimmün ve hematolojik hastalıklar açısından araştırılmış olmalarına rağmen 29 (%5.2) olguda akut hepatit etiyolojisi belirlenememiştir. Etiyolojisi saptanamayan akut hepatitli olguların bir kısmında HGV ve TTV'nin veya tanımlanması yapılmayan diğer etkenlerin sorumlu olabilecekleri düşünülebilir.

Akut hepatit olgularının mevsimlere göre dağılım oranlarına baktığımız zaman sonbahar 198 (%35.3) ve kış 142 (%25.3) aylarında daha fazla görüldüğü saptanmıştır. HAV enfeksiyonlarının en sık (%41.9) sonbahar ve (%28.9) kış aylarında görüldüğü, hepatit B olgularında ise mevsimlere göre çok fazla bir farklılık görülmediği saptanmıştır. HBV enfeksiyonlarında mevsimsel farklılık görülmezken, HAV enfeksiyonları daha çok sonbahar ve kış aylarında görülmektedir (16, 94). Çalışmada elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu idi.

Akut viral hepatit olgularının mesleklere göre dağılımına bakıldığı zaman Hepatit A olgularında ilk sırayı öğrencilerin aldığı görülmektedir. HAV enfeksiyonları sağlık

koşullarının yetersiz olduğu okul, askeri birlik, kreş gibi toplu yaşanan yerlerde daha yüksek oranlarda görülmektedir (12). Çalışmadaki sonuçlar öğrencilerin HAV enfeksiyonu açısından risk grubu olduğunu göstermekte idi.

Hepatit B'li ve Hepatit C'li olguların meslek dağılımında ise sırası ile ev hanımları %37.3 ve %66.7'lik oranlarla ilk sırayı almıştır. Hepatit B'li olgularda ev hanımlarını serbest meslek sahipleri, öğrenciler ve işçiler takip etmiştir. Ev hanımlarının hepatit B'li ve hepatit C'li olgularda risk grubu olarak ilk sırada yer alması bölgenin sosyal özelliği ile ilişkili olabilir.

Olgular bulaş yollarına göre incelendiği zaman 377 olguda (%67.2) bulaş için herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Hepatit A'lı olguların %74.8'inde enfeksiyonun herhangi bir enfeksiyon kaynağı tespit edilmeden ortaya çıktığı saptandı. Tespit edilen sebepler içinde yakın çevrede enfeksiyon ilk sırayı almakta idi. HAV kontamine su ve yiyeceklerle veya kişisel yakın temasla bulaşabilir (11, 95). Olgularda da hastaların büyük bir kısmında enfeksiyon kaynağı bilinmiyordu. Bu durum çocukluk döneminde asemptomatik olguların daha fazla görülmesine bağlı olabilir. Yakın çevrede enfeksiyonun en fazla tespit edilen bulaş yolu olması, kişisel hijyen alışkanlığının verilmesi ve çevre temizliğinin sağlanmasının hastalığın önlenmesinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hepatit A'da parenteral yolla geçiş nadiren görülmektedir. Bu durum viremi döneminde nadiren ortaya çıkabilmektedir (19). Yapılan çalışmada olgularda diş çekim ve tedavisinin %4.4 oranında bulaşma yolu olarak saptanması tesadüfi bir birlikteliği düşündürmektedir.

Hepatit B, C ve D enfeksiyonlarının başlıca bulaş yolu parenteraldir. Parenteral yol ile bulaşan virusların 3 temel bulaşma kalıbı bulunmaktadır. Perkütan temas, cinsel temas

ve perinetal geçiř. Parenteral bulař yolu tesbit edilemedięi zaman horizontal bulař dūřtūnlūr (24, 37). ABD’de diř tedavisi ve cerrahi giriřime ait bulař bildirilmemiř olup, kan transfūzyonuna ait rakamların ise oran verilemeyecek kadar dūřūk olduęu bildirilmiřtir (96). Őlkemizde yapılan çalıřmalarda bu ũ bulař yolu sıklıkla saptanmıřtır (78, 92). Őzkurt ve arkadaşlarının (96) yapmıř oldukları çalıřmada kan transfūzyonu %10, diř tedavisi %5.8, operasyon ise %5.5 oranlarında bulař için risk faktōrū olarak bulunmuřtur. Bu alıřmada Hepatit B’li olguların %57.1’inde ve hepatit C’li olguların %27.8’inde infeksiyon kaynaęı bilinmiyordu. Operasyon, kan transfūzyonu, diř çekim ve tedavisi ilk ũ sırayı alan bulařma yolları idi. Olguların bũyũk bir kısmında bulař ōykũsũnũn olmaması, infeksiyonun hala bilinmeyen geçiř yollarının olabileceęini dūřũndũrmektedir.

Akut viral hepatitli olguların hastaneye başvurdukları dōnemdeki yakınmaları incelendiği zaman sırası ile halsizlik, sarılık, bulantı, idrar rengine koyulaşma, iştahsızlık ve kusmanın en sık gōrũlen yakınmaları oluşturduğu, bu yakınmaları karın ağrısı, ateş yũkseklięi, kaşıntı, eklem-kas ağrısı, gaita rengine açılma, ishal ve kabızlık gibi yakınmaların izlediği gōrũlmektedir. Yamazhan ve arkadaşları da hastaların hastaneye başvurdukları dōnemdeki yakınmaları sırası ile halsizlik, sarılık, bulantı-kusma, idrar rengine koyulaşmanın oluşturduğunu, bunları dışkı rengine açılma, karın ağrısı, ateş yũkseklięi, eklem-kas ağrısı gibi yakınmaların izlediğini bildirmişlerdir (88).

En sık saptanan bulgular ise ikter (%85), hepatomegali (%44), splenomegali (%8.2), ateş yũkseklięi (%3.9) ve lenfadenopati (%2.1) idi. Özkurt ve arkadaşları (96) yaptıkları çalışmada en sık bulguları hepatomegali (%84.2), ikter (%48.5), splenomegali (%34), ateş yũkseklięi (%7.4) ve lenfadenopati (%4.1) olarak, olpan ve arkadaşları (94) ise en sık rastlanan bulguları ikter (%97.4), hepatomegali (%38.3), ateş yũkseklięi (%30.1), splenomegali (%13.7) ve lenfadenopati (%12.3) olarak saptamışlardır.

Akut viral hepatitin semptom ve bulguları nonspesifik olmasına rağmen laboratuvar bulguları karakteristiktir. Viral hepatitlerdeki en önemli özellik transaminaz değerlerinde meydana gelen dramatik yüksekliklerdir (42, 43). Viral hepatitlerde inflamatuvar yanıt plazma membranına yönelik olduğundan ALT düzeyi AST düzeyinden daha yüksek seyreder (7). Olgularımızın hastaneye başvuru esnasındaki ortalama ALT değeri 1951.96 ± 1435.91 , ortalama AST değeri ise 1433.38 ± 1181.77 olarak bulunmuş olup ALT değerleri daha yüksek seyrediyordu. Hepatit A'lı ve hepatit B'li olguların AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Akut viral hepatitlerde bilirubin seviyeleri de değişiklik göstermektedir. T. bil sıklıkla $10-20\text{mg/dl}$ 'ye kadar ulaşabilir. Genel olarak meydana gelen hepatosellüler hasara bağlı olarak direkt ve indirekt bilirubin sıklıkla birlikte yükselir (3, 41). Olguların ortalama T. bil değeri 9.13 ± 5.42 olarak bulundu, hepatit A'lı ve hepatit B'li olguların T. bil değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hepatit B'li olgularda bilirubin değerleri daha yüksek olarak bulunmuştu ($p=0.034$).

Sonuç olarak olguların büyük bir kısmında bulaş için herhangi bir risk faktörünün bulunmaması, aşılama ile önlenabilir olması hepatit A ve B'ye karşı aşılanmanın önemini ortaya koymuştur. Zorunlu olmadıkça kan transfüzyonundan kaçınılması, cerrahi ve diş tedavisinde kullanılan aletlerin dezenfekte edilmesi ve bunların denetiminin yapılması gereklidir. Ülkemizde akut viral hepatit prevelansının doğru olarak belirlenebilmesi için iyi anamnez bilgisi, epidemiyolojik araştırma ve özgül serolojik testler ile etkenin tanımlanması gerekmektedir.

8. ÖZET

1990-2004 yılları arasında kliniğimizde akut viral hepatit tanısı ile yatan 561 olgu etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amacı ile geriye dönük olarak değerlendirildi. Olgular 7-77 yaş arasında olup yaş ortalaması 26.76 ± 14.51 idi. Olguların 297'si erkek, 264'ü kadın olup 270'i (%48.2) HAV, 233'ü (%41.5) HBV, 18'i (%3.2) HCV, 3'ü (%0.5) HDV, 1'i (%0.2) HEV, 4'ü (%0.7) HAV+HBV koinfeksiyonu, 3'ü (%0.5) diğer (2'si HSV tip 2 ve 1'i EBV) ve 29 tanesi (%5.2) etiyolojisi saptanamayan grupta yer aldı. Hepatit A olgularının en sık sonbahar ve kış aylarında ve daha çok öğrencilerde görüldüğü saptandı. Olguların 377 tanesinde (%67.2) bulaşma yolu saptanamadı. En sık görülen yakınmalar halsizlik (%73.8), sarılık (%67), bulantı (%66.1) ve idrar renginde koyulaşma (%56.9) idi. En sık görülen bulgular ise ikter (%85), hepatomegali (%44) ve splenomegali (%8.2) idi. Ortalama AST değeri 1433.38 (106-7963), ortalama ALT değeri 1951.96 (218-15596), total bilirübin ortalama değeri ise 9.13 (1.3-35) idi.

9. SUMMARY

EVALUATION OF CASES WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS HOSPITALIZED BETWEEN 1990-2004 IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES, MERAM FACULTY OF MEDICINE, SELCUK UNIVERSITY

Five hundred sixty one cases hospitalized in our clinic between 1990-2004 were evaluated respect to etiological, epidemiological, clinical and laboratory features retrospectively. The age of cases was between 7-77 (mean: 26.76 ± 14.51). 297 of them were male and 264 were female. 270 of them (48.2%) were HAV infection, 233 (41.5%) HBV, 18 (3.2%) HCV, 3 (0.5%) HDV, 1 (0.2%) HEV, 4 (0.7%) HAV and HBV coinfection, 3 (0.5%) others (2 HSV type 2 and 1 EBV), and etiology could not be determined in 29 (5.2%) of the cases. Hepatitis A cases were seen frequently in autumn and winter and seen more in students. In 377 (67.2%) of the cases any route of transmission could not be determined. The most frequent symptoms were weakness (73.8%), jaundice (67%), nausea (66.1%) and dark urine (56.9%). The most frequent signs were jaundice (85%), hepatomegaly (44%) and splenomegaly (8.2%). Mean AST level was 1433.38 (106-7963), ALT was 1951.96 (218-15596) and total bilirubin was 9.13 (1.3-35).

10. KAYNAKLAR

- 1-Carey WD, Patel G. Viral hepatitis in the 1990s, part I: Current principles of management. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 317-25.
- 2-Kar P, Gangwal P, Budhiraja B, et al. Analysis of serological evidence of different hepatitis viruses in acute viral hepatitis in prisoners in relation to risk factors. *Indian J Med Res* 2000; 112: 128-32.
- 3-Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1279-97.
- 4-Halasz R, Weiland O, Sallberg M. GB virus C / Hepatitis G virus. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 572-80.
- 5-Simmonds P, Davidson F, Lycet C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352: 191-5.
- 6-Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54
- 7-Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 820-35.
- 8-Menon KVN. Non-A to E Hepatitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 529-34.
- 9-Yousfi MM, Douglas DD, Rakela J. Other hepatitis viruses In: Zakım D, Thomas D, editors. *Hepatology a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:1063-72.
- 10-Nakai K, Win KM, Oo SS, Arakawa Y, Abe K. Molecular characteristic-based epidemiology of hepatitis B, C and E viruses and GB virus C/ Hepatitis G virus in Myanmar. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1536-9.
- 11- Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
- 12-Poovorawan Y, Chatchatee P, Chongsrisawat V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 155-66.
- 13-Weiland O, Berg JV, Flehmig B, Lindh G, Lundbergh P. Acute viral hepatitis, types A, B and non-A, non-B: A prospective study of the epidemiological, laboratory and prognostic aspects in 280 consecutive cases. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 247-55.
- 14-Abe K, Hayakawa E, Sminov AV, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C, D and E viruses among children in Moscow, Russia. *J Clin Virol* 2004; 30: 57-61.

- 15-Villar LM, De Paula VS, Gaspar AM. Seasonal variation of hepatitis A virus infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 289-92.
- 16-Akbulut A. HAV enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 58-84.
- 17-Aydın K. Hepatit E, tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 257-64.
- 18-Chadha MS, Walimbe AM, Chobe LP, Arankalle VA. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India during 1978-81 and 1994-97. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 11-5.
- 19-Kaff RS. Hepatitis A and E. In: Zakım D, Thomas D, editors. *Hepatology a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 939-58.
- 20-Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1958-70.
- 21-Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 343-8.
- 22-Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10: 61-9.
- 23-Kalaajieh WK, Dennaoui MS, Chbani-Rima A. Epidemiology of acute hepatitis B infection in Lebanon. *Med Mal Infect* 2002; 32: 382-6.
- 24-Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:121-8.
- 25-Lindh M, Horal P, Norkrans K. Acute hepatitis B in Western Sweden-genotypes and transmission routes. *Infection* 2000; 28: 161-3.
- 26-Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 86-120.
- 27-Greenfield C, Karayiannis P, Wankya BM, et al. Aetiology of acute sporadic hepatitis in adults in Kenya. *J Med Virol* 1984;14: 357-62.
- 28-Reshenitkov OV, Khryanin AA, Teinina TR, Krivenchuk NA, Zimino IY. Hepatitis B and C seroprevalance in Novosibirsk, Western Siberia. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 463.
- 29-Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and D. In: Zakım D, Thomas D, editors. *Hepatology a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 959-1016.
- 30-Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis

- C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 200-6.
- 31-Yenen OŞ. Hepatit C Virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1377-1400.
- 32-Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma (HCV). In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 199-221.
- 33-Kondili LA, Chionne P, Costantino A, et al. Infection rate and spontaneous seroconversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection. *Gut* 2002; 50: 693-6.
- 34-Marcellin P. Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease. *Hepatology* 1999;31; 9-16.
- 35-Naj MW. Viral hepatitis: How to manage type C and D infections. *Geriatrics* 1997;52: 28-30.
- 36-Eroğlu C. Hepatit D epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:247-9.
- 37-Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-70.
- 38-Leblebicioğlu H. Hepatit D enfeksiyonu: Tanı. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 243-6.
- 39-Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85.
- 40-Kurt H. Hepatit B virus enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 129-34.
- 41-Çakaloğlu Y. Akut hepatit. Ökten A, editor. *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 369-86.
- 42-Bounlu K, Insisiengmay S, Vanthannouvong K, et al. Acute jaundice in Vientina, Lao People's Democratic Republic. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 717-21.
- 43-Frank BB. Clinical evaluation of jaundice: A guideline of the Patient Care Committee of the American Gastroenterological Association. *JAMA* 1989; 262: 3031-4.
- 44-Tabak F. Akut hepatitler. Göksoy E, Şentürk H, editors. *Hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları*. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 28. İstanbul: Kaya basım, 2002: 43-54.

- 45-Wisnom C, Siegel MA. Advances in the diagnosis and management of human viral hepatitis. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 431-47.
- 46-Canoruç F. Viral hepatitler. Telater H, editor. *Gastroenteroloji*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1993: 682-705.
- 47-Anonymous. Acute viral hepatitis, Japan. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 190-2.
- 48-Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1920-40.
- 49-Wan Steenbergen JE, Tjon G, van den Hoek A, Koek A, Coutinho RA, Bruisten SM. Two years prospective collection of molecular and epidemiological data shows limited spread of hepatitis A virus outside risk groups in Amsterdam, 2000-2002. *J Infect Dis* 2004; 189: 471-82.
- 50-Aygen B. Hepatit A virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1340-50
- 51-Dolar ME. Hepatit A virus enfeksiyonu. In: Dolar ME, editor. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. İstanbul: Nobel-Güneş Kitabevi, 2002: 176-86.
- 52-Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnus LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in central America reflected in the genetic variability of the small gene. *J Infect Dis* 1997; 176: 851-8.
- 53-Chermello L, Pontisso P, Schiavon E, Thiers V, Tagariella G, Alberti A. Hepatitis B core antigen in serum during acute hepatitis B. *J Med Virol* 1988; 24: 361-7.
- 54-Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptionel function of the hepatitis B virus x protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 1999; 15: 373-9.
- 55-Bryan JP, Reyes L, Hakre S, et al. Epidemiology of acute hepatitis in the Stann Creek District of Belize, Central America. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 318-24.
- 56-Ahmed A, Keefe EB. Cost-effective evaluation of acute viral hepatitis. *West J Med* 2000; 172: 29-32.
- 57-Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th ed. London: The Blackwellscience, 1997: 265-302.
- 58-Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1736-61.

- 59-Hoofnagle JH, Heller T. Hepatitis C. In: Zakım D, Thomas D, editors. Hepatology a textbook of liver disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 1017-1061.
- 60-Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 186-98.
- 61-Davis GL, Lau JYN. Hepatitis C. In: Haubrich WS, Shoffner F, Berk JE, editors. Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 2082-114.
- 62-Şentürk H. Klinik Bulgular ve Tanı (HCV). In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 222-5.
- 63-Morin T, Pariente A. Acute hepatitis C: A retrospective study of 62 patients. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 994-1000.
- 64-Bilgiç A, Özacar T. Hepatit D virusu In: Wllke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1370-7.
- 65-Günaydın M. Hepatit delta virusu: Viroloji. In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 238-42.
- 66-Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 211-29.
- 67-Koff RS. Diagnosis of viral hepatitis. In: Surawics C, Owen RL, editors. Gastrointestinal and hepatic infections. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 297-311.
- 68-Aygen B. Hepatit D virusu mikrobiyolojisi, patogeneze, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. In: Usluer G, editor. A dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Modern Tıp Seminerleri: 22. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 36-42.
- 69-Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Clinical and serological outcome of acute delta infection. J Hepatol 1987; 5: 59-64.
- 70-Kurtsak E. Diagnosis of hepatitis D virus infection. In: Kurtsak E, editor. Viral Hepatitis Current Status and Issues. Wien: Springer-Verlag, 1993: 160-71.
- 71-Farci P, Gerin JL, Aragona M, et al. Diagnostic and prognostic significance of the IgM antibody to the hepatitis delta virus. JAMA 1986; 255: 1443-6.
- 72-Rizzetto M, Bonino F, Verme G. Hepatitis D. In: Haubrich WS, Schoffner F, Berk JE, editors. Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 2115-23.
- 73-Ertürk M. Viroloji (HEV). In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit 2003, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 254-6.

- 74-Aygen B. Hepatit E virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1401-5.
- 75-Ramalingaswami V, Purcell RH. Waterborne non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988;12:71-3.
- 76-Ding X, Gu H, Zhong ZH, et al. Molecular epidemiology of hepatitis viruses and genotypic distribution of hepatitis B and C viruses in Harbin, China. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 19-22.
- 77-Köksal İ. Klinik bulgular, tanı, tedavi, korunma (HEV). In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: ViralHepatit Savaşım Derneği, 2003: 265-8.
- 78-Taşova Y, Saltoğlu N, İnal AS ve ark. Akut viral hepatitli 66 olgunun değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 83.
- 79-Mert A, Dumankar A, Tabak F. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 80.
- 80-Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 4-6 Kasım 1998, S: 197.
- 81-Toti M, Almi P, Galgani P, et al. Epidemiologico-clinical considerations on a case file of acute hepatitis observed 1980-1983. *Boll Ist Siorer Milan* 1985; 64: 463-7.
- 82-Akbulut A, Kılıç SS, Selek S, Akbulut HH. The prevalence of hepatitis A in the Elazığ region. *Türk J Med Sci* 1996; 26: 375-8
- 83-Öztürk M, Emiroğlu HH, Katı L ve ark. Asemptomatik hepatit A enfeksiyonunun çocukluk çağındaki seroepidemiolojik prevalansı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı. Antalya: 1996, S: 170
- 84-Bitirgen M, Arıbaş ET, Çopur E. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlenen akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *S.Ü. Tıp Fak Derg* 1995;11: 5-10.
- 85-Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10: 15-7.
- 86-Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S, editors. *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2001: 10-55.

- 87-Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, Chen TJ, Lin DY. The etiology of acute viral hepatitis in an endemic area of hepatitis A and B. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1401-6.
- 88- Yamazhan T, Arda B, Tunçel M ve ark. Akut hepatitli olgularımızın değerlendirilmesi: retrospektif bir inceleme. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 294-7.
- 89-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.
- 90-Kuruüzüm Z, Özgenç O, Havuk A, Arı A. Akut viral hepatit olgularının hepatit tiplerinin dört yıllık değişimi. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 4-6 Kasım 1998, S: 121.
- 91-Geyik MF, Demirel M, Ayaz C, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S. Akut viral hepatitlerin klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirilmesi. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı: Ankara: 4-6 Kasım 1998, S: 123.
- 92-Göktaş P, Özsoy G, Dağ Z, Ertem SA, Özyürek S, Karagül E, Akut viral hepatitli olgularda etyolojik dağılım. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 79.
- 93-Kurultay N, Ural S, Alicoşkun N, Türker M, Kaptan F, Gülfidan G. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi'nde 1993-1996 yılları arasında intaniye kliniğine yatırılan 230 akut viral hepatit olgusunun tiplendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 81.
- 94-Çolpan A, Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Eren S. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 20-4.
- 95-Teo CG. The virology and serology of hepatitis: an overview. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992; 2: 109-14.
- 96-Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Taşyaran MA. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 379-82.

11. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında, desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Mehmet Bitirgen'e, eğitimimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Emel Türk Arıbaş'a ve Prof Dr. Onur Ural'a ayrıca tezin oluşum aşamasında emeği geçen Dr. İbrahim Koruk'a ve Dr. Bahar Keleş'e teşekkür ederim.

