

**T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK BAKTERİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**VİRAL HEPATİTLERDE İMMÜNOGLOBULİNLER  
VE  
DERİDEKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şükran KÖSE /**

**ESKİŞEHİR - 1991**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
4. BULGULAR .....	40
5. TARTIŞMA .....	63
6. SONUÇLAR .....	71
7. ÖZET .....	73
8. KAYNAKLAR .....	75

## 1. GİRİŞ

Akut viral hepatit, dünyanın her yerinde yaygın olarak görülen bir infeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde sık görülen infeksiyon hastalıklarının başında gelmekte ve her yıl görülen akut viral hepatit olgu sayısının yaklaşık 150 bin olduğu sanılmaktadır (1).

Akut viral hepatitlerin başlıca etkenleri hepatitis A (HAV) ve hepatitis B (HBV) viruslarıdır (2,3). Akut viral hepatit anikterik, asemptomatik, fulminant ve semptomatik gibi değişik klinik şekillerde görülebilir. Akut HAV infeksiyonu tanısı alan hastalarda kronikleşme ve taşıyıcılık sözkonusu değildir (2,3,4,5). Akut HBV infeksiyonu tanısı alan hastaların %85-90'ı iyileşir, %10-15'i kronikleşir. Kronikleşen olguların %70'inde sağlıklı taşıyıcılık görülebilirken, %30'unda kronik aktif hepatit, siroz ve hepatoma gelişebilmektedir (6,7,8). Bu nedenle özellikle B hepatitinin toplum sağlığı yönünden önemi büyük olup, sosyo-ekonomik koşulları iyi ülkelerde bile kontrolü güçtür (1).

Türkiye'de erişkin sağlam populasyonun %6'sının kronik HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (1).

Akut viral hepatit olgularının tanısında özellikle çoğu merkezde radio- immüno- assay (RIA) ve enzyme- linked- immünosorbend- assay (ELISA) yöntemleri kullanılmaktadır (9).

Son yıllarda immünolojik gelişmelere paralel olarak akut viral hepatitin patogenezi ile ilgili bazı immünolojik değişiklikler saptanmıştır. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum immünglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE), komplemanın C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> fraksiyon düzeylerinde ve hücrel immün yanıtta değişiklikler olduğu bildirilmektedir (10,11,12,13).

Serum hastalığı, poliarteritis, artralji, vaskülit ve glomerulonefrit gibi ekstrahepatik bulgulardan immünolojik mekanizmalar ve özellikle immün kompleks oluşumu sorumlu tutulmaktadır (4,13,14, 15,16,17).

Bu çalışmayı, akut viral hepatit ön tanısıyla yatırılan hastalarda hepatitis A ve hepatitis B'nin serolojik işaretlerini belirlemek ve bu sonuçlara göre hepatit A ve B infeksiyonu tanısı alan hastalardaki serum immünglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE) ve komplemanın C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> fraksiyonlarının düzeylerini saptamak ve ekstrahepatik bulgulardan biri olan vaskülitin varlığını araştırmak amacıyla planladık.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. GİRİŞ

Viral hepatit, karaciğerin nekroz ve inflamasyonu ile karakterize sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır (2).

Çeşitli virusların akut viral hepatite (AVH) neden olduğu bilinmektedir. Primer viral hepatit etkenleri Hepatit A virusu (HAV), Hepatit B virusu (HBV), non A, non B virusları (NANB) ve Delta Hepatit virusudur (HDV) (2,18,19,20).

Son yıllarda bu konuda yapılan yoğun araştırmalarla virusların yapıları aydınlatılmış, çeşitli antijenik ve immünolojik özellikleri açıklığa kavuşmuştur. Ayrıca her hepatit etkenine özgül serolojik göstergeler de belirlenmiştir.

### 2.2. TARİHÇE

Tıp tarihi incelendiğinde hepatitlerin asırlar önce tanımlanmış olduğu, eski Yunan ve Romalılar'a ait belgelerde sarılık olgularına değinildiği görülmektedir. Özellikle 17. yüzyılın başında ve sonunda Almanya'da sık olarak salgınlar meydana gelmiş ve o tarihlerde Almanya'da bulunan İngiliz

askerleri ile çoğunluğu çocuklar olmak üzere pek çok kişinin ölümüne neden olmuştur.

Lürman 1885 yılında Bremen'de liman işçileri arasında görülen sarılık epidemisinin, çiçek aşısı uygulamasını takiben ortaya çıktığını bildirmiştir (21).

Stages ve Ruge 1920 ve 1927'de sifilizli hastalarda tedavi amacıyla yapılan enjeksiyonlardan sonra görülen sarılık olguları ve epidemilerinin, bir infeksiyon etkeni tarafından karaciğerin harabiyete uğraması sonucunda oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (22). Yine Fox ve ark.nın (1942) Brezilya'da sarı humma aşısı uygulanmış siviller arasında sarılık olgularının görüldüğünü bildirmesinden sonra, 1944 yılında Mc. Collum ve Bawer yaptıkları çalışmalarla bu infeksiyonların iyi sterilize edilmemiş enjektörlerle bulaştığını ortaya çıkarmışlardır (23).

1965 yılında, New York'ta Blumberg adlı araştırmacı lipoproteinler konusunda yaptığı bir çalışmada hemofili hastalarının serumunda, bir Avustralya yerlisinin kanındaki yabancı bir antijen ile presipitasyon bantları veren antikörlerin varlığını gözlemiş ve Avustralya antijeni adını vermiştir. 1970 yılında Dane isimli bir araştırmacı ise daha sonraları kendi ismini alan ve tam olarak HBV'nu temsil eden kompleks bir partikül tanımlamıştır (21,24,25).

1971'de Almeida ve ark.'nın HB<sub>e</sub> A<sub>g</sub> ve Anti-HB<sub>e</sub> antijen-antikör sistemini belirlemelerinden sonra 1972'de Magnius ve Espmark tarafından HB<sub>e</sub> antijeni ve Anti-HB<sub>e</sub> olmak üzere üçüncü bir antijen-antikör sistemi tanımlanmıştır (26).

Günümüzde Hepatit D virusu (HDV) veya Delta virusu olarak isimlendirilen hepatit etkenine ait ilk bulgular, 1977 yılında İtalya'da Rizzetto ve ark. tarafından

bildirilmiştir. 1980'li yılların başında da bu yeni hepatit etkenine Hepatit D virusu veya Delta virusu adı verilmiştir (27).

NANB hepatit infeksiyonlarına ilk kez 1955 yılında Hindistan'da rastlanmıştır. O günden bu yana etkenin yapısı en çok incelenen konulardan birisidir. Yapılan çalışmalarla non A, non B (NANB) hepatitine yol açan bir kaç virus olduğu anlaşılmıştır. (28)

### 2.3. HEPATİT VİRUSLARININ ÖZELLİKLERİ

#### 2.3.1 HEPATİTİS A VİRUSU (HAV)

Hepatit A virusunun (HAV) çeşitli özelliklerine ait ilk bulgular 1973 yılında Feinstone ve ark.'nın infeksiyonun kişilerin akut döneminde alınan dışkı örneklerinde immün elektron mikroskopi ile virus partiküllerini göstermeleriyle ortaya çıkmıştır. 27-29nm çapında sferik, ikozahedral simetri gösteren zarfsız bir RNA virusudur. Picornaviridae ailesinde yer alan ve enterovirus 72 olarak tiplendirilmiş bir virustur (4,5,29).

Hepatit A virusunun kor kısmında  $2.5 \times 10^6$  dalton ağırlığında, 8100 nükleotid uzunluğunda doğrusal tek sarmal RNA molekülü bulunur. İkozahedral yapıda dizilmiş kapsid, 32 kapsomerden oluşmuştur. Kapsidi oluşturan yapı birimi, 4 polipeptidten oluşmuştur. Bu polipeptidler,  $VP_1$ ,  $VP_2$ ,  $VP_3$  ve  $VP_4$  nükleokapsid Hepatitis A antijeni adını alır (4,5).

HAV'nun tek bir serotipi vardır. HBV ile aralarında çapraz reaksiyon sözkonusu değildir. HAV'a karşı konakta IgM ve IgG sınıfı antikörler oluşur. IgM akut infeksiyon tanısında yardımcıdır. Yaşam boyu kalıcı olan IgG ise etkene karşı bağışıklığı gösteren antikördür (9,18).

### Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Duyarlılığı

Lipid içermez. Bu nedenle %20 etere, aside ve ısıya (60°C'ye en az 1 saat) dirençlidir. Virus infektivitesini -20°C'de yıllarca korur. Virus, otoklavda 121°C'de 20 dakika, 100°C'de 1 dakikada, 1/4000 formalin ile 37°C'de 3 günde, klor ile (10-15 ppm) 30 dakikada, sodyumhipokloritle 15 dakikada inaktive olur (3,4).

### HAV'un İzolasyonu

HAV için deneysel çalışmalar şempanze, çeşitli marmoset ve baykuşlarda yapılmaktadır. Sitopatik etkinin oluşmadığı hücre kültürlerinde 2 hafta veya daha fazla sürede ortamda viral antijenleri saptamak mümkün olabilmektedir (3,4).

### 2.3.2. HEPATİTİS B VİRUSU

Hepatitis B virusu (HBV), Hepadnaviridae ailesinde yer alan kompleks yapıda 42nm çapında bir DNA virusudur. HBV'nun yapısında 3 farklı partikül vardır (7,18).

1-Küresel (sferik) Partikül: 22nm çapındadır.

2-Flamantöz (tübüler) Partikül: 22nm çapında ve uzunluğu ise 20-200nm arasında değişir. 1000nm'ye kadar çıkabilir.

3-Büyük Küresel Partikül: 42nm çapında olup Dane partikülü adı verilir. Bu tam Hepatitis B viriyonudur.

Bu üç partikülün sayısı serumdan seruma farklılık gösterir. Dane partiküllerinin sayısı her zaman diğerlerine oranla daha azdır. Genel olarak 22nm'lik partiküllerin sayısı  $10^{14}$ /ml, Dane partiküllerinin sayısı ise  $10^9$ /ml kadardır. Dane partiküllerinin sayısı özellikle kronik hepatit olgularında diğer partiküllerin sayısına yaklaşır (30,31).



Dane partiküllerinin dış kısmında 7nm kalınlığında lipid, karbonhidrat ve protein içeren kılıf tabakası bulunur. Glikoproteinler lipid tabakası içine girmiş olarak bulunur. Dane partiküllerinin iç kısmını ise 28nm çapındaki kor bölgesi oluşturur. Viryona noniyonik deterjan uygulanırsa HB<sub>s</sub> Ag'den oluşan dış tabaka uzaklaştırılır, kor partikülü serbest kalır. Kor partikülü içinde virus DNA'sı, DNA polimeraz, HB<sub>e</sub> Ag ve örtülü bir şekilde HB<sub>e</sub> Ag bulunur (8,18).

İmmünfluoresans teknikleri kullanarak çeşitli anti-jenlerin hepatositlerdeki yerleşim yerleri belirlenmiştir. HB<sub>s</sub> Ag stoplazmada, HB<sub>e</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag nukleus içinde yer alır. Replikasyonun fazla olduğu durumlarda HB<sub>e</sub> Ag stoplazmada da bulunabilir. Her iki antijen hepatosit membranının içinde de yer alırlar. HB<sub>s</sub> Ag'nin pankreas hücrelerinde ve bazı lenfositlerde bulunduğu, virus DNA'sının ise hepatositler, pankreas hücreleri, derideki bazı hücreler, spermatozoidler ve lenfositlerde görüldüğü bildirilmiştir (8,18).

HBV genomu oldukça küçüktür. 3200 nükleotitden oluşmuştur. Genom kısmen çift sarmal sirküler bir DNA molekülüdür. Tek sarmal bölgeler farklı partiküllerde genom uzunluğunun %10-60'ını oluşturur. Tüm partiküllerde sabit uzunlukta 3200 nükleotid içeren uzun zincir (L) ve uzunluğu 1700-2800 nükleotid arasında değişen kısa zincir (S) bulunur. HBV'un tüm genom bilgisi DNA'nın uzun zinciri üzerindedir. Genom üzerinde 4 adet "genom olabilecek DNA bölgesi" (protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi) tanımlanmıştır. Bunlar S, C, P ve X genleridir. HBV-DNA'sında bu 4 gen arka arkaya dizilmemişlerdir. HBV genleri birbirleriyle içiçe bulunurlar. Aynı nükleotidler, farklı bölgelerden okunmanın başlaması ile farklı proteinlerin

şifrelenmesinde rol oynarlar. Belirlenen bu genler sırasıyla kılıf proteinini, kapsit proteinini, X proteinini ve DNA polimerazı kodlarlar (7,8).

HBV kompleks bir antijenik yapıya sahiptir. HBV'na ait başlıca antijen ve antikolar şunlardır:

HB<sub>s</sub> Ag: Kompleks yapıda bir antijendir. Protein, karbonhidrat ve lipidlerden yapılmıştır. Küresel ve flamentöz partiküller bu antijenin polimerleridir. Tüm HB<sub>s</sub> Ag moleküllerinde gruba özgül, ortak bir "a" determinantı belirlenmiştir (7,8). Bu ortak "a" determinantı ile d/y ve w/r subdeterminantlarının değişik kombinasyonları sonucu oluşmuş 8 HB<sub>s</sub> Ag subtipi saptanmıştır. Bunlar ayw<sub>1</sub>, ayw<sub>2</sub>, ayw<sub>3</sub>, ayw<sub>4</sub>, ayr, adw<sub>2</sub>, adw<sub>4</sub> ve adr'dir. Q, x, f, p, c, n ve g gibi değişik minör antijenik subdeterminantları da bildirilmiştir. Bu alt tiplerinin önemi infeksiyonun epidemiyolojik işaretleri olmasındandır. İnfeksiyon kaynağını saptamada yardımcı olurlar. İnfeksiyona karşı korunmayı "a" determinantına karşı oluşan özgül anti-a antikoru sağlar (2,18,31).

HB<sub>s</sub> Ag akut olgularda ilk ortaya çıkan antijendir. HB<sub>s</sub> Ag, çok duyarlı testlerle temastan sonra en erken 1-2 hafta, en geç 12 hafta içinde saptanabilir. Hapatozitlerin sitoplazmasında sentez edilir. HB<sub>s</sub> Ag varlığı, HBV'nun bulunduğunu gösterirse de bazı sağlıklı taşıyıcılarda infeksiyöz partiküller bulunmasa da HB<sub>s</sub> Ag(+) olabilir. %10-15 olguda HB<sub>s</sub> Ag saptanamaz. Akut viral hepatit olgularında 2-6 ay içinde kaybolur. Ender olarak bazı olgularda HB<sub>s</sub> Ag ve Anti-HB<sub>s</sub> birlikte pozitif bulunmaktadır (2,32,33).

HBe Ag: HBV'nun kor kısmında yer alır. Serumda serbest HB<sub>e</sub> Ag yoktur. Bu antijen hepatositlerin nükleusunda ve HBV partiküllerinin korunda yer alır. İmmün elektron mikroskopi ve indirekt immünfloresan yöntemi ile hepatosit nükleusunda gösterilebilir (8,33).

HBe Ag: 16000 dalton ağırlığında bir polipeptittir ve P 22 geninin parçalanma ürünüdür. HBV'nun kor kısmında yer alan internal bir antijendir. Deterjan ya da proteolitik enzimlerle kor partiküllerinin muamele edilmesinden sonra HB<sub>e</sub> Ag ortaya çıkar. Presipitasyon yöntemi ile e<sub>1</sub>, e<sub>2</sub>, ve e<sub>3</sub> olmak üzere üç farklı tipi bulunmuştur. HB<sub>e</sub> Ag varlığı viral partiküllerin, DNA polimerazın ve HBV-DNA'sının serumda bulunduğu dönemi gösterir. Bu nedenle infektivitenin belirleyicisi olarak değerlendirilir. HB<sub>e</sub> Ag serumda kaybolmadan önce HB<sub>e</sub> Ag negatifleşir. On haftanın üzerinde pozitif kalma persistan infeksiyona gidişi gösterir.

Yukarıda belirtilen HB<sub>s</sub> Ag, HB<sub>e</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag'ne karşı konakta özgül antikor yanıtı oluşur. Bu antikorlar şunlardır:

Anti-HBs: HB<sub>s</sub> Ag kaybolduktan bir süre sonra serumda Anti-HB<sub>s</sub> belirir. Bağışıklığın göstergesi sayılan bu antikor uzun süre kalıcıdır. Nadiren hem Anti-HB<sub>s</sub> hem de HB<sub>s</sub> Ag serumda birlikte pozitif olarak saptanmaktadır. HB<sub>s</sub> Ag'nin kaybolmasından Anti-HB<sub>s</sub>'nin saptanabilir düzeye ulaşmasına kadar geçen süreye pencere dönemi denilmektedir. Bu dönemde akut infeksiyonu gösterebilecek serolojik işaretler Anti-HB<sub>e</sub> IgM, HBV-DNA, DNA polimerazdır (5,7,8,34).

Anti-HBc: İnfeksiyonun seyrinde en erken saptanan antikordur. Anti-HB<sub>c</sub> IgM pozitifliği akut infeksiyonun,

Anti-HB<sub>e</sub> total antikorlar ise akut, kronik ya da geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Anti-HB<sub>e</sub> IgG yaşam boyu pozitif kalır ve infeksiyonun geçirildiğini gösterir.

Anti-HB<sub>e</sub>: HB<sub>e</sub> Ag kaybolduktan sonra, HB<sub>s</sub> Ag negatifleşmeden ve anti-HB<sub>s</sub> ortaya çıkmadan oluşan antikordur. Anti-HB<sub>e</sub> 1ay-1yıl pozitif kalabilir (5,7,8).

### Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Duyarlılığı

HBV'nun stabilitesi ile HB<sub>s</sub> Ag'nin stabilitesi arasında farklar vardır. Her ikisi de -20°C'de 15 yıl infektif olarak kalır. Antijenite etere, asite ve ısıya dayanıklıdır. Virus 37°C/1saat, 100°C/1dakikada harap olur. HB<sub>s</sub> Ag pH: 2.4'e 6 saat dirençlidir. Aynı koşullarda HBV infektivitesi kaybolur. Na-hipoklorit 3 dakikada antijeniteyi ve infektiviteyi bozar. Ultraviyole ışınları HBV'na etkisizdir. HBV ile kontamine olmuş cisimlere 10 dakika kaynatma, otoklav, kuru ısı, etilen oksit, %2'lik gluteraldehit veya sodyum-hipoklorit gibi sterilizasyon yöntemlerinden birisinin uygulanması gerekir (5,7,8).

### HBV'nun İzolasyonu

Bazı yayınlarda HBV'nun bazı hücre kültürlerinde üretildiği bildirilmişse de şimdiye değin verimli ve sürekli bir hücre doku kültür sistemi bildirilmemiştir. Hayvan deneyleri sadece şempanzelerde marmoset türü canlılarda yapılmaktadır (7,8).

### 2.3.3. NON A, NON B HEPATİTİ VİRUSLARI

Bu gün için NANB hepatitine paranteral yoldan bulaşabilen iki farklı virusla fekal-oral yoldan bulaşabilen bir virus olmak üzere farklı fizikokimyasal özelliklere

sahip toplam üç virusun neden olduğu bilinmektedir. Paranteral yolla bulaşan NANB<sub>1</sub>'e HCV adı verilmiştir. HCV 80nm'den küçük zarflı şimdilik Togavirus grubunda olduğu kabul edilen bir RNA virusudur. NANB<sub>2</sub>, Picornavirus grubunda 27nm büyüklüğünde zarflı olduğu düşünülen bir RNA virusu olup kan ürünleriyle bulaşır. NANB viruslarından fekal-oral yolla bulaşan Hepatitis E Virusu (HEV), 27-34nm çapında nükleik asit yapısı hakkında henüz kesin bilgi olmayan, Calicivirus, Picornavirus veya Norwalk gruplarından birisinde olabileceği varsayılan zarfsız bir virustur (30,35,36,37,38).

HCV<sub>1</sub>'e karşı oluşan antikorlar tesbit edilebilmektedir. Ancak geç dönemde oluştuğu için akut infeksiyonun tanısında değeri azdır.

#### Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Duyarlılığı

NANB<sub>1</sub> kloroform, %0.1'lik formalin, UV ve  $\beta$  propiolaktone duyarlıdır. 100°C'de 1 saatte, 60°C'de 10 saatte inaktive olur. NANB<sub>2</sub> kloroforma dirençli HEV ise kloroforma duyarlıdır. UV, formalin, ısı ve  $\beta$ propiolaktunun HEV ve NANB<sub>2</sub> üzerine etkisi bilinmemektedir (35,37).

#### 2.3.4. DELTA HEPATİT VİRUSU

Replikasyon yönünden defektif olan 36nm çapında bir RNA virusudur. Replikasyonu için konakta HBS Ag varlığı gereklidir. Viral partikülün iç kısmında küçük bir RNA molekülü ve Delta antijeni yer almakta olup dış kısmında HB<sub>s</sub> Ag'ninden ibaret lipoprotein yapısında bir kılıf bulunur.

Virusa karşı konakta oluşan anti-HDV IgM ve IgG türü antikorların saptanması tanıda yardımcı olur (39,40).

#### 2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Akut viral hepatitler ülkemizde sık görülen infeksiyon hastalıklarıdır. Her yıl görülen akut viral hepatit olgu sayısının 150.000 olduğu sanılmaktadır (1).

HAV infeksiyonlarına tüm dünyada yaygın olarak rastlanmaktadır; ancak asemptomatik ve anikterik olguların fazla sayıda olması, ayrıca birçok ülkede bildirim yetersizliği gerçek insidansın belirlenmesini güçleştirmektedir. ABD'de her yıl 20.000 A tipi viral hepatit olgusu bildirilmektedir. Ancak belirtilen bu sayıların 3-4 misli kadar da subklinik seyreden ve kayıtlara geçmemiş olguların olduğu hesaplanmıştır. Özellikle sonbahar ve kış aylarında epidemiler yapmaktadır (2,3).

Gelişmekte olan ülkelere HAV infeksiyonlarına özellikle çocukluk yaş grubunda subklinik biçimde rastlanmaktadır. Nitekim çocuklar arasında görülen anikterik olguların ikterik olgulara oranı 12/1'dir. Gelişmekte olan ülkelere, yeterli alt yapı hizmetlerinin sağlanmadığı, sağlık ve hijyen koşullarının uygun olmadığı bölgeler, su ve besinlerin dışkı ile kontaminasyonu sonucu, salgınlar ortaya çıkmaktadır. Ender de olsa transfüzyon sonrası oluşan HAV'nun infeksiyonu bildirilmiştir. Ayrıca İsveç'de yapılan bir çalışmada eşcinseller arasında patlak veren HAV salgınından, bu grupta yaygın olan oral ve anal ilişkinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. HAV'ın hastane infeksiyonu oluşturabildiği ve etkenin hemşirelerce yayıldığı bildirilmiştir. Perinatal ve transplental bulaştığını gösteren herhangi bir yayın yoktur. Şempanzelerde yapılan çalışmalarda respiratuvar sekresyonlarla nadir olarak geçtiği bildirilmiştir. Şempanzelerle yapılan deneysel çalışmalar sırasında direkt temas sonrası HAV olguları bildirilmiştir (41,42).

HAV infeksiyonu geçirmekte olanların dışkısı, sarılığın başlangıcından 2 ila 3 hafta öncesinden, 2 hafta sonrasına kadar infeksiyözdür. HAV'nın dışkı ile atılımı bazı olgularda 1 yıl kadar devam etmektedir. Bu hastaların kanı ise sarılık ortaya çıkmadan 2 hafta öncesinden ve sarılık ortaya çıktıktan 1 hafta sonrasına kadar infektiftir.

#### 2.4.1. HBV HEPATİTİ EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV infeksiyonları dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarından birisidir. Epidemik olmaktan çok sporadik olarak görülür. Rezervuarı insandır. İnfekte insanlar çoğu kez asemptomatik olarak virusu uzun yıllar kanlarında taşırlar. Virus tüm vücut sıvılarında bulunur. Virus parenteral , enteral ve seksüel yolla bulaşır. Hepatit B infeksiyonu IV ilaç ve uyuşturucu kullananlarda, homoseksüel ilişkide bulunanlarda, hemodializ hastaları, diş hekimleri, hekimler ve diğer sağlık personeline oldukça yaygındır (5,7,8).

Hepatit B virusunun çok önemli bir geçiş yolu da doğum sırasında bebeklere vertikal geçiştir. Özellikle hiperendemik bölgelerde bu şekilde geçiş oranı %40-70 arasında değişmektedir.

ABD'de her yıl yaklaşık 200.000 HBV infeksiyonu tespit edilmekte, 10.000'den fazla kişi HBV infeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. 250 kişi fulminant hepatit tanısı ile ölmektedir. Yapılan araştırmalarda bütün dünyada 300 milyon HBV taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bunun büyük bir kısmı alt yapısı tamamlanmamış, kişisel hijyen ve sanitasyonun yetersiz olduğu Asya ve Güney Doğu Asya'da bulunmaktadır. Türkiye'de erişkin sağlam popülasyonun %6

kadarının kronik HBs Ag taşıyıcısı olduğu dikkate alınır, ülkemizde yaklaşık 3.3 milyon insanın bu virusla infekte olduğu anlaşılır (1,2,8).

#### 2.4.2. NANB HEPATİTİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Gelişmiş ülkelerde posttransfüzyon hepatit olgularının %90'ından, böbrek transplantasyonu sonrası görülen AVH olgularının %25'inden, kronik viral hepatit olgularının %70'inden NANB hepatit etkenlerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, A ve B tipi hepatitin endemik olmadığı ülkelerde sporadik AVH olgularının %15-30'unu NANB hepatitleri oluşturmaktadır (30,35,37,38).

#### 2.4.3. DELTA HEPATİTİ EPİDEMİYOLOJİSİ

İnfeksiyon oldukça heterojen bir biçimde dağılım göstermektedir. Güney Avrupa ülkeleri, Orta Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde endemik olarak bulunur. Virus IV uyuşturucu kullanma alışkanlığı olan kişilerde daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

HDV'nun bulaşma yolları, HBV'ne benzer biçimde kan, kan ürünleri ve cinsel yol iledir. HBV'nun aksine anneden çocuğa vertikal geçiş olasılığı azdır (7,8,30,37,39,40).

#### 2.5. PATOGENEZ

##### 2.5.1. HAV PATOGENEZİ

Doğal infeksiyonda virus alınımından sonra gelişen olaylar pek iyi anlaşılammıştır. Spesifik giriş yeri bilinmemekle birlikte polio gibi önce orofarinks ve tükürük bezlerinde çoğaldığı düşünülmektedir. İntestinal sistemden karaciğere nasıl geçtiği bilinmemektedir. Virus, infeksi-



yonun akut döneminde hepatosit sitoplazmasında bulunur. Hepatik zedelenme oluştuktan sonra iyileşme döneminde kaybolur. Viremi hepatik zedelenme başlamadan önce oluşur. Baykuşlarda parenteral inokülasyondan sonra 6 gün kadar kısa bir dönemde gösterilmiştir. Viremi, virusun dışkı ile atılımı ile paraleldir. HAV viremisi ve dışkı ile atılımı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma başlayınca minimale iner. Az miktarda infeksiyöz virus birkaç hafta sonraya kadar dışkı ile atılabilir. Vireminin ve dışkıyla virus atılımının kaybolması, virusa karşı sıvısal bağışıklığın kazanılması koreledir. Antijen, karın lenf bezlerinde, dalak ve böbrekte saptanabilir. Glomerül bazal membranında immün kompleks depolanması gösterilmiştir (3,4,16,43,44).

Hepatosellüler zedelenmeden sorumlu mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Virusa özgül sitotoksik T hücreleri NK hücrelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. AVH'nin erken döneminde interferon yapımı görülür. İnterferon infekte hepatositlere karşı NK hücrelerinin sitotoksik etkisini artırır. Gama interferon sitotoksik T lenfositleri tarafından yapılır ve infekte hepatositlerde HLA-I antijen ekspresyonunu stimüle edebilir. Virusun eliminasyonunda rol oynar.

#### 2.5.2. HBV PATOGENEZİ

HBV'nun hepatositlere nasıl girdiği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak son çalışmalara göre, polimerize insan serum albuminin HBV ile hepatositler arasında bağlayıcı bir molekül (reseptör) oluşturduğu düşünülmektedir (31). Bu şekilde hepatosite tutunan virus ya endositozla ya da hepatosit membranıyla viral kılıfın füzyonu sonucu içeri girmektedir. Serbest kalan DNA, hücre çekirdeğine girmekte, DNA polimerazın aktivitesiyle kısa zincirin eksik bölgesi tamamlanmaktadır. Sonuçta çift

sarmal-çember şeklinde DNA molekülü oluşmaktadır. Konak hücre, RNA polimeraz aktivitesiyle bu DNA'dan, mRNA'ların transkripsiyonunu gerçekleştirir. Oluşan ve "pregenom" denilen bu mRNA'lardan, viral proteinlerin (HB<sub>s</sub> Ag, HB<sub>e</sub> Ag ve DNA-polimeraz) translasyonu yapılır. Pregenom, kor partikülü içine yerleşerek DNA replikasyonunu başlatır. Konak hücre sitoplazmasında devam eden replikasyon boyunca (+)RNA'dan DNA polimerazın revers transkriptaz etkisi ile (-)DNA iplikçığı oluşur. Önce "RNA-DNA" hibrid molekülü oluşur. Sonra (-)DNA iplikçığıne göre (+)DNA iplikçığı oluşur. Geride kalan RNA molekülü sindirilerek yok edilir. Kılıf proteinleri kor'u çevreler, DNA polimerazın aktivitesi durur ve bu nedenle ikinci DNA zincirinin kopya edilmesi tamamlanmış olur. Oluşan kısmen çift sarmallı viral partikül, konak hücrenin dışına çıkar (8,30).

HBV infeksiyonlarının fizyopatolojisi incelendiğinde, infeksiyon hastalığının, virusun sitopatik etkisi sonucu ortaya çıkmadığını gösteren çeşitli bulgular vardır. Örneğin hiçbir klinik, biyokimyasal bulgunun olmadığı, hepatositlerinde hiçbir histolojik bulgunun gözlenmediği kişilerde virusun çeşitli komponentlerinin yanı sıra infeksiyöz viryonların da sentezlendiği görülmektedir. Sağlıklı taşıyıcıların hepatositlerinde HBV'nun çeşitli antijenleri gösterilebilir ve kanları infeksiyözür. Fulminant hepatit immün sistemi normal olan kişilerde de görülebilmektedir. İmmün yetmezliği olanlarda kronikleşme eğilimi fazladır. Viral hepatitlerde klinik belirtiler ve histopatolojik değişikliklerin nedeni virusun sitopatik etkisinden çok virusla infekte hepatositlerin immünolojik mekanizmalarla eliminasyonuna bağlıdır. İnfekte hepatositlerin lizisinde hücresel immün yanıtın rol aldığı ve hepatositlerin yüzeyindeki nükleokapsit proteinlerine karşı yönlenmiş sitotoksik T hücrelerinin bu olayda ana rolü üstlendiği

artık (günümüzde) açıktır (16,30).

Bunun sonucu olarak konağın virustan kurtulmak için oluşturacağı bağışık yanıtın gücü ve miktarına bağlı olarak, karaciğerde farklı oranlarda harabiyet meydana gelir.

Hücreyel yanıtı interferonlar düzenler. Akut HBV infeksiyonunun erken tanısında  $\alpha$ -interferon saptanabilir. Bu interferon antiviral bir etki yaparak HBV'nun karaciğerde hızla yayılmasını önler. Ayrıca  $\alpha$ -interferon HLA-I proteinlerinin tanınmalarını artırarak infekte hepatositlerin sitotoksik T ve NK hücreleri tarafından tanınmasını kolaylaştırmaktadır (45).

Sitotoksik T hücre yanıtı HB<sub>e</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag'lerine karşı gelişen antikolar tarafından da düzenlenebilir. Bunu ilk kez Naumov ve ark. tanımlamıştır. Şempanzelere monoklonal anti-HB<sub>e</sub> veya anti-HB<sub>e</sub> antikoları verildiğinde bunlarda HBV infeksiyonlarının uzadığı ve bunun da olasılıkla HB<sub>e</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag'ne karşı hücreyel yanıtın düzenlenmesi ve infekte hücrelerin yıkımlarının önlenmesiyle olduğunu göstermektedir. Akut infeksiyonun erken döneminde yüksek titrede Anti-HB<sub>e</sub> IgM ve anti-HB<sub>e</sub> IgG bulunması önemli olan hedefin HB<sub>e</sub> Ag değil HB<sub>e</sub> Ag epitoplari olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgi sitotoksik T lenfositlerinin asıl olarak lineer determinantları tanınması ile uygunluk göstermektedir ki bu tip determinantlar HB<sub>e</sub> Ag üzerinde bulunmaktadır. HBc Ag gibi benzer yapıdaki uygun determinantlar sıklıkla sıvısal immün yanıtı olmakla birlikte helper veya sitotoksik T lenfositleri tarafından da tanınırlar (5,16).

Akut HBV infeksiyonlarının erken döneminde pre-S epitoplariına karşı antikor gelişir ve bunların koruyucu bağışıklıkta önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Anti-pre-S

antikorları virionların hepatosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanmalarını önlemektedir. Sonuçta hepatositte hepatosite bulaşma engellenmiş olur. Bu antikorlar kronik hepatit olgularında ortaya çıkmaz. Bu bulgular anti-pre-S antikorlarının dolaşımdaki virusu bloke ederek etki gösterdiğini kanıtlar. Virusun eliminasyonunda hücre sel bağışıklık rol oynar. Sonuçta sitotoksik etki infekte hepatositin tamamen yıkımına yol açar (7,8,45).

Viral hepatitlerin immünopatogenezine ilişkin çalışmaların yanısıra klasik klinik tablolara ek olarak çeşitli ekstrahepatik tablolar dikkati çekmiştir. HBV'na bağlı ekstrahepatik bulgular immün kompleksler aracılığıyla olmaktadır. Konakta immün kompleks oluşumu genellikle faydalı fizyolojik bir olaydır. Mononükleer fagositik sistem (MFS-RES) tarafından heterolog antijenin temizlenmesi sağlanır. İmmün kompleks hastalıkları tip III aşırı duyarlılık şeklinde doku hasarı yaparlar. Kompleksler ya antijenden ya da antikordan zengindir. Antijenden zengin kompleksler küçüktür ve komplemanı yetersiz bağlar. Bu nedenle dolaşımdan yavaş yavaş temizlenir. Serum hastalığına benzer tablo ve immün kompleks glomerulonefritlerinde olduğu gibi. Antikordan zengin kompleksler ise büyük kompleksler olup komplemanı yeteri derecede bağlarlar. Vaskülitler en güzel örneğidir (7,14,15, 17,19, 21,46, 47,48, 49,50). Ekstrahepatik bulguların başlıcaları:

1- Serum hastalığına benzer tablo: Dolaşımda antijen fazlalığından oluşan immün kompleksleri uzaklaştırmada MFS yetersiz kaldığında oluşur. Çözünabilir kompleksler kanda birikir. Serum hastalığı ateş, artralji, deri döküntüleri, özellikle ürtiker ve ödem ile karakterizedir. Son yıllarda sadece ürtikerin öncülük ettiği AVH tablolarına da rastlanmaktadır (4,7,14).

2- Poliartrit- Artralji: Romatoid artrite benzer bir tablo oluşur. Artrit sıçrayıcı olmayıp, küçük eklemleri tutar ve simetriktir. Özellikle el ve ayak eklemleri tutulur. Romatoid faktör negatiftir (7,11,51, 52,53, 54,55,56).

3- Vaskülit ve Kriyoglobulinemi: Poliarteritis nodoza'ya benzeyen tablolar tarif edilmiştir. Bazı hastalarda aşırı duyarlılık anjiiti'ne benzer bir tablo görülmüştür. Sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi tutulabilir (14,21, 57,58, 59,60, 61,62).

Deri biyopsilerinin ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde genellikle akut lökositoklastik tip vaskülit görülmüştür. Dermiste belirgin ödem, damar duvarı ve çevresinde nötrofilik ve lenfositik infiltrasyon, fibrin ve fibrinoid nekroz, konjesyon, fokal hemoraji tesbit edilmiştir. Elektron mikroskopik çalışmalarla immün kompleks birikimi gösterilmiştir (63,64).

4- Glomerülonefrit: HBV infeksiyonlarında membrano-proliferatif glomerülonefritler bildirilmiştir (7,65,66).

Bu tipik klinik tablolar dışında polinöropatiler, Gianotti-Crosti hastalığı ve papüler akrodermatit gibi nadir immün kompleks hastalıkları da bildirilmiştir.

Kompleman düzeyleri  $C_3$ ,  $C_4$  özellikle preikterik dönemde serum hastalığına benzer belirtileri olanlarda düşer, iyileşme döneminde normal veya yüksektirler. İmmüoglobulin düzeyleri; HBV infeksiyonunun klinik gidişi süresince IgM düşer, IgG ise yükselir. Anti düz kas antikoru nadir olarak zayıf pozitif bulunur (2,10).

## 2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut viral hepatitlerin kliniği dört evrede incelenir. Bunlar kuluçka, prodrom, sarılık ve iyileşme dönemleridir (1,2,30).

Kuluçka dönemi, HAV'da 30 gün (1-45), HBV'de 70 gün (30-180), HCV'de 50 gün (15-150) ve HEV'de 40 gün (15-60)'dür. Delta hepatitin kuluçka dönemi hakkında kesin bir bilgi yoktur (2,5,30).

A ve B tipi viral hepatitler, her ne kadar birçok yönden birbirlerine benzerlerse de, başlangıç ve klinik seyir bakımından ikisi arasında bazı farklar vardır. A tipi viral hepatitlerin büyük bir çoğunluğu inaparant infeksiyon şeklindedir. Hastada hiçbir semptom oluşturmadan geçer. Hastalık; halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlarla başlar. 37.5-38.5°C'lik bir ateş bulunabilir. Olguların büyük bir kısmında sağ hipokondriyumda dolgunluk hissi ve ağrı hissedilir. Seyrek olmakla beraber, serum hastalığı şeklinde, makülo-papüler döküntülerle seyreden olgulara da rastlanmıştır. Ondört gün kadar süren bu döneme prodrom dönemi denir. Prodrom döneminin sonuna doğru idrar koyulaşmaya başlar ve çay rengini alır. Bu arada hastaların skleraları ve cildi sararmaya başlar. Hastalığın ikterik dönemi başlar. Sarılık döneminde genellikle yakınmalar azalır veya kaybolur. Halsizlik devam eder. Fizik incelemede skleralar, deri ve dil altı mukozası sarıdır. Bazan deride makülo-papüler döküntüler vardır. Genellikle solunum ve dolaşım sistemlerinde patolojik bir bulguya rastlanmaz. Karın incelemesinde hepatomegali saptanır. Karaciğer yumuşak ve duyarlıdır. Sağ hipokondriyum palpasyonla ağrılıdır. Olguların %10-20'sinde splenomegali de olabilir (5,30,69).

B tipi viral hepatitte hastalığın başlangıcı daha sinsi ve sessizdir. %5-10 olguda immün kompleks birikimine bağlı olarak hastalığın uyduğu tabloya ait değişik semptomlar görülür. Serum hastalığı gibi seyredenlerde, deride ürtiker, eklemelerde ağrı, şişlik, kızarıklık ve sıcaklık saptanır. Artralji artritiden daha fazladır. Artrit, poliartiküler, gezici tarzda ve küçük eklemleri tutar. %40 olguda kaşıntı görülür. Bazen serozalarda sıvı birikebilir ve bunun sonucu olarak plörezi bulguları da görülebilir. Miyokardit, pankreatit, plörit, plevral effüzyon ve aplastik anemi gibi klinik tablolar nadir olarak bildirilmiştir (7,14,56, 69,70).

AVH'lerin kolestatik, anikterik ve fulminant hepatit gibi atipik şekilleri bulunmaktadır. AVH'nin seyrinde genellikle 3 hafta süren intrahepatik kolestaz görülebilir. Fulminant hepatit, hepatit seyrinde hepatik yetmezlik veya ensefalopati belirtilerinin ortaya çıkması olarak tanımlanır. Hastalığın erken ve geç döneminde ortaya çıkabilir. Daha çok yaşlılarda ve yetersiz beslenenlerde görülür (2,30).

Fulminant hepatitte hasta ajitedir, huzursuzdur, durumu ağırlaştıkça uyku hali ortaya çıkar. Flaping tremor, konvülsiyon, mental bozukluk ve koma gelişebilir. Hastanın nefesi kötü kokar (Foetor hepaticus). Seyrek olarak spider angioma ve palmar eritem de görülebilir. Karaciğer küçülür, mukozal kanamalar başlar. Bazı olgularda sarılık tam oluşmadan çok hızlı olarak meningoensefalit veya konfüzyonla başlayabilir. Hastaların yarısı semptomlar başladıktan sonra 10 gün içinde, 3/4'ü ise 3 hafta içinde ölür (2).

## 2.7. LABORATUVAR BULGULARI

Akut viral hepatitin klinik belirti ve bulgularının yalnız kendine özgü olmamasına karşın laboratuvar bulguları oldukça karakteristiktir.

Preikterik dönemde lökosit sayısı sıklıkla normal sınırlar içindedir, fakat hafif lökopeni de görülebilir. Lökosit formülünde göreceli lenfositoz vardır. Akut dönem sırasında %2-10 arasında değişebilen atipik lenfositoz olağandır. Eritrosit sedimentasyon hızı normal veya hafif artabilir (2).

AVH'te aspartat aminotransferaz (AST-SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT-SGPT) dramatik bir yükseliş gösterir. Her ikisi de birlikte yükselir, bu yükseliş sıklıkla sarılık görüldüğü dönemde normalin 8 katı bir değere yükselebilir. Karaciğer harabiyetinin özgül bir göstergesi olmasından ötürü ALT'nin yükselişi çok önemlidir. ALT düzeyi sıklıkla AST kadar veya ondan daha yüksektir. ALT'de kısa zaman süresinde (3-19 gün) görülen hızlı düşüş HAV infeksiyonu lehine bir bulgudur. HBV infeksiyonunda daha yavaş bir düşüş görülür. Anikterik hepatitin laboratuvar tanısı çoğu kez yalnızca transaminazların yükselişinin saptanmasına dayanır. Alkalen fosfataz ve laktik dehidrogenaz'ın hafif yükselişi AVH lehine bir bulgudur. Glikoz toleransı azalabilir, açlık kan şekeri düşük olabilir.

Kanda total bilirubin ikterik viral hepatitte değişik derecelerde yükseliş gösterir. Direkt ve indirekt bilirubin fraksiyonları birlikte artıp, oran çoğu kez 1/1'dir (2,71).

Protrombin zamanı genel olarak tipik viral hepatitte normal, fakat fulminant hepatitte uzamıştır. Akut hepatitte protrombin zamanında saptanan anormal değerler fulminant hepatite gidişin güvenilir bir göstergesidir. Fulminant



hepatitde daima yüksektir.

AVH'de genellikle serum albumin ve globulin değerleri normaldir. Hastalığın seyrinde serum albümin düzeyinde hafif bir düşüş, globulinlerde ise hafif bir yükseliş saptanabilir. HAV'da ALT yükselmesinden 3-4 gün sonra total IgM de belirgin bir artma saptanmıştır. HBV'de ise normal veya hafif artmış IgM değeri vardır (71).

AVH'de preikterik dönemde idrarda ürobilinojen artar, kolestatik dönemde azalır. Sarılık döneminde idrarda bilirubin vardır.

Karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörlerinin (V,VII ve X gibi)ölçümleri daha duyarlı olabilir. Fakat teknik olarak güç ve pahalı olduğu için kullanılmaz.

Akut viral hepatitte anti-DNA ve ANA sıklıkla hafif yükselir. Diğer otoantikörler negatiftir veya değişmez. VDRL'nin yalancı pozitif olması nadir olarak görülür. Komplemen düzeyleri özellikle serum hastalığına benzer bulguları olanlarda prodrom döneminde düşüktür. İmmün globulin düzeyi normaldir. Ancak HAV infeksiyonlarında normalin iki katına çıkabilir (2,3).

Serumda yalnızca anti-HAV IgG pozitifliği bağışıklığı gösterir. İmmünite ömür boyu devam eder. Serum ve dışkıda spesifik IgA sınıfı antikörlerin aranmasında mümkündür. Ancak bu antikörler tanı amacıyla yaygın olarak kullanılmaz.

## 2.8. TANI

Serolojik göstergeler hastalığın tanısını koymamızı ve hastanın bağışıklık durumunu göstermemizi sağlar.

### 2.8.1. HEPATİT A İNFEKSİYONU

İnfeksiyonun inkübasyon ve preikterik döneminde virus partikülleri dışkıda immün elektron mikroskopi ile gösterilebilir. Serumda anti-HAV IgM tipinde antikor varlığı akut infeksiyonu gösterir ve sarılık çıkmadan önce yükselmeye başlar, anti-HAV IgG tipi antikorların çıkmasından bir kaç hafta sonra dolaşımdan kaybolur (4,5,33).

Serumda yalnızca anti-HAV Ig total pozitifliği bağışıklığı gösterir. İmmünite yaşam boyu devam eder. Serum ve dışkıda spesifik IgA sınıfı antikorların aranması mümkündür. Ancak bu antikorlar tanı amacıyla yaygın olarak kullanılmaz. (4,5,33)

### 2.8.2. HEPATİT B İNFEKSİYONU

HBV infeksiyonunda serumda ilk gösterilen viral işaretler HB<sub>s</sub> Ag, HB<sub>e</sub> Ag, DNA polimeraz ve HBV DNA'sıdır. HBV-DNA, DNA-polimeraz ve HB<sub>e</sub> Ag virus replikasyonunun en iyi göstergesidir. HB<sub>e</sub> Ag serumda bulunmaz, karaciğer dokusunda çeşitli yöntemlerle gösterilebilir (8).

B tipi AVH'de antikor yanıtı karışıktır. İlk oluşan antikor anti-HB<sub>e</sub>'dir. Hastalığın başlangıcında oluşmaya başlar, sarılık döneminde daima vardır. Anti-HB<sub>e</sub> Ig total kalıcı bir antikordur ve yaşam boyu devam eder. Geçirilmiş HBV infeksiyonunun en iyi göstergesidir. Anti-HB<sub>e</sub> IgM ise 3-12 ay devam eder, sonra kaybolur. Anti-HB<sub>e</sub> ikinci oluşan antikordur. HB<sub>e</sub> Ag kaybolduktan sonra belirir, birkaç ay veya yılda kaybolur. Anti-HB<sub>s</sub> iyileşme döneminde ve HB<sub>s</sub> Ag

kaybolduktan sonra ortaya çıkar. HB<sub>s</sub> Ag'nin kayboluşu ve anti-HB<sub>s</sub>'nin çıkışı arasında pencere dönemi vardır. Bu dönem tanıda önemlidir (33).

%5-15 olguda anti-HB<sub>s</sub> oluşmaz. HB<sub>s</sub> Ag kaybolur ve normal iyileşme sözkonusudur. HBV infeksiyonlarında tüm antijen ve antikörlerin negatif olduğu ve sadece HBV-DNA'sı ile tanı konulan nadir olgular vardır. Moleküler hibridizasyon teknikleri kullanarak HBV-DNA'sının aranması mümkündür. Kronik taşıyıcıların belirlenmesinde önem taşır. Bulaşıcılığın göstergesidir. DNA aranması ile anti-HB<sub>e</sub> pozitif olguların da infeksiyöz olabilecekleri gösterilmiştir.

HBV serolojisindeki son gelişmelerden birisi Pre-S geni ürünleri ile ilgilidir. Yapılan çalışmalar Pre-S<sub>2</sub> antijeninin varlığının HB<sub>e</sub> Ag'nine oranla replikasyonu daha iyi gösterdiğini kanıtlamıştır. HB<sub>e</sub> Ag ile birlikte beliren Pre-S<sub>2</sub> antijeni, kronikleşme olmayacak ise HB<sub>e</sub> Ag'den önce kaybolur. İnterferon tedavisi uygulananlarda Pre-S<sub>2</sub> antijeninin kayboluşu, tedavinin başarı ölçüsü olarak ele alınmaktadır. Pre-S<sub>1</sub> antijeni ise, virus tamamen yok olmadan önce serumdan kaybolmaktadır, tanıdaki değeri tartışmalıdır. Anti-pre-S antikörleri ise iyileşmenin görüldüğü hastalarda, henüz HB<sub>e</sub> Ag pozitif iken belirgindir. Anti-pre-S antikörlerinin gösterilmesi kronikleşmenin olmayacağını bir işareti sayılır (43).

HB<sub>x</sub> geni anti-HB<sub>c</sub> ile veya serumda bağımsız olarak bulunur. HB<sub>x</sub> geni + cor Ag, HB<sub>x</sub> geni + viral DNA serumda

eş zamanlıdır. HB<sub>e</sub> geni viral replikasyonu gösterir. Tüm işaretler negatif olmasına rağmen Anti-HB<sub>e</sub> pozitif olabilir (30,33).

### 2.8.3. DELTA HEPATİTİ İNFEKSİYONU

Delta hepatitin tanısı genellikle güçtür. Tanıda anti-HDV-IgM, anti-HDV, HDV-RNA ve HDV Ag bakılır. HB<sub>e</sub> Ag pozitif, hepatiti bulunan hastaların serumlarında anti-HDV'nin tesbit edilmesi ile tanı konur. Pozitif bulunduğu hastalığın gidişine göre diğer serolojik göstergelerden yararlanılır. Anti-HDV sıklıkla hastalığın geç döneminde ortaya çıkar ve kısa sürelidir. Bu nedenle serum örnekleri akut dönemde ve iyileşme döneminde alınmalıdır. Anti-HDV-IgM'de de geçici pozitiflik vardır. HDV Ag, serum ve karaciğer dokusunda geçici olarak gösterilebilir. Serumda anti-HB<sub>e</sub>-IgM varlığı koinfeksiyonun ayırt edilmesini sağlar. Fakat anti-HB<sub>e</sub>-IgM akut infeksiyon geçtikten sonra 2 yıl kadar pozitif kalabilir. Kronik karaciğer hastalıklarında da pozitiflikler bildirilmiştir. Kronik delta infeksiyonunda anti-HDV titreleri gittikçe yükselir. Tanı immünofloresan veya immünoperoksidaz teknikleri ile karaciğer dokusunda HDV Ag'nin gösterilmesi ile kesinleşir. Son yeni ölçüm yöntemi ise, HDV-RNA'sının moleküler hibritleştirilmesi yöntemi ile delta virus genomu doğrudan serumda ölçülmektedir. Bu hepatit D virusu çoğalmasını izlemede en iyi yol olarak görülmektedir (7,8,37,39,40,73).

### 2.8.4. NON A, NON B HEPATİT İNFEKSİYONU

NANB hepatiti tanısı, daha çok diğer etkenlerin ekarte

edilmesi ile konulmaktadır. NANB için özgül serolojik testler üzerine yoğun çalışmalar vardır (28,35,38).

Anti-HCV antikoru immünoassay teknikleriyle viral genomun cDNA'sından elde edilen protein kullanılarak saptanmaktadır. Genel olarak HCV infeksiyonlarında spesifik antikoru ortalama 15. haftadan sonra (4-32 hafta) saptanabildiği gösterilmiştir. Antikoru bu özelliği akut dönemde NANB hepatitinde tanı için antikor tayininin güvenilirliğini ortadan kaldırmaktadır. Fakat anti-HCV tayini kronik olgularda çok güvenilir bir testtir. Negatif sonuçlar HCV ile olan ancak henüz antikoru sentezlenmediği döneme ait olabilir. Bu nedenle tanı için olgular 6-9 ay incelenmelidir. Hibridizasyon teknikleri ile virusa özgül HCV RNA'sının saptanabileceği bildirilmiştir. Tanıda özellikle kronik olgularda histopatolojik incelemenin de önemi vardır (2,37,74).

Akut viral hepatitlerin tanısında karaciğer biyopsisi rutin olarak gerekli değildir. Ancak iki durumda yapılmaktadır (2).

1- Tanıda kuşku, klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak tartışmalı, kesin tanı konulamamışsa.

2- Tedavi planlanıyorsa.

## 2.9. PROGNOZ

### 2.9.1 HEPATİT A VİRUS İNFEKSİYONU

HAV infeksiyonunda iyileşme genellikle tamdır ve ölüm

oranı %1'den azdır. İmmünite genellikle ömür boyu devam eder. Nadiren aplastik anemi, miyokardit, pankreatit komplikasyonları ortaya çıkabilir (19,67).

#### 2.9.2. HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYONU

HBV infeksiyonu %80-90 iyileşir, %1-1.5 fulminant gidiş gösterir ve %10-15 kronikleşmeye gider. Bunların %30'unda kronik aktif hepatit, siroz, hepatoma ve ölüm görülür. Kronikleşen olguların %70'i sağlıklı taşıyıcı olarak kalır (7,8,30).

#### 2.9.3. HEPATİT D VİRUS İNFEKSİYONU

HDV infeksiyonu karaciğerin önemli oranda harabiyetine ve fulminant hepatite yol açar. Süperinfeksiyon gelişen taşıyıcıların %80'inde kronik delta infeksiyonu meydana gelir, bunların da %70'inde kronik aktif hepatit, %20sinde siroz saptanırken, ancak küçük bölümünde persistan hepatit ortaya çıkar (7,8,37).

#### 2.9.4. NON A, NON B VİRUS İNFEKSİYONU

Non A non B infeksiyonunun parenteral bulaşan tipinde %40-60 oranında kronikleşme görülürken, parenteral bulaş gösterilmeyen olgularda kronikleşme oranı %10'un altındadır. Non A non B'de taşıyıcılık oranı %1-7 arasında olduğu sanılmaktadır. Fulminant hepatit gelişme olasılığı HBV infeksiyonuna göre düşüktür. HEV infeksiyonunda mortalite oranı özellikle gebelerde %10-20 gibi yüksek bir değerdir (35,38).

## 2.10. TEDAVİ

Akut viral hepatitlerde özgül bir tedavi uygulanmaz. Genellikle normal seyirle giden akut viral hepatitli hastaların hastaneye yatırılması gerekli değildir. Ancak protrombin zamanı uzamış olanlar, hepatik yetmezlik belirtileri gösterenlerin hastaneye yatırılması önerilmektedir.

Hastaların sarılığı kayboluncaya ve transaminazları normale dönüncüye kadar yatak istirahati önerilir. Ancak bu mutlak bir yatak istirahati şeklinde olmayıp, banyo, tuvalet, yemek yemek gibi hafif aktivitelere izin verilir. Kontrollü çalışmalara göre semptomlar düzeldikten sonra normal günlük aktivite hatta ağır ekzersizler bile iyileşme süresini etkilememekte ve kronik karaciğer hastalığına gidişi artırmamaktadır (2,5).

Alkol, akut semptomatik dönemde yasaklanır. Hastalık iyileştikten 6-12 ay sonrasına kadar alkol kullanımının mutlak yasaklanmasının gereksiz olduğu düşünülmektedir. Ağrı, kusma, uykusuzluk yakınmaları için ilaç gereksinimi olabilir. Antiemetikler yararlı olabilir, fakat intrahepatik kolestazis yapması nedeniyle klorpromazinden kaçınılmalıdır. Sedatifler kullanılmamalıdır. Vitaminlerin, sıkça kullanılmasına rağmen, bir yararı gösterilememiştir. Prospektif çalışmalarda östrojenlerin viral hepatitin seyrini kötü etkilemediği gösterilmiştir (2).

Protrombin zamanı uzamış olanlara vitamin K 1-5mg IM verilmelidir. Ancak uzamış bir kolestazis yoksa vitamin K

verilmesinin protrombin zamanı üzerinde bir etkisi gösterilememiş veya az etkili bulunmuştur. Akut viral hepatitte hiç ilaç kullanmamak en akılcı yoldur (2).

Akut viral hepatitin özgül bir tedavisi yoktur. Kortikosteroidlerin hastalığın seyrini kısalttığı ya da iyileşmede yardımcı olduğu gösterilememiştir. Bazı çalışmalara göre kortikostereoid hastalık seyrinin uzamasına, daha fazla relapsa ve hatta kronikleşmeye neden olabilmektedir. Bu nedenle tipik akut viral hepatitte kortikosteroid kesinlikle kullanılmamalıdır (2). Bazı araştırmacılar fulminant hepatit tedavisinde kortikosteroidlerin verilebileceğini öneriyorlarsa da yapılan birçok çalışmada kortikosteroid verilen ve verilmeyen hastalar arasında bir farklılık olmadığı hatta verilenlerde yineleme oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (2).

Bir immünomodülatör olan Levamisole'ün (2.5-5mg/kg/gün tek dozda haftada 3 gün iki hafta süre ile) kullanımı ile akut viral kepatitlerin (HAV ve HBV) daha hızlı iyileşmesi yanında HB<sub>e</sub> antijeninde dolaşımdan daha çabuk kaybolduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (67).

Akut viral hepatitlerde antiviral tedavi uygulanımı konusu araştırma halindedir. İmmün yetmezliği olan akut viral hepatit olgularında da  $\alpha$ -interferon kullanılabilir (67,75,76).

Hastaneye yatırılan hastaların her gün semptomları ve fizik inceleme bulguları kayıt edilmeli, hepatik ensefalopati yönünden dikkatle izlenmelidir. ALT, AST,



alkalen fosfataz, bilirubin ve protrombin zamanı haftada bir ya da iki kez kontrol edilmelidir. Taburcu edildikten sonra ise değerler normale dönünceye kadar 1-2 ay aralıklarla izlenmelidir (2).

#### 2.10.1. FULMİNANT VİRAL HEPATİT TEDAVİSİ

Kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, agresif fiziksel ve cinsel davranışlar görüldüğünde hemen tedaviye başlanmalıdır. Yatak istirahati, günde en fazla 20-30gr protein içeren diyet, alçak basınçlı lavman, neomisin 4x1-1.5gr, laktüloz (her 2-6 saat sorbitol içinde 30-60cc) verilir. I.V. beslenmeye geçilir. İdrar sondası takılır. Koagülasyon defektleri taze donmuş plazma ile düzeltilir. Hasta gastrointestinal sistem kanaması yönünden izlenir, nazogastrik sonda takılır. Simetidin 4x300-500mg I.V. verilir. Proflaktik olarak antiasit başlanabilir. Destekleyici tedavi önemlidir. Temizlik ve diğer bakımları dikkatle yapılmalıdır. Kortikosteroid verilebilir. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid verilen hastalarla verilmeyenler arasında fark yoktur hatta verilenlerde yineleme daha fazladır. Exchange transfüzyon, charcoal hemoperfüzyon, anti-HB<sub>s</sub> antikoru ile tedavi gibi yöntemler uygulanmıştır. Bunların hiçbirisi yukarıda anlatılan geleneksel tedaviden üstün bulunmamıştır (2,3,5).

Bugün en umut verici yaklaşım karaciğer transplantasyonudur. ABD'de fulminant hepatit ya da subakut hepatik yetmezlik nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar transplant olgularının %7'sini oluşturmaktadır. Burada önemli olan tranplantasyon indikasyonunun erken dönemde konulmasıdır. 1-2 yıllık yaşam

süresi oranı %60-90 arasındadır (2).

Fulminant hepatik yetmezlikte karaciğer transplantasyonu yapılmasını engelleyen en önemli etken olguların kendiliğinden düzelme olasılığıdır. 3. ve 4. devre komaya giren olgularda yaşama şansı %30'dur. 10 yaşın altı ve 40 yaşın üstündeki hastalar ile non A, non B hepatiti ve protrombin zamanının 50 saniyenin üzerinde olması fatal sonucu artıran faktörlerdir. Hepatit B virusu nadir olarak transplantasyondan sonra yeni takılan karaciğeri infekte etmektedir (2).

Fulminant hepatitte 100mg/kg/gün oral L-Dopa kullanılması ile prognozun daha iyi olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır. L-Dopa'ya yanıt vermeyen akut fulminant hepatit olgularında Naloxone'un 0.1mg/kg/gün I.V. verilmesi önerilmektedir (67).

İnvitro bir DNA polimeraz inhibitörü olan Foscarnet kullanımının HBV'ye bağlı fulminant hepatit olgularında başarılı olduğu bildirilmiştir. Foscarnet 20mg/kg I.V. verildikten sonra 1mg/kg/saat koma düzelineye kadar perfüze edilir (67).

Fulminant hepatitte antiviral tedavi uygulanımı araştırma halindedir. Fulminant hepatitlerin  $\alpha$ -interferon tedavisi bir çalışmada başarılı, diğer bir çalışmada etkili görülmemiştir (2).

#### 2.10.2. KRONİK AKTİF HEPATİT TEDAVİSİ

Kronik aktif hepatit çeşitli şekillerde tedavi edilmektedir. Bunlar:

1- İmmünostimülasyon: Levamisol. Hücre membranında c-AMP oranını değiştirerek etki yapar. T lenfosit miktarını artırır. Serum aminotransferaz seviyesini normale döndürür. Viral replikasyonu inhibe eder (28).

2- Kortikosteroidler ve immünoşüpresyon: Kronik aktif hepatit sıklıkla kortikosteroid tedavisine yanıt veren ilerleyici bir hastalıktır. Tedaviye yanıt, karaciğer lezyonunun tipine ve etyolojisine bağlıdır. Histopatolojik olarak periportal piecemeal nekrozu olup köprüleşme nekrozu ve fibrozisi olmayan olgular kortikosteroide iyi yanıt verir. Siroza dönüşme olmaz. Köprüleşme nekrozu veya multilobüler nekrozu olan olguların kortikosteroid tedavisine rağmen siroza dönüşme insidansı yüksektir (2).

Otoimmün kronik aktif hepatitli olgular steroid tedavisine iyi yanıt verirler. HB<sub>s</sub> Ag (+) kronik aktif hepatitlerde ise kortikosteroidlerin HBV replikasyonunu artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle kortikosteroid verilecek hastanın seçimi güçtür. Tedavi tamamıyla olguya özgül olarak planlanmalıdır. Tedaviye karar verildiğinde genellikle başlangıç dozu prednizon ya da prednizolon olarak 30-50mg/gün bir hafta süre ile uygulanır. Daha sonra doz 10-20mg/gün'a düşürülerek karaciğer fonksiyonları normale dönünceye kadar devam edilir (2).

Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ya da yan etki görülenlerde prednizona azathioprin eklenir. İmmünoşüpressif tedaviyi genellikle 2yıl ya da daha uzun süre sürdürmek gerekebilir.

3- Antiviral tedavi: Adenin arabinozoid, asiklovir,

interferon ( $\alpha.\beta.\gamma$ ). Yakın zamanda kullanılabilecek olanlar ise interlekin2, timozin, ribavirin, HB<sub>s</sub> Ag peptidlerine spesifik monoklonal antikordur. Bugün için gerçekten umut verici olan tek tedavi yolu  $\alpha$ -interferondur ( $\alpha$ -IFN).  $\alpha$ -IFN'un kullanma endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır (75,77,78).

1- Virusun replikatif evrede olması ve HB<sub>s</sub> Ag'nin pozitif olması.

2- HB<sub>s</sub> Ag'nin negatif fakat transaminazlarının yüksek olması. İnterferonun viral replikasyonu önleyerek, HBV veya onun antijenlerine karşı hastanın immün yanıtını yükselterek etkili olduğu düşünülmektedir. HBV infeksiyonlarında spontan serokonversiyon %5'tir. İnterferon tedavisiyle serokonversiyon ortalama %30'dur. Bu serokonversiyona her zaman klinik ve biyokimyasal düzelme eşlik etmektedir.

$\alpha$ -IFN ile tedavi şansını yükseltmek için antiviral ajanlarla kombinasyon yoluna gidilmiştir.  $\alpha$ -IFN'un, adenin arabinozid ile kombinasyonunun sonuçları tek başına  $\alpha$ -IFN'dan daha başarılı bulunmuştur.  $\alpha$ -IFN ile asiklovir kombinasyonu da başarılı bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (78).

Sonuç olarak kronik aktif hepatitte yalnız başına veya diğer antiviral ajanlarla birlikte,  $\alpha$ -IFN toplum sağlığını önemli oranda tehdit eden bu hastalığın tedavisinde umut verici görünmektedir.

## 2.10. KORUNMA

AVH'lerde bulaşma yolları dikkate alınarak önlemler alınmalıdır.

### 2.11.1. HEPATİT A İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Hepatit A gibi yaygın bir infeksiyondan korunmada çevre koşullarının düzeltilmesi ve temizlik önemlidir. Temas sonrası ev halkına 0.01-0.02ml/kg immün serum globulin en geç iki hafta içinde yapılmalıdır. HAV infeksiyonuna karşı aktif bağışıklık sağlamak için; inaktif atenüe ve sentetik oligopeptid aşılarla ilgili çalışmalar vardır (3,4,19,44,79).

### 2.11.2. HEPATİT B İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Hepatit B infeksiyonlarında temas sonrası seronegatif kişilere, HB<sub>s</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag pozitif anneden doğan bebeklere pasif profilaksi ve aşı birlikte uygulanır. Pasif profilakside 0.06ml/kg hepatit B hiperimmün globulini mümkün olduğu kadar kısa sürede yapılmalıdır. Aktif profilaksi ise HB<sub>s</sub> Ag negatif, anti-HB<sub>s</sub>, anti-HB<sub>e</sub> negatif kişilere 0, 1, 6. aylarda ve 1 yıl sonra rapel şeklinde yapılır. Değişik aşı uygulama protokolları vardır. Aşının 5 yıllık koruyuculuk özelliği vardır. Aşı infeksiyonu önlemek ve portörlüğü azaltmak için yüksek risk gruplarına uygulanmaktadır (7,8,30,79).

### 2.11.3. DELTA İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Günümüzde HDV infeksiyonlarından korunmada en etkili yolun replikasyonu için varlığına gerek gösterdiği HBV'u infeksiyonlarından korunma olduğu kabul edilmektedir (7,8,19,37).

### 2.11.3. NON A, NON B İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Günümüzde parenteral yolla bulaşan non A, non B hepatitinden korunmada riskli kişilerin donör olarak kabul edilmemesi, ALT düzeyleri yüksek donörlerden kan alınmaması ve anti-HB<sub>e</sub> pozitif kanların alınmaması gibi öneriler vardır. Bazı çalışmalarda etkenle karşılaşmadan immün serum globulin verilmesi ile non A, non B hepatitin önlenebileceği anlaşılmıştır. Başka çalışmalarda da aksi iddia edilmektedir (35,37).

Fekal-oral yolla bulaşan non A, non B hepatitinde sosyo-ekonomik koşulların düzeltilmesi ve endemik bölgeye seyahat edenlere bu bölgelerden hazırlanan immün serum globulin ile korunmanın olabileceği bildirilmiştir. Bunun etkili olmadığına dair çalışmalar da vardır(19,35,37,38).

### 3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ağustos 1990 ve Şubat 1991 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde Akut Viral Hepatit ön tanısı ile yatırılan 35 hastada yapıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı görünen 3 hastane personeli, 6 tıp fakültesi öğrencisi ve kliniğimizde nonspesifik gastro-enterit tanısı ile yatan 4 hastadan oluşan toplam 13 kişi çalışmaya alındı.

Çalışmanın başlangıcında her iki grubun ayrıntılı bir öyküsü alındı ve fizik incelemesi yapıldı. Kontrol grubundan, HB<sub>s</sub> Ag, anti-HB<sub>s</sub> total, anti-HAV total immün globulin düzeyleri (IgG, IgM, IgA, IgE), komplemanın C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> komponentlerinin düzeyleri (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) ve anti-nükleer antikor (ANA) araştırıldı. Hasta grubunda ise serum transaminaz, alkalen fosfataz, bilirubin, total protein, albumin, immünoglobulin ve kompleman düzeyleri ile HAV ve HBV'nin viral işaretleri araştırıldı. Ayrıca rutin idrar incelemesi yapıldı. Hastaların klinikte yattığı sürece haftada iki kez transaminaz, alkalen fosfataz, bilirubin düzeylerine bakıldı. İmmünoglobulinler, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> düzeyleri, ANA ve viral işaretler 1 ay sonra tekrar kontrol edildi.

IgG, IgM, IgA ve C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> düzeyleri Behring Turbitimer

aleti ile Turbiquant sistemi ile çalışıldı ve fotometrik olarak ölçüldü. IgE düzeyi ise RIA yöntemi ile DPC firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı. Berthold LB 2102 ile otomatik olarak ölçüldü. ANA immüno-fluoresans antikor (IFA) yöntemiyle araştırıldı (FLUORASET Trademark 500102). HAV'u ve HBV'nun viral işaretlerinin araştırılmasında ELİSA yöntemi kullanıldı (Sorin Biomedica ; HB<sub>s</sub>Ag:P2864, anti-HB<sub>s</sub>:P2427, HB<sub>e</sub>-Ag:P2330, anti-HB<sub>e</sub> total:P2428, anti-HB<sub>e</sub> IgM:P2332, anti-HAV total:P5208, anti-HAV IgM:P2331).

Her hastaya Toshiba SAL-55 A" Real-Time Ultrasonograf ile 3.5m H2'lik lineer ve/veya sektör probe kullanılarak USG yapıldı. Karaciğer, dalak büyüklüğü, karaciğer ekojenitesi araştırıldı.

Hasta ve kontrol grubuna Punch deri biyopsisi yapıldı. Biyopsi öncesi tüm hastalara ve kontrol grubundaki gönüllülere yapılacak işlem hakkında bilgi verilerek protrombin zamanlarına bakıldı. Kontrol grubundaki gönüllüler ve döküntü olmayan hastalara tibia ön yüzünden, döküntü olan hastalarda ise döküntü olan bölgelerden gerekli deri antisepsisi sağlandıktan sonra %2'lik Prilocain HCL (citanest) 3cc intradermal verilerek lokal anestezi uygulandı. Lokal anesteziden 3 dakika sonra 4mm'lik Punch biyopsi aleti ile doku örneği alındı. Biyopsi yeri steril gazlı bezle kapatılarak, iyileşme süresince yara temizliğine dikkat edildi. Elde edilen doku örneği %10'luk formalinde tesbit edildi. Histopatolojik değerlendirme ise Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Doku örnekleri rutin takip işlemlerinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan 4-6µ kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi. Perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu, konjesyon, endotel



proliferasyonu, fokal hemoraji, nükleer kırıntı, fibrin ve fibrinoid nekroz bulunup bulunmadığı araştırıldı. Bu bulgular gözlenmediğinde negatif olarak değerlendirildi. Pozitif gözlemler ise minimal derecede olanlar (+), orta derecede olanlar (++) ve şiddetli derecede olanlar (+++) olarak değerlendirildi.

#### 4- BULGULAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol olmak üzere iki ana grup bulunmaktadır. Hasta grubu; çalışma süremiz içinde Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde akut viral hepatit ön tanısı ile yatırılan 35 hastadan oluşmaktadır. Hastaların 13'ü kadın (%37.2), 22'si erkektir (%62.8). Kadın hastaların yaşları 15 ile 65 arasında ( $\bar{x}$ =30.95), erkek hastaların ise 14 ile 64 arasında ( $\bar{x}$ =25.45) değişmektedir.

Kontrol grubu; sağlıklı görünen 3 hastane personeli, 6 tıp öğrencisi ve kliniğimizde nonspesifik gastro-enterit tanısıyla yatan 4 hastadan oluşan toplam 13 kişidir. Bunların 3'ü kadın, 10'u erkektir. Kadınların yaşları 32-45 arasında ( $\bar{x}$ =37.60), erkeklerin yaşları 22-44 arasında ( $\bar{x}$ =24.50) değişmektedir.

Bu gruplarda yer alan olguların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Grupların Yaş ve Cinsiyetlere göre Dağılımı

Yaş Grubu	Hepatit B			Hepatit A			Kontrol			Toplam		
	K	E	T	K	E	T	K	E	T	K	E	T
10-20	1	2	3	3	5	8	0	0	0	4	7	11
21-30	3	4	7	2	3	5	0	6	6	5	13	18
31-40	1	5	6	0	0	0	2	3	5	3	8	11
41-50	1	0	1	0	0	0	1	1	2	2	1	3
51-60	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	2
61-70	1	2	3	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Toplam	8	14	22	5	8	13	3	10	13	16	32	48

35 olgunun 13'ü (%37.4) HAV infeksiyonu, 22 (%62.6) olgu ise HBV infeksiyonu tanısı almıştır. HAV infeksiyonu tanısı alan 13 olgunun 5'i kadın 8'i erkektir. Yaşları 10 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama  $18.2 \pm 3.3$ 'tür (Tablo II-a).

HBV infeksiyonu tanısı alan 22 olgunun 8'i kadın 14'ü erkektir. Yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama  $32.7 \pm 14.1$ 'dir (Tablo II-b).

HAV infeksiyonu tanısı alan 13 olgunun 6'sı eklem ağrısı, 1'i döküntü öyküsü verirken, HBV infeksiyonu tanısı alan 22 olgunun 9'unda eklem ağrısı, 10'u döküntü öyküsü veriyordu.

Olguların fizik incelemesinde döküntüler genellikle ekstremitelerde purpurik ve maküler şekildedeydi. Basmakla solmuyordu. Tüm olguların sklera ve dil altı mukozası ikterik bulundu. HAV infeksiyonu tanılı 6, HBV infeksiyonu tanılı 10 olguda hepatomegali saptandı. Tüm olgularda diğer sistem

incelemeleri normal olarak değerlendirildi (Tablo II-a,II-b).

Tablo II-a: HAV İnfeksiyon Grubunda Öykü ve Fizik Bulgular

No	Yaş	Cins	ÖYKÜ		FİZİK İNCELEME		
			Eklem Ağrısı	Döküntü	Sarılık (Sklera ve Dil Altı)	Hepato-megali	Diğer Sistemler
1	18	E	+	-	+	+++	N
2	16	E	+	-	+	++	N
3	23	E	+	+	+	-	N
4	14	E	+	-	+	-	N
5	15	E	-	-	+	+++	N
6	26	K	+	-	+	+	N
7	21	E	+	-	+	+	N
8	19	K	-	-	+	++	N
9	20	K	-	-	+	+++	N
10	23	K	-	-	+	+	N
11	20	E	-	-	+	+	N
12	28	K	-	-	+	-	N
13	15	K	-	-	+	-	N

E:  $\bar{x} = 18.2$

SD = 3.3

K:  $\bar{x} = 21.9$

SD = 4.8

Not:

Hepatomegali;

-: Saptanamayan

+: 1cm

++: 2cm

+++ : 3cm

Tablo II-b: HBV infeksiyon Grubunda Öykü ve Fizik Bulgular

No	Yaş	Cins	ÖYKÜ		FİZİK İNCELEME		
			Eklem Ağrısı	Döküntü	Sarılık (Sklera ve Dil Altı)	Hepato-megali	Diğer Sistemler
1	26	E	-	-	+	-	N
2	23	E	-	-	+	-	N
3	30	E	+	-	+	+++	N
4	44	K	+	+	+	++	N
5	23	E	-	-	+	++	N
6	40	E	+	-	+	-	N
7	37	K	-	+	+	-	N
8	61	K	-	+	+	-	N
9	20	E	-	-	+	-	N
10	64	E	-	+	+	++	N
11	31	E	+	-	+	-	N
12	55	K	+	-	+	-	N
13	30	K	+	+	+	++	N
14	65	K	-	-	+	-	N
15	56	E	-	+	+	++	N
16	22	K	-	-	+	-	N
17	34	E	-	-	+	-	N
18	31	E	-	-	+	-	N
19	18	E	-	+	+	+	N
20	39	E	+	+	+	++	N
21	18	K	+	+	+	++	N
22	28	K	+	+	+	++	N

E:  $\bar{x} = 32.7$ 

SD = 14.1

K:  $\bar{x} = 40.0$ 

SD = 17.2

Hepatomegali;

-: Saptanamayan

+: 1cm

++: 2cm

+++ : 3cm

HAV infeksiyonuna ait biyokimyasal bulgular Tablo III-a'da, HBV infeksiyonuna ait olanlar ise Tablo III-b'de görülmektedir.

Tablo III-a: HAV İnfeksiyon Grubunda Biyokimyasal Bulgular

No	ALKALEN FOSFATAZ (13-52 Ü/ml)		AST (8-40 Ü/ml)		ALT (5-35 Ü/ml)		TOTAL BİLİRUBİN (0.2-1 mg/dl)		DİREKT BİLİRUBİN (0.1-0.4 mg/dl)		TOTAL PROTEİN (%6.8 gr)	TOTAL ALBUMİN (%3.5-5.6 gr)	İDRAR		
	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	BAŞ	BİL.	ÜRO.	MİK.
1	122	88	280	216	370	104	12.3	4.9	7.1	2.0	8.1	8.6	+	N	+++
2	60	25	170	50	370	24	9.0	1.0	5.7	0.4	5.1	3.8	++++	N	+++
3	73	66	38	32	130	68	1.5	0.6	0.7	0.3	8.1	5.3	++++	N	+++
4	102	74	55	24	210	276	4.7	2.6	0.6	1.5	7.8	5.6	+++	N	++
5	60	55	420	68	920	370	6.2	6.1	4.1	4.8	5.1	3.5	++++	N	++
6	83	35	216	14	340	12	3.9	0.6	3.0	0.2	8.1	5.6	++++	N	+++
7	82	68	150	48	92	76	8.8	1.2	4.9	0.6	6.1	4.4	++++	N	+
8	56	72	260	86	370	104	7.1	9.0	5.7	6.4	5.8	3.4	++	N	+++
9	62	115	180	55	92	310	8.8	2.8	4.3	1.2	7.9	5.3	+++	N	+
10	83		860		830		4.3		2.7		7.6	5.2	++	N	+
11	22		260		370	75	5.1		3.5		7.5	5.6	+++	N	++
12	68	77	32	42	62	54	5.7	3.7	2.7	2.3	8.0	5.6	++	N	++
13	111		60		130		1.8		0.6		7.9	5.3	+++	N	+++
$\bar{x}$	76	68	229	64	330	134	6.1	3.2	3.5	2.0	7.1	5.1			
SD	26	25	221	58	271	124	3.1	2.8	2.1	2.1	1.2	1.3			

Not: İdrar mikroskobisi: + 1-2 Lökosit  
 ++ 3-4 Lökosit  
 +++ 5-6 Lökosit

Tablo III-b: HBV infeksiyon Grubunda Biyokimyasal Bulgular

No	ALKALEN FOSFATAZ (13-52 Ü/ml) -		AST (8-40 Ü/ml)		ALT (5-35 Ü/ml)		TOTAL BİLİRUBİN (0.2-1 mg/dl)		DİREKT BİLİRUBİN (0.1-0.4 mg/dl)		TOTAL PROTEİN (%6.8 gr)	TOTAL ALBÜMİN (%3.5-5.6gr)	İDRAR		
	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BİL.	ÜRO.	MİK.
1	48	37	170	14	350	12	2.7	1.8	1.3	0.9	8.1	5.3	+	N	
2	67	96	260	260	570	370	1.5	1.2	0.9	0.7	8.1	5.4	+	N	
3	82	38	350	48	210	62	5.7	2.7	1.3	0.8	6.5	4.0	+++	N	
4	132	45	350	68	370	340	6.2	4.1	4.9	2.5	7.2	4.3	++++	N	+++
5	58	38	260	22	340	20	11.3	1.5	6.2	0.6	7.5	4.7	++	N	
6	86	54	80	95	60	130	0.6	0.6	0.3	0.3	7.5	4.4	-	N	
7	114	35	55	320	250	180	18.2	3.7	2.4	1.2	7.7	4.5	++++	N	
8	87	51	320	170	310	280	6.6	1.5	1.2	0.8	7.9	4.4	++	N	
9	50	32	170	14	210	40	1.2	0.8	0.7	0.6	7.2	4.3	-	N	
10	173	77	280	216	310	340	2.0	1.3	0.7	0.5	7.5	4.4	+	N	+
11	88	20	120	12	310	14	13.8	8.6	8.0	5.2	7.9	5.0	++	N	++
12	78	92	320	280	370	340	6.8	3.1	5.3	2.5	6.3	4.3	++	N	+++
13	49	49	150	150	370	340	4.3	3.2	2.5	1.5	7.9	4.9	+	N	+++
14	59	46	245	51	240	70	2.8	0.8	2.0	0.4	7.3	4.3	+	N	++
15	53		170		310		13.4		9.0		6.3	4.1	++	N	
16	122	61	280	250	370	390	11.3	2.7	7.5	2.2	6.7	4.1	+	N	++
17	70	67	216	24	340	210	3.9	0.8	2.2	0.4	6.5	4.1	+++	N	++
18	62	60	260	95	420	62	4.7	3.7	3.7	2.2	7.7	4.5	+++	N	
19	107	57	245	38	370	68	3.9	0.6	2.2	0.3	6.7	4.5	+++	N	
20	62	49	260	186	420	180	4.7	3.1	3.7	0.6	6.1	3.8		N	
21	67	45	183	34	225	184	17.7	6.2	11.0	4.5	6.8	3.6	+++	N	+++
22	92	66	133	165	108	112	13.8	7.5	10.1	4.5	7.3	3.4	+++	N	++
$\bar{x}$	82	53	222	120	310	178	7.1	2.8	3.9	1.5	7.2	4.3			
SD	31	19	84	101	110	133	5.4	2.2	3.3	1.5	0.6	0.4			

Kontrol grubundaki hematolojik bulgular Tablo IV-a'da, HAV infeksiyonu grubundakiler Tablo IV-b'de, HBV infeksiyonu grubundakiler ise Tablo IV-c'de görülmektedir. Hematolojik bulgular açısından gruplar birbirleriyle ve olgu grupları kendi içlerinde başvuru tarihi ve kontrole geldikleri birinci ayda istatistiksel olarak Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı'nda değerlendirilmiştir.

Tablo IV-a: Kontrol Grubunda Hematolojik Bulgular.

	IgG (%800- 1700mg)	IgA (%50- 370mg)	IgM (%85- 490mg)	IgE (%1- 180mg)	C3 (%50- 90mg)	C4 (%10- 40mg)	ANA
1	1460	229	203	15.4	74.8	25	-
2	1060	101	299	73.3	49.4	21.7	-
3	1470	162	248	159.2	69.3	16.1	-
4	1170	288	162	7.1	68.9	19.4	-
5	1400	485	146	462.2	76.6	26.4	-
6	1210	221	72.6	20.1	63.9	26.2	-
7	1600	274	163	175.8	137	35.1	-
8	1330	404	161	177.1	73.2	24.6	-
9	611	44.3	39.7	19.7	77.6	38.5	-
10	2510	346	353	199.6	208	52.2	-
11	1420	127	105	13.2	70.6	21.9	-
12	1980	418	95.5	11.8	88.1	28.9	-
13	1440	175	114	5.3	97.6	23.8	-



Tablo IV-b: HAV infeksiyon Grubunda Hematolojik Bulgular

P	IgG (%800-1700 mg)		IgA (%50-370 mg)		IgM (%85-490 mg)		IgE (%1-180 mg)		C3 (%50-90 mg)		C4 (%10-40 mg)		ANA
	NP	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	
1	1430	1620	160	119	65	85.5	169.8	129.2	73.5	43.8	30.7	30.6	-
2	1460		134		353		289.7		50.8		21.7		-
3	267	202	329	280	846	204.0	11.5	9.5	114.0	88.3	16.1	16.7	-
4	1900		193		386		211.0		99.4		18.2		-
5	2200	1230	167	104	500	90.3	12.4	8.7	68.7	66.7	33.4	23.2	-
6	1950		180		575		150.3		80.3		22.5		-
7	1310		215		978		11.9		57.2		11.2		-
8	1700	1230	715	159	892	233.0	12.7	9.4	71.9	68.6	15.6	26.9	-
9	2390		161		1250		238.0		61.4		21.5		-
10	1960		368		663		12.4		50.0		8		-
11	1610	1650	296	239	795	270.0	35.0	20.3	88.1	72.3	20.2	13.6	-
12	2070		177		677		34.8		119.0		23.3		+
13	3010	1980	285	264	768	57.0	134.3	125.7	59.3	72.8	18.6	15.1	-
$\bar{x}$	1789	1319	260	194	673	157	102	50.5	76.4	68.7	20.1	21.0	
SD	644.8	616.5	155.3	76.5	305.7	79.7	101.2	59.7	22.7	14.4	6.9	6.9	

Tablo IV-c: HBV İnfeksiyon Grubunda Hematolojik Bulgular

	IgG (%800-1700 mg)		IgA (%50-370 mg)		IgM (%85-490 mg)		IgE (%1-180 mg)		C3 (%50-90 mg)		C4 (%10-40 mg)		ANA
	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ
1	1310		277		94		74.0		130.0		24.2		-
2	1660		280		238		493.8		76.2		29.9		-
3	1610	1270	406	357	280	180.0	99.9	51.3	60.5	75.8	23.4	24.1	-
4	3600	2250	418	220	296	267.0	94.6		80.7	96.8	44.0	22.2	-
5	2120	2400	461	503	228	191.0	200.0	194.2	84.5	63.9	21.9	17.5	-
6	1480	1710	278	291	119	98.3	7.9	12.7	98.2	85.3	45.7	48.2	-
7	1600	1700	265	240	113	106.0	33.9	24.9	78.7	132.0	32.4	39.9	-
8	2570	4880	319	422	228	285.0	5.9	5.9	54.0	93.3	38.8	42.1	-
9	1640	1780	241	252	117	122.0	22.2	18.8	81.8	65.5	6.2	10.8	-
10	2000	2390	400	347	139	125.0	10.5	5.8	94.0	44.9	34.0	21.6	-
11	1770	1640	281	221	104	93.5	169.8	35.5	94.0	74.0	35.9	24.4	-
12	1550		153		568		36.7		84.5		23.3		-
13	4480		389		284		10.5		124.0		29.4		-
14	2440	1840	794	654	170	124.0	31.1	33.6	74.5	81.4	23.6	25.7	-
15	2460		323		99		109.5		46.9		17.5		-
16	1970	2150	247	302	135	96.6	3.8		50.8	57.1	19.4	17.8	-
17	1450	1410	220	186	157	15.7	1.8		59.4	90.4	23.1	22.6	-
18	1750	630	243	260	610	309.0	3.5	7.2	64.4	73.1	14.0	15.8	-
19	2460	1880	290	396	515	308.0	46.2	104.7	68.1	88.0	15.7	22.1	-
20	1350		195		313		26.0		36.9		13.4		-
21	1790	1090	356	236	27	173.0	27.0	18.0	91.3	60.6	21.4	16.2	-
22	2170	1650	379	324	219	240.0	212.6	206.8	41.7	45.4	34.4	30.2	-
$\bar{x}$	2056	1917	328	326	230	170.8	78.2	55.3	76.1	76.7	25.9	25.0	
SD	756.5	919.4	130.5	120.0	156.5	88.3	112.8	69.6	24.1	21.7	10.1	10.3	

İmmünoglobulin ve komplemanın  $C_3$ ,  $C_4$  fraksiyon düzeyleri bakımından HAV infeksiyonu ile kontrol grubu arasında IgM hariç önemli bir fark olmadığı görülmüştür. IgM düzeyi ise HAV infeksiyon grubunda daha yüksek olup kontrol grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ( $t=-6.54$ ,  $P<0.001$ ).

İmmünoglobulin ve  $C_3$ ,  $C_4$  düzeyleri bakımından HBV ile kontrol grubu arasında IgG hariç önemli bir fark olmadığı görülmüştür ( $P>0.05$ ). HBV infeksiyonu grubunda, IgG düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derece fark bulunmuştur ( $t=-2.75$ ,  $P<0.01$ ). HBV infeksiyon grubunda daha yüksektir.

Hematolojik değerler, HAV infeksiyonu ile HBV infeksiyonu karşılaştırıldığında sadece IgM'nin başlangıç değerleri açısından iki grup arasında ileri derecede farklılık görülmüştür ( $t=-6.01$ ,  $P<0.001$ ). Bu farklılık HAV infeksiyon grubundaki IgM düzeyinin yüksek olması şeklindedir.

IgA'nın birinci aydaki düzeyleri HAV infeksiyonu grubu ile HBV infeksiyonu grubunda farklılık göstermektedir. HAV infeksiyonu grubundaki IgA değerleri daha yüksektir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $t=2.48$ ,  $P<0.05$ ).

HAV infeksiyonu grubundaki hematolojik bulguların başlangıcı ile birinci aydaki kontrol değerleri karşılaştırıldığında sadece IgM düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ( $t=4.90$ ,  $P<0.01$ ).

HBV infeksiyonu grubunda ise hematolojik bulguların başlangıç ve birinci aydaki kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

Çalışmamızda yer alan tüm gruplarda antinükleer antikor bakılmıştır. HAV grubundaki tek bir olguda pozitif bulunmuştur.

Çalışmaya alınan tüm grupların hepatit işaretleri araştırılmış ve Tablo V-a (kontrol), V-b (HAV) ve V-c (HBV) sonuçları verilmiştir.

Tablo V-a: Kontrol Grubunda Viral İşaretler

	Anti-HAV	HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc
	Total			
1	+	-	-	-
2	+	-	+	-
3	+	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	+	-	+	+
7	+	-	-	-
8	+	-	-	-
9	+	-	+	+
10	+	-	-	-
11	+	-	-	+
12	+	-	-	-
13	+	-	-	-

Tablo V-b: HAV infeksiyon Grubunda Viral İşaretler

	Anti-HAV Total		Anti-HAV IgM		HBs Ag		HBe Ag		Anti-HBs		Anti-HBe		Anti-HBc Total		Anti-HBc IgM	
	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON
1	+	+	+	+	-		-		-		-		+		-	
2	+		+		-		-		-		-		-		-	
3	+	+	+	+	-		-		-		-		-		-	
4	+		-		-		-		-		-		-		-	
5	+	+	+	+	-		-		-		-		-		-	
6	+		+		-		-		-		-		-		-	
7	+		+		+		-		-		-		-		-	
8	+	+	+	+	-		-		-		-		-		-	
9	-	+	+	+	-		-		+		-		-		-	
10	-		+		-		-		-		-		-		-	
11	-	+	+	+	+		-		-		-		-		-	
12	+		+		-		-		-		-		-		-	
13	+	+	+	+	-		-		-		-		-		-	

Tablo V-c: HBV infeksiyon Grubunda Viral İşaretler

	Anti-HAV Total		Anti-HAV IgM		HBs Ag		HBe Ag		Anti-HBs		Anti-HBe		Anti-HBc Total		Anti-HBc IgM	
	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON	BAŞ	KON
1	+		-		+		-		-		+		+		+	
2	+		-		+		+		-		-		+		+	
3	-		-		+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
4	+		-		+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
5	+		-		+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
6	+		-		+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
7	+		-		+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
8	+		-		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
9	+		-		+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
10	+		-		+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
11	+		-		+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
12	-		-		-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-
13	-		-		+	-	-	-	-	-	+		+		+	-
14	+		-		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
15	+		-		+	-	-	-	-	-	+		+		+	-
16	+		-		+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
17	-		-		+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
18	-		-		+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
19	+		-		+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
20	+		-		+		+	-	-	-	-		+		+	-
21	+		-		+	+	+	-	-	-		+	+	+	-	-
22	+		-		+	+	-	-	-	-		+	+	+	+	-

HAV ve HBV infeksiyonlu olgularımıza karın ultrasonografisi yaptırılmıştır. Karaciğer boyut ve ekojenitesine ait bulgular Tablo VI'da gösterilmiştir. HAV infeksiyonu grubunda 3, HBV infeksiyonu grubunda 4 olguda hepatomegali saptanmıştır. Bu olguların karaciğer ekojenitesi HBV infeksiyon grubundaki 3 olgu dışında artış bulunmuştur. Bu üç olguda karaciğer ekojenitesinde azalma bulunmuştur.

Olgulardan ve kontrol grubundan alınan punch biyopsilerinin ışık mikroskopunda incelenmesi sonucunda elde edilen histopatolojik bulgular Tablo VII'de görülmektedir.

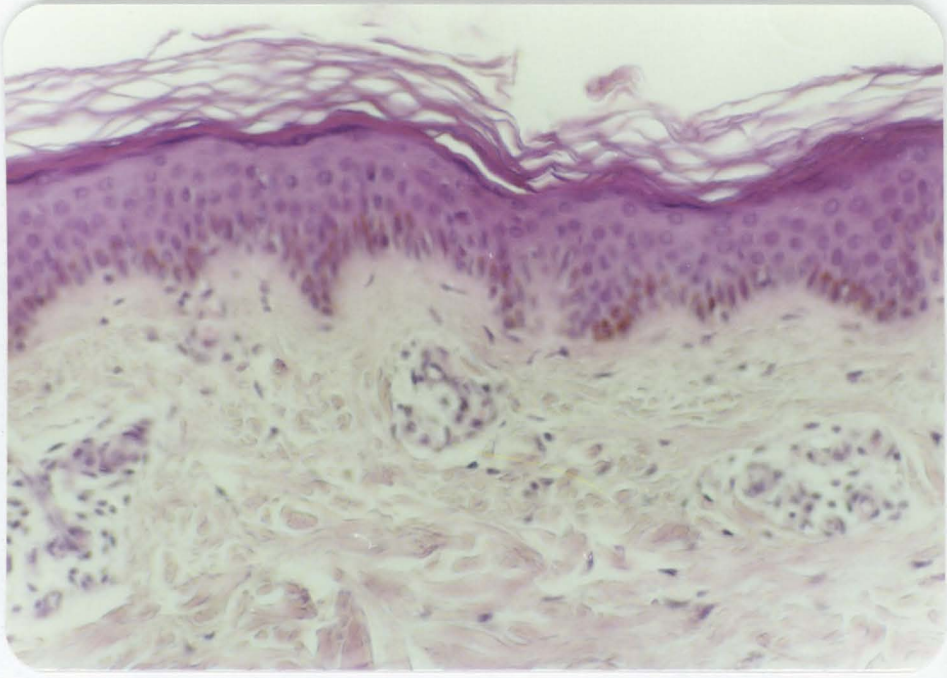
Tablo VI: HAV ve HBV İnfeksiyon Gruplarında USG Bulguları

		Karaciğer Büyüklüğü			Ekojenitesi		
		Normal	1-3	4-5	Normal	Azalmış	Artmış
H A V	1			+			+
	2	N					+
	3	N					+
	4	N					+
	5			+			+
	6	N					+
	7	N					+
	8		+				+
	9	N					+
	10	N					+
	11	N					+
	12	N					+
	13	N					+
H B V	14	N					+
	15	N					+
	16			+			+
	17	N					+
	18	N				+	
	19	N				+	
	20			+		+	
	21	N					+
	22	N					+
	23	N					+
	24	N					+
	25	N					+
	26	N					+
	27	N					+
	28	N					+
	29	N					+
	30	N					+
31	N					+	
32	N					+	
33	N					+	
34				+		+	
35			+			+	

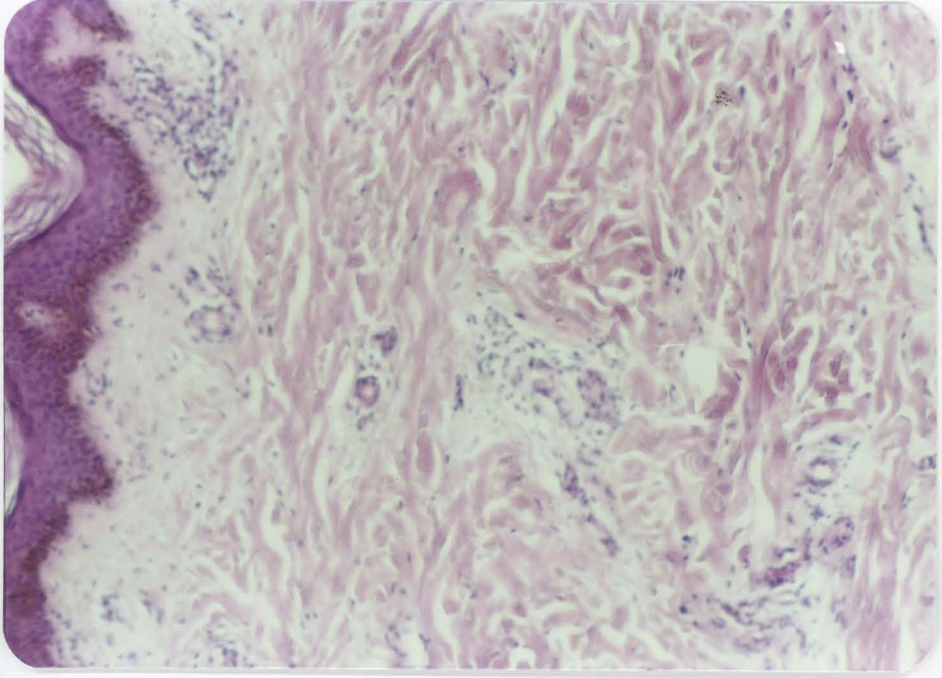


Tablo VII: HAV ve HBV İnfeksiyon Gruplarında Punch Biyopsi Bulguları

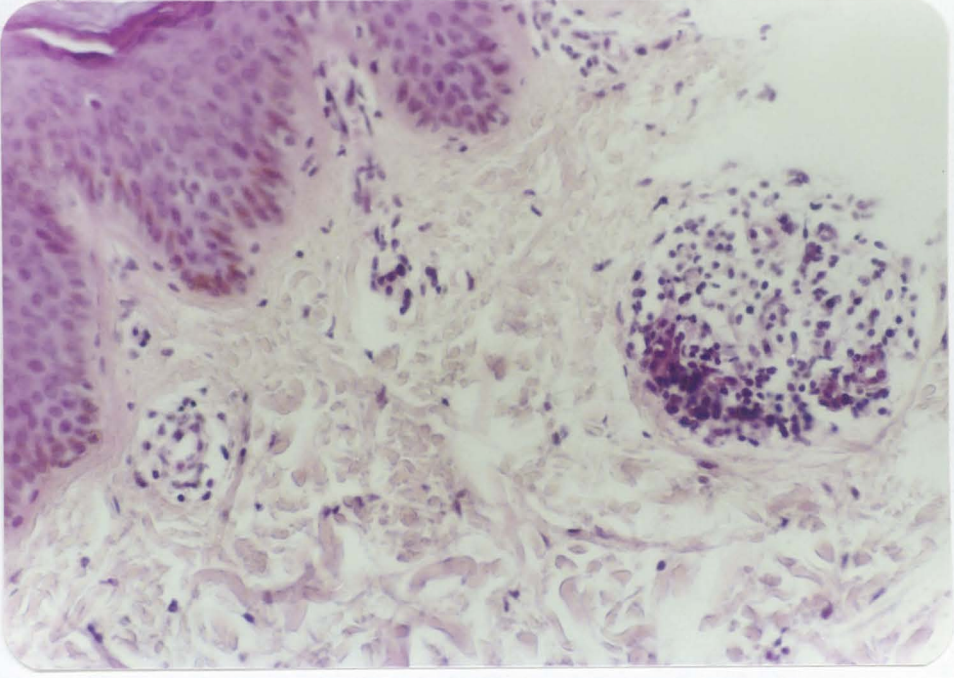
	Hst. No.	Hst. Biyopsi No.	Perivasküler İlt. Hücre İnfiltr		Konjesyon	Endotel Proli.	Nükleer Kırıntı
			PNL	MONO			
H A V	1	13795	-	+	++	+	-
	2	3408	-	-	-	-	-
	3	4018	++	++	++	+	-
	4	3631	-	+	+	+	-
	5	3078	-	+	+	+	-
	6	4122	-	-	-	-	-
	7	4178	-	++	+	++	-
	8	2969	-	+	-	+	-
	9	3552	-	+	+	+	-
	10	3203	-	++	+	+	-
	11	4126	-	++	+	++	-
	12	2321	-	+	-	+	-
	13	3407/91	-	-	-	-	-
H B V	14	15/91	-	+	-	+	-
	15	4125	-	++	++	++	-
	16	3545	-	++	+	+	-
	17	3097	-	+	+	+	-
	18	3717	-	+	++	+	-
	19	3474	-	++	+	+	-
	20	3306	+++	++	+	++	++
	21	3390	-	+	+	++	-
	22	3763	-	+	+	+	-
	23	3656	-	++	++	++	-
	24	3632	-	-	+	+	-
	25	4123	-	+	+	+	-
	26	3202	-	+	+	+	-
	27	321/91	-	++	++	+	-
	28	344/91	-	+	-	+	-
	29	272/91	-	+++	-	++	-
	30	253/91	-	+	-	++	-
31	215/91	-	+	++	+	-	
32	401/91	-	+	-	++	-	
33	414/91	-	+	+	+	-	
34	596/91	-	++	+	++	-	
35	610/91	-	-	-	-	-	
K o n t r o l	1	31/91	-	-	-	+	-
	2	3716/90	-	-	-	-	-
	3	3602/90	-	-	-	-	-
	4	3736/90	-	-	-	-	-
	5	3703/90	-	-	-	+	-
	6	3734/90	-	-	-	-	-
	7	3735/90	-	-	-	-	-
	8	3617/90	-	-	-	+	-
	9	2807/90	-	-	-	-	-
	0	16/91	-	-	-	-	-
	11	4041/90	-	-	-	+	-
	12	3951/90	-	-	-	+	-
	13	2896/90	-	-	-	-	-



Resim I: HAV grubuna ait bir olguda perivasküler minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir (Biyopsi no: 3630/90 H.E.x32).



Resim II: HBV grubuna ait bir olguda orta derecede perivasküler mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (Biyopsi no: 3717/90 H.E.x32).



Resim III: HBV grubuna ait bir olguda şiddetli derecede perivasküler mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (Biyopsi no: 272/91 H.E.x32).

Histopatolojik incelemede HAV grubunda 10, HBV grubunda 20 olgudan 19'unda minimal dereceden orta dereceye kadar değişen ve bir olguda ise şiddetli mono-nükleer iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. HAV ve HBV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $X^2=1.13$ ,  $P>0.05$ ).

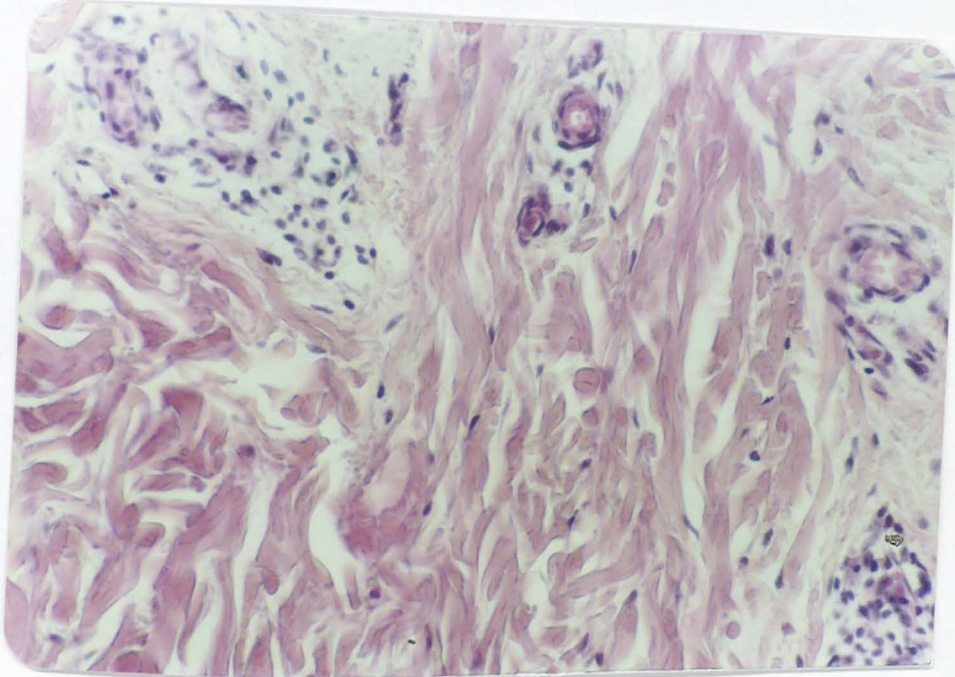
HAV grubundan bir olguda orta ve HBV grubundan bir olguda şiddetli derecelerde perivasküler polimorf nüveli lökositler iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. HAV ve HBV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $X^2=0.15$ ,  $P>0.05$ ).

Kontrol grubundaki kişilerde perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlanmamıştır. Kontrol grubu ile

HAV grubunun mono-nükleer iltihabi hücre infiltrasyonu yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırmada çok ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ( $X^2=0.00005$ ,  $P<0.001$ ). Kontrol grubu ile HBV grubunun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırmada çok ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ( $X^2=0.23.99$ ,  $P<0.001$ ).

Kontrol grubu ile HAV grubunun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırmada fark bulunmamıştır ( $X^2=0.5$ ,  $P>0.05$ ). Kontrol grubu ile HBV grubunun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırması sonucunda fark bulunmamıştır ( $X^2=0.63$ ,  $P>0.05$ ).

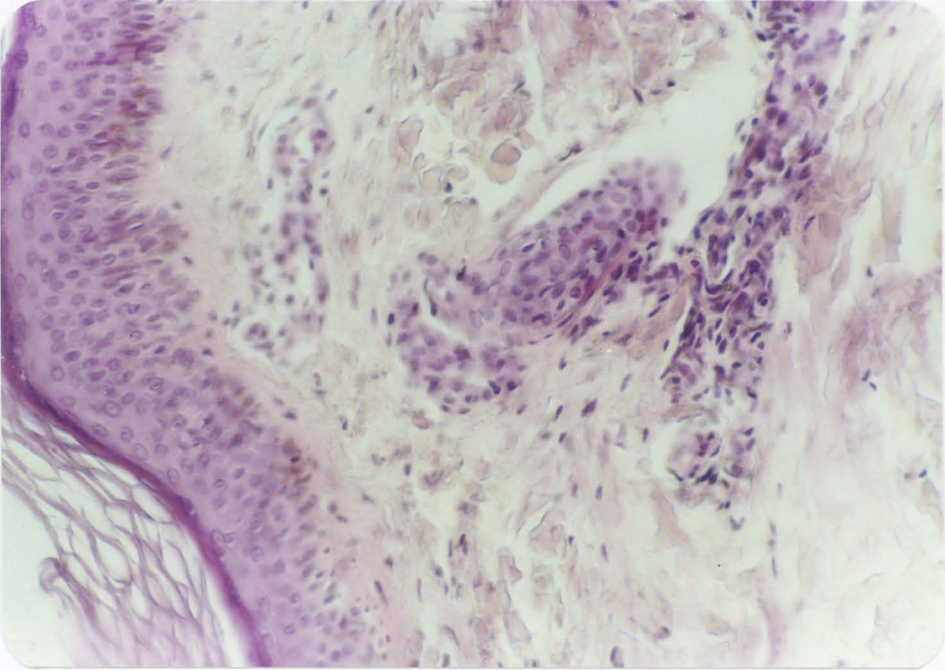
HAV grubunda 5, HBV grubunda 6 olguda minimal dereceden orta dereceye kadar değişen konjesyon görülmüştür.



Resim IV: HBV grubuna ait bir olguda orta derecede konjesyon görülmektedir (Biyopsi no: 3717/90 H.E.x64).

HAV ve HBV grubu arasında konjesyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $X^2=0.14$ ,  $P>0.05$ ). Kontrol grubundaki kişilerde konjesyona rastlanmamıştır. Kontrol grubu ile HAV grubunun konjesyon yönünden yapılan karşılaştırmasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmuştur ( $X^2=0.00082$ ,  $P<0.001$ ). Kontrol grubu ile HBV grubunun konjesyon yönünden yapılan karşılaştırmasında ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ( $X^2=14.61$ ,  $P<0.001$ ).

HAV grubunda 10, HBV grubunda 21 olguda ve kontrol grubundaki 5 kişide endotel proliferasyonu görülmüştür.



Resim V: HBV grubuna ait bir olguda artmış endotel proliferasyonu görülmektedir (Biyopsi no: 3656/90 H.E.x32).

HAV ve HBV grubu arasında endotel proliferasyonu yönünden istatistiksel olarak farklılık yoktur ( $X^2=2.77$ ,  $P>0.05$ ). Kontrol grubu ile HAV grubu arasında endotel

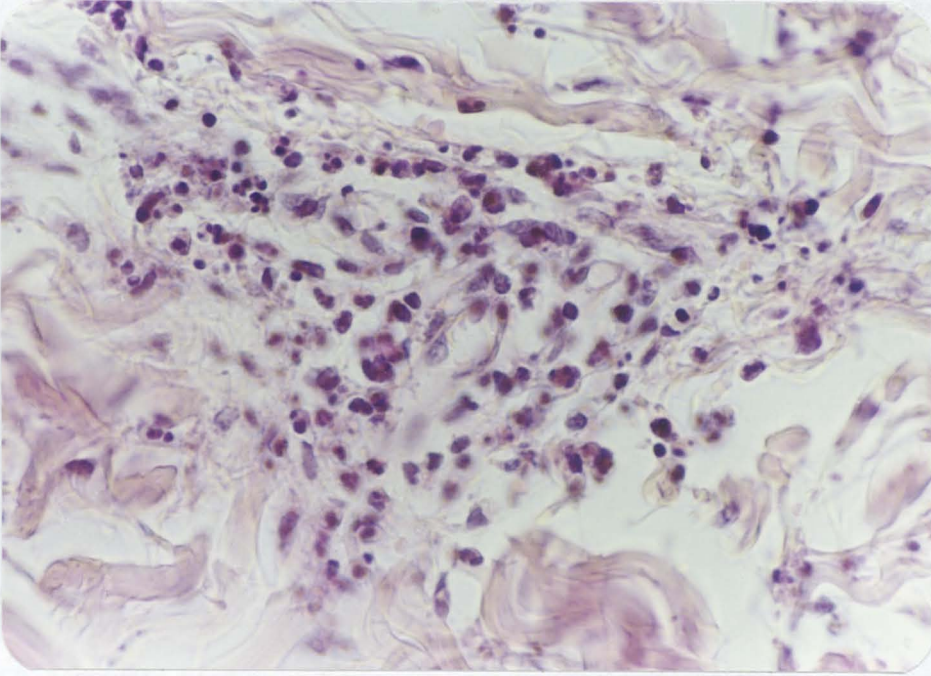
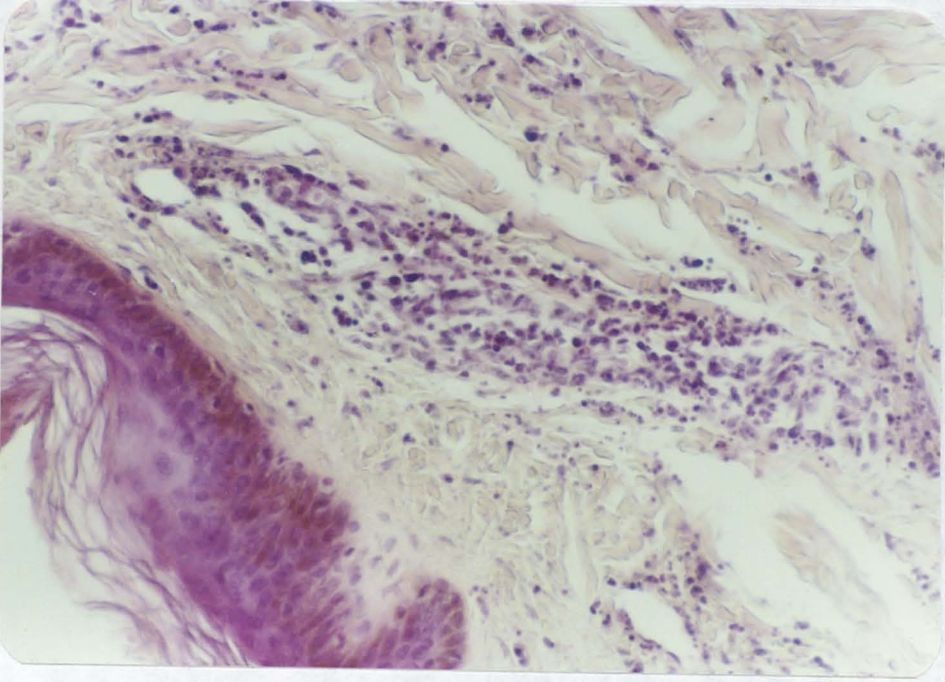
proliferasyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $X^2=0.0028$ ,  $P<0.05$ ). Kontrol grubu ile HBV grubu arasında endotel proliferasyonu yönünden istatistiksel olarak ileri derecede fark bulunmuştur ( $X^2=0.00041$ ,  $P<0.001$ ).

HAV, HBV ve kontrol grubunda fokal hemoraji fibrin ve fibrinoid nekroz görülmemiş ve bu nedenle istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır.

HAV ve kontrol grubunda nükleer kırıntı görülmemiştir. HBV grubunda ise tek bir olguda görülmüştür.

? HAV, HBV ve kontrol grubundaki tüm olguların biyopsi örneklerinde lokal anesteziye bağlı olduğu düşünülen orta şiddette ödem gözlenmiştir.

HBV grubundaki bir olgunun deri biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde şiddetli perivasküler polimorf nüveli lökositler, orta derecede mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, çok sayıda nükleer kırıntı, bazı alanlarda kırıntı, bazı alanlarda fokal endotel hasarı gözlenmesi nedeniyle olgu lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilmiştir.



Resim VI-VII: Lökositoklastik vaskülit tanısı alan bir olguda şiddetli perivasküler PNL ve mononükleer hücre infiltrasyonu ve nükleer kırıntılar görülmektedir (Biyopsi no: 3306/90 H.E.x32, H.E.x64)

Deri biyopsisinin histopatolojik incelenmesi sonucu lökositoklastik vaskülit tanısı alan olgunun öyküsünde kaşıntı, artralji ve deri döküntüsü vardı. Fizik incelemesinde her iki önkol arka yüzde 0.5 cm çapında çok sayıda kırmızı papüler lezyonlar görüldü. Karaciğer 4-5 cm büyümüştü. Karın USG'de karaciğer ekojenitesinin diffüz olarak azaldığı saptandı. Serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri diğer olgulara oranla en yüksek düzeydeydi. İmmün globulin ve C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> düzeyleri normal sınırlarda bulundu.



## 5- TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden akut viral hepatitlerin başlıca etkenleri HAV, HBV, NANB (HCV, HEV), HDV'dir (2).

A ve B tipi viral hepatitler bir çok yönden birbirlerine benzerlerse de epidemiyolojileri, başlangıç semptomları ve klinik gidiş bakımından ikisi arasında bazı farklar vardır (2).

HAV ile oluşan infeksiyon, gelişmiş ülkelerde sıklıkla yetişkinlerde görülmesine rağmen, geri kalmış ülkelerde daha sıklıkla çocukluk ve genç erişkin çağı hastalığıdır. HBV infeksiyonu tüm yaş gruplarında görülebilir. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalamaları HAV'da ( $19.8 \pm 4.3$ ), HBV'de ( $36.1 \pm 15.2$ ) olarak bulunmuştur.

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Hastaların %25'inde grip benzeri halsizlik, baş ağrısı, kas ağrıları ve ateş gibi yakınmalar gözlenir. Bu başlangıç daha çok HAV'da ortaya çıkar. Hastaların %5 ile 10'unda ise serum hastalığına benzer biçimde ateş, döküntü ve artrit görülür. Bu sendrom daha çok HBV infeksiyonlarında ortaya çıkar. Çalışmamızda hem HAV hem de HBV grubunda yer alan hastaların eklem ağrısı ve döküntü yakınmaları olmuştur.

HAV grubunda bu yakınmalara sahip hasta sayısı 6 (%46.2) iken HBV grubunda ise 14 (%63.6) bulunmuştur. Fizik incelemede HAV grubunda 2 hastada (%15.4), HBV grubunda ise 10 hastada (%45.4) makülo-papüler döküntü bulunmuştur.

Akut viral hepatitlerin kesin tanısında özgül serolojik testlerden yararlanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da tanı bu testlere dayanılarak yapılmıştır. HAV grubundaki tüm hastalarda anti-HAV IgM pozitif bulunduğundan hastaların akut dönemde başvurdukları anlaşılmıştır. Hastaların 7'sinde kontrole geldikleri birinci ayda IgM pozitifliği devam etmiştir. Diğer 6 hasta ise kontrole gelmemiştir.

HBV infeksiyon grubundaki 22 hastanın 2'sinde HB<sub>s</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag negatif olup bu hastaların anti-HB<sub>c</sub> IgM ve anti-HB<sub>e</sub> antikoru pozitif bulunmuştur. Bu nedenle hastalar iyileşme dönemine girmiş olarak değerlendirilmiştir. HB<sub>s</sub> Ag pozitif olup kontrole gelen hastalardan 4'ünde HB<sub>s</sub> Ag negatifleşmiş, sadece 1'inde anti-HB<sub>s</sub> pozitifleşmiştir. Bir hastanın ilk başvurusunda tüm viral işaretleri pozitif bulunmuştur. Birinci ay kontrolünde ise HB<sub>e</sub> Ag ve anti-HB<sub>c</sub> IgM kaybolmuştur. Literatürde HB<sub>s</sub> Ag ve anti-HB<sub>e</sub>'nin birlikte pozitifliği ender olarak bildirilmiştir (80).

HBV infeksiyon grubunda kontrole gelen hastaların 1'i hariç tümünde HB<sub>e</sub> Ag kaybolmuştur. Kontrole gelen 17 hastanın 15'inde anti-HB<sub>e</sub> pozitif bulunmuştur. Anti-HB<sub>e</sub> antikoru oluşmayan 2 hastanın 1'inde HB<sub>s</sub> Ag ve HB<sub>e</sub> Ag negatif diğerinde ise her ikisinde pozitifdir. Son tanımlanan hasta kronikleşme riski taşıdığından takibe alınmıştır (5 ay sonra yapılan karaciğer iğne biyopsisinin sonucunda kronik aktif hepatit tanısı almıştır). Kronik HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılarının %2-3'ünde kronik aktif hepatit geliştiği bildirilmektedir. Bizim serimizde de 22 hastanın 1'inde kronik aktif hepatit gelişmiştir.

Akut HBV infeksiyonlarının serolojik olarak tanısında yardımcı kriterlerden birisi de anti-HB<sub>e</sub> IgM'dir. Anti-HB<sub>e</sub> IgM akut olguların %100'ünde, iyileşmiş olguların %70'inde, sağlıklı taşıyıcıların %21.8'inde ve kronik hepatitlerin %80'inde pozitif bulunmuştur (18). Çalışmamızdaki hastaların 20'sinde anti-HB<sub>e</sub> IgM pozitif bulunmuştur (%90.9). Literatürde verilen oran ile bizim bulduğumuz oran uyum göstermektedir.

Anti-HB<sub>e</sub> IgM negatif olan hastalardan 1'inin sadece total anti-HB<sub>e</sub> antikoru ve HB<sub>s</sub> Ag pozitif olduğundan bu hasta, sağlıklı taşıyıcı olabileceği düşünülerek takibe alınmıştır.

Akut hepatitlerde immünoglobulin düzeyleri ile ilgili olarak çok az çalışma vardır. Bazı yayınlarda akut fazda IgM düzeylerinin normalin iki katına kadar varan yüksekliğe erişebildiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile HAV grubu arasında IgM açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ( $t=-6.54$ ,  $P<0.001$ ). Ayrıca HAV ile HBV grubu IgM başlangıç değerleri açısından karşılaştırıldığında da aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $t=-6.01$ ,  $P<0.001$ ).

Thompson ve ark.<sup>3</sup> 117 hastadan oluşan geniş bir seride yaptıkları çalışmada ekstrahepatik bilier obstrüksiyon olguları dışındaki tüm akut ve kronik karaciğer hastalıklarında kontrol gruplarına oranla IgM düzeylerinin yükseldiğini saptamışlardır. Ayrıca IgM düzeylerinin HB<sub>s</sub> Ag negatif hastalarda %70.5 oranında, HB<sub>s</sub> Ag pozitif hastalarda ise %11.7 oranında normale göre 2 standart sapmadan daha yüksek düzeye eriştiğini gözlemlemişlerdir. Serimizdeki HAV ve HBV grupları arasındaki fark bu bulguyla paralel olarak yorumlanabilir.

HAV grubundaki hastaların 1. aydaki IgM değerlerinde

düşme saptanmış olup, ilk değerlere göre aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $t=4.90$ ,  $P<0.01$ ). Akut dönemin geçtiğini gösteren bu bulgu literatür ile uyumludur (2,67).

Akut dönemden sonraki evrede gelişen antikorlar ise IgG tipindedir. Çalışmamızda IgG düzeyleri açısından sadece HBV enfeksiyonu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $t=-2.75$ ,  $P<0.01$ ). Bu bulgu Thompson ve ark.<sup>3</sup> yaptıkları çalışma ile uyumludur.

IgA düzeyleri ile ilgili olarak elde edilebilen veriler çok sınırlı olup HAV enfeksiyonunda dışkıda IgA tipindeki anti-HAV antikorunun araştırılmasının tanıda yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca Thompson ve ark.<sup>3</sup>'lerinin akut ve kronik karaciğer hastaları ile yaptıkları çalışmada tüm karaciğer hastalıklarında kontrole göre IgA düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise sadece viral hepatitli hastaların bazılarında serum IgA düzeyleri yüksek bulunmuş ve HBV grubunda saptanan yükseklik HAV grubundaki IgA değerinden anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $t=2.48$ ,  $P<0.05$ ).

Hepatitli hastaların serum kompleman düzeyleri ile ilgili daha çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çelişen bazı sonuçlar bildirilmekle; temelde, kompleman düzeylerinin daha çok serum hastalığına benzer tablonun geliştiği hastalarda değişmeler gösterdiği preikterik dönemde düştüğü, bu düşüşün genellikle vaskülit tablosuna paralel olduğu, iyileşme döneminde de kompleman düzeylerinin normale döndüğü hatta yükseldiği sonucuna varılmıştır (s). Bizim serimizde HAV grubundaki 3, HBV grubundaki 6 hastada C<sub>3</sub> düzeyleri yüksek olup, bu iki grup arasındaki fark ve kontrol grubu ile bu gruplar arasındaki fark anlamsız

bulunmuştur ( $P>0.05$ ). Bu hastalarda HBV infeksiyon grubunda yer alan 1'inde  $C_3$  düzeyi kontrole geldiği birinci ayda daha da artmıştır. HBV infeksiyon grubundaki 2 hastanın ise normal olan  $C_3$  düzeyleri iyileşme dönemine girdikleri birinci ayda yüksek olarak saptanmıştır.  $C_4$  düzeyi ise sadece HBV infeksiyon grubundaki 2 hastada yüksek olup bunlardan birinde birinci ay kontrolünde de bu yükseklik sürmüştür. HBV infeksiyonlu hastalardan birinin ise normal olan (klinik olarak sağlıklı taşıyıcı)  $C_4$  düzeyi birinci ayda yüksek olarak bulunmuştur. Ancak  $C_4$  düzeyleri bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $P>0.05$ ).

Akut viral hepatitli hastalarda sıklıkla düşük düzeylerde anti-DNA ve düz kas antikoru pozitifdir. Romatoid faktör, ANA gibi diğer antikoru ise genellikle negatif veya normaldir(3). Serimizdeki HAV infeksiyonu grubunda yer alan tek bir hastada ANA pozitif bulunmuştur. Bu hastanın IgG, IgM ve  $C_3$  düzeyleri de yüksek olarak bulunmuştur.

Serum hastalığı benzeri sendrom olarak tanımlanan tablo akut viral hepatitli hastaların %5-10'unda gelişmekte olup başlıca komponentleri artrit, döküntü ve ateştir. Döküntü tipik olarak ürtiker tarzındadır. Ancak ekzantem benzeri maküller, papüller ve eritem de gözlenebilir. Bu sendrom en sık B tipi hepatitte görülmekle beraber A tipi ve non A, non B hepatitlerde de tanımlanmıştır. Döküntüler genellikle erken bir belirti olarak ortaya çıkar ve sadece ürtikerin öncülük ettiği akut viral hepatit tablolarına da rastlanmaktadır (1,11,17,80, 81,82,83,84).

Döküntülerin gelişiminde karaciğerin rolü üzerinde durulmuştur. Çeşitli çalışmalarda döküntüsü olan hastalarda karaciğer enzim düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bizim serimizde biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak

tanımlanan hastamızın serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri diğer hastalarımıza oranla en yüksek düzeydedir (51,55,57,84).

Serum hastalığına benzer sendromun patogenezi açıklanmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve daha çok kompleman bağlayan antijen-antikor komplekslerinin oluşum sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür (48,52, 54,55,56, 57,61,77).

Nitekim elektron mikroskobu ve immunfloresan teknikler ile HB<sub>s</sub> Ag, IgG, C<sub>3</sub>'ten oluşan immün kompleks çökeltileri gösterilmiştir (54). Doku hasarının gelişmesi için immün komplekslerin komplemanı aktive etmeleri gerekmektedir. Bu nedenle doku hasarının geliştiği hastalarda C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri düşer. Kompleman komponentlerinin karaciğerde sentezinin azalması da bu düşüşe yol açan bir faktör olabilir. Ancak kompleman düzeyinin düşüşü, belirgin karaciğer hasarı gelişiminden daha önceki bir döneme rastladığı için Gocke D.J.<sup>28</sup>, komplemandaki azalmanın sentezindeki düşüşe bağlanamayacağını ileri sürmüştür (10,51).

İnfeksiyonlar sırasında vaskülitler gelişebilir. Gelişen vaskülitler nekrotizan, lenfositik, granülatöz tipte olabilir. Bazen lenfositik vaskülit nekrotizan vaskülitte eşlik edebilir (63,86, 87,88).

Hepatit B infeksiyonu sırasında gelişen vaskülit iyi tanımlanmış bir tablo olmakla beraber insidansı hakkında tam değerler verilmemektedir. Ancak HBV infeksiyonu açısından hiper endemik bir sahada 4 yıllık bir zaman periyodunda sadece 6 tane HBV infeksiyonuna bağlı vaskülit saptandığı bildirilmiştir (57). Bu olgulardan 1 tanesi lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilmiştir.

HAV infeksiyonuna bağlı vaskülit ise çok daha seyrek gözlenmekte olup yayınlar olgu sunulması şeklindedir (11,12,82).

Lökositoklastik vaskülitin patogenezinde de en fazla kabul görmüş hipotez, postkapiller venül duvarında ve bunların çevresinde sirkülasyondaki immun komplekslerin çökerek komplemanı aktive etmeleri sonucunda inflamasyonun geliştiği şeklindedir. Hepatitli hastalarda da antijen ve buna spesifik antikor (HB<sub>s</sub> Ag ve anti-HB<sub>s</sub>) bulunmakta olup bazı çalışmalarda bunların oluşturduğu kompleksler ve kompleman, dermal postkapiller venüllerde gösterilmiştir (11,47,58, 57,58,59 62,82). Ayrıca lökositoklastik vaskülitli hastaların biyopsilerinde immunoglobulin ve kompleman birikimi arteriol ve ven duvarlarında da gösterilmiştir. Bu birikim ile hastalığın kliniği arasında bir korelasyon bulunamamıştır (63,64).

Bizim alışmamızda HBV grubuna ait 1 olguda belirgin fibrin ve fibrinoid nekroz ve fokal hemoraji görülmemiş olmasına rağmen endotel proliferasyonu, polimorf nüveli lökositer infiltrasyon ve nükleer kırıntı saptandığından lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda yapılmış olan biyopsilerin histopatolojik değerlendirmeleri Tablo VII'de verilmiş olup tabloda belirtilen parametreler açısından nükleer kırıntı dışında ( $\chi^2=31.02$ ,  $P<0.001$ ), HAV ve HBV grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bu patolojik değişikliklerin görülme sıklığı iki grupta farklıdır. Perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu HAV infeksiyonu grubundaki hastaların %77'sinde, HBV grubundakilerin %91'inde; konjesyon HAV grubundaki hastaların %61.5'unda, HBV infeksiyonu grubundakilerin %72.7'sinde; endotel proliferasyonu HAV grubundaki hastaların %63.7'sinde, HBV grubundakilerin ise %95.5'unda pozitif olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki

farkın anlamlı olmaması gruplarda yer alan hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Tüm doku örneklerinde ödemin aynı derecede gözlenmesi nedeniyle bu patolojik değişikliğin biyopsi öncesinde yapılan lokal anesteziğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bazen lenfositik vaskülit nekrotizan vaskülite eşlik edebilir (64). Serimizde vaskülit tanısı alan tek hastada böyle bir kombinasyonun olabileceği düşünülmüştür. Ancak eritrosit ekstrasvazasyonu, fibrin birikimi ve endotel hasarına ait bulguların gözlenmemiş olması nedeniyle sadece mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği nekrotizan vaskülit (lökositoklastik vaskülit) olarak değerlendirilmiştir (87,88).

Deri biyopsisi sonucu vaskülit tanısı alan hastada serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri diğer hastalara oranla en yüksek düzeyde; immünglobulin ve C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri ise normal sınırlardaydı.



## 6. SONUÇLAR

1- Klinik olarak akut viral hepatit düşünölen 35 hastanın ELİSA yöntemiyle yapılan tetkikinde 13 hastada (%37.4) HAV, 22 hastada (%62.6) HBV infeksiyonu bulunduğu saptanmıştır. HBV infeksiyon grubundaki bir hastaya daha sonra yapılan karaciğer biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde kronik aktif hepatit geliştiği görölmüştür.

2- HAV ve HBV infeksiyon grupları ile kontrol grubunun hematolojik bulguları araştırılmıştır. Üç grubun değerleri birbirleriyle ve her grup ilk başvuru tarihleri ile bir ay sonraki kontrol değerleri yönünden kendi içerisinde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

HAV infeksiyon grubu ve kontrol grubunun immünoglobulin düzeyleri yönünden karşılaştırılması sonucu, HAV infeksiyonu olan hastalarda ortalama IgM değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Diğer hematolojik bulgular yönünden bir farklılık saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ).

HAV infeksiyon grubunda başlangıçtaki ve 1. aydaki ortalama IgM değerleri karşılaştırıldığında, başlangıç dönemindeki IgM değerlerinin birinci aya göre daha yüksek olduğu görölmüştür ( $P < 0.01$ ). Diğer hematolojik bulgularda

ise farklılık bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

HBV infeksiyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, IgG düzeyinin kontrol grubundan ileri düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ( $P<0.01$ ). Diğer hematolojik bulgular ile kontrol grubu arasında ise bir farklılık bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

HBV infeksiyon grubundaki hematolojik bulguların, başlangıç ile birinci aydaki değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

IgA'nın birinci aydaki düzeylerinde, HAV infeksiyon grubunun HBV infeksiyon grubundan önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

HAV infeksiyon grubundaki tek bir hastada ANA pozitif bulunmuştur.

3- Otuzbeş hastadan alınan cilt biyopsi materyallerinin ışık mikroskopisi ile yapılan histopatolojik incelemesinde sadece HBV infeksiyon grubundaki tek bir olguda lokositoklastik vaskülit varlığı saptanmıştır.

## ÖZET

Akut viral hepatit tüm dünyada yaygın olarak görülen ülkemizde de yıllık olgu sayısının yaklaşık 150 bin civarında olduğu tahmin edilen, sıklıkla da HAV ve HBV'nin etken olduğu bir infeksiyon hastalığıdır (1,2).

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum immünglobulin, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeylerinde ve hücrel immün yanıtta değişiklikler olduğu bildirilmiştir (1,3,10, 11,13).

Serum hastalığı, poliarteritis, vaskülit gibi ekstra hepatik bulgulardan özellikle immün kompleksler sorumludur (61,80).

Bu çalışmada, Ağustos 1990 ve Şubat 1991 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde akut viral hepatit tanısı ile yatırılan 35 hasta, HAV ve HBV infeksiyonları yönünden serolojik işaretleri belirlenerek gruplandırılmıştır. 35 hastanın 13'ü (%37.4) HAV, 22'si de (%62.6) HBV olduğu saptanmıştır. Yaş ortalamaları HAV grubunda 19.8±4.3, HBV grubunda ise 36.1±15.2 olarak bulunmuştur. HAV ve HBV grupları ile kontrol grubunda serum immünoglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE), komplemanın C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> fraksiyon düzeyleri

ve ANA varlığı araştırıldı. Grupların hematolojik bulguları birbirleriyle ve kendi içlerinde başlangıç ve 1. ay değerleri yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

HAV infeksiyon grubunun hematolojik değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IgM'nin önemli düzeyde yüksek, diğerlerinin ise farksız olduğu bulunmuştur.

HAV infeksiyon grubunda, başlangıç ve birinci aydaki hematolojik bulgular karşılaştırıldığında, yalnızca IgM'nin başlangıçta önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

HBV infeksiyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hematolojik bulgulardan yalnızca IgG'nin ileri düzeyde yüksek, diğerlerinin ise farksız olduğu bulunmuştur.

HBV infeksiyon grubundaki hematolojik bulguların başlangıç ile birinci aydaki değerleri arasında bir fark bulunmamıştır.

HAV infeksiyon grubundaki tek bir hastada ANA pozitif bulunmuştur.

Tüm gruplarda cilt biyopsileri yapılarak vaskülit yönünden değerlendirilmiştir. Sadece HBV infeksiyon grubundaki tek bir olguda lökositoklastik vaskülit varlığı saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1) Kılıçturgay, K.; Enfeksiyon Hastalıkları, Öbek, A. (Editör), İç Hastalıkları, Atlas Ofset, Bursa, Baskı III, s:185-190, 1989
- 2) Hoofnagle, J.H.; Acute Viral Hepatitis in: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E., eds: Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone Inc., New York, Press, III., pp: 1001-1017, 1990
- 3) Stapleton, J.T., Lemon, S.M., Hepatitis A, in Hoeprich, P.D., Jordon, M.C., Infectious Diseases D.B. Lippincott Company, Philadelphia Fourth Edition, pp:758-766, 1989
- 4) Hollinger, F.B., Glombicki, A.P., Hepatitis A Virus in Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. ed. Principles and Practice of Infectious Diseases, New York Churchill Livingstone Inc., pp:1383-1399, 1990
- 5) Berlin, B.S., Viral Hepatitis in the Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases, Youmans, Paterson, Sommers, The WB Saunders Company.

Philadelphia, Third Edition, pp:538-550, 1985

- 6) Ökten, A.; Akut Viral Hepatitin Serolojik Tanısı, Klimik, 1:33-35, 1988
- 7) Robinson, W.S.; Hepatitis B and Hepatitis D in Hoeprich P.D., Jordon M.C. ed: Infectious Diseases J.B. Lippincott Company Philadelphia Fourth Edition, pp:766-787, 1989
- 8) Robinson, W.S.; Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus in Mandell G.L., Dauglas, R.G., Bennett, J.E., eds Principles and Practice of infectious Diseases, Churchill Livingstone Inc., New York, Press, III, pp:1204-1231, 1990
- 9) Supran, E.M., Boxall, E.H., Craske, J., et al; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Hepatitis B<sub>e</sub> Antigen and Antibody: Report of a Field Trial. J. Clin. Pathol. 36:581-585, 1983
- 10) Thompson, R.A., Carter, R., Stokes, R.P., etal.; Serum Immunoglobulins, Complement Component Levels and Autoantibodies in Liver Disease, Clin. Exp. Immunol., 14:335-346, 1973
- 11) Dan, M., Yaniv, R.; Cholestatic Hepatitis, Cutaneous Vasculitis and Vasculer Deposits of Immunoglobulin M and Complement Associated with Hepatitis A Virus Infection, The American Journal of Medicine, 89:103-104, 1990
- 12) Kosmidis, D.C., Lislely, K., Leader, W.; Complemet Levels in Acute Infectious Hepatitis and Serum Hepatitis, Clin. Exp. Immunol., 11:31-35, 1972

- 13) Inman, R.D., Hodge, M., Johnston, M.E.A., etal;  
Arthritis, Vasculitis and Cryoglobulinemia Associated  
with Relapsing Hepatitis A Virus Infection, *Annals of  
Internal Medicine*, 105:700-703, 1986
- 14) Ökten, A.,; Hepatit B Virusuna Bağlı Ekstrahepatik  
Tablolar ve Kronik Karaciğer Hastalıkları, *Klinik  
Gelişim*, 1:104-106, 1987
- 15) Gooche, D.T.; Extrahepatic Manifestations of Viral  
Hepatitis, *The American Journal of the Medical  
Sciences*, 270:49-52, 1975
- 16) Keith, B. Taylor; Gastrointestinal and Liver Diseases  
in: Stites D.P., Stobo J.D., Wells J.V., eds: *Basic  
and Clinical Immunology. Middle East Edition. Lebanon  
Sixth Edition*, pp:468-472, 1987
- 17) Lawley, T.D., James, S.P., Jones, E.A.,; Circulating  
Immune Complexes: Their Detection and Potential  
Significance in Some Hepatobiliary and Intestinal  
Diseases, *Gastroenterology*, 78:626-641, 1980
- 18) Robinson, W.S.; Hepatitis B Virus in *Fields Virology*.  
Fields, B.N., Knipe, D.M., Chanock, R.M. Raven Press,  
New York, pp:1384-1400, 1985
- 19) Jawetz, E., Brooks, G.F., Butel, J.S.; *Medical  
Microbiology: Hepatitis Viruses*, Eighteenth ed.  
Lebanon, pp:419-434, 1989
- 20) Joklik, W.K., Willett, H.P., Amos, D.B.; *Zinsser  
Microbiology: The Hepatit Viruses*. Nineteenth ed. USA,  
pp:855-861, 1988

- 21) Erenoğlu, E.; Virus Alkol ve İlaçla Oluşan Karaciğer Hastalıkları, Eskişehir, s:1-76, 124-140, 1980
- 22) Berke, Z.; Epidemik Sarılık Virus Hepatitis, Tibbi Viroloji, Cilt 1, Gürsoy Matbaası, Ankara, s:1086 1974
- 23) Çetin, E.T., Ağbaba, Ö.; Viral Hepatit, İst. Ü. Tıp Fak. Mecbua, İstanbul, 1967
- 24) Ertuğrul, M.; Viral Hepatit, Öztektek Matbaacılık, Ankara, s:129-136, 1980
- 25) Menteş, N.K.; Klinik Gastroenteroloji, Cilt:II, 4. Baskı, s:528-556, 1983
- 26) Supran, E.M., Boxall, E.H., Craske, J. et al; Enzym-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Hepatitis B<sub>e</sub> Antigen and Antibody, Report of a Trial, J. Clin. Pathol., 36:581, 1983
- 27) Shattock, A.G., Morgan, B.M.; Sensitive Enzyme Immunoassay for the Detection of Delta Antigen and Anti-Delta, Using Serum as the Delta Antigen Source, J. Med. Virol., 13:73, 1984
- 28) Wong, D.C., Purcell, R.H., Sreenivasa, M.A., et al; Epidemic and Endemic Hepatitis in India Evidence for a Non A, Non B Hepatitis Virus Oetiology, Lancet 2:876, 1980
- 29) Akan, E.; Genel ve Özel Viroloji, Desen Matbaacılık, Ankara, Baskı II., s: 411-443, 1989



- 30) Çalangu, S.; Klimik Dergisi, Cilt 1, Sayı 1, s:4-63  
1988
- 31) Ökten, A.; Hepatit Virusları, Editör- Çetin, E.T.,  
Viral Immunoloji, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yayınları, No:39, Eskişehir, s:69-75, 1989
- 32) Shiels, M.T., Taswell, H.F., Czaja, A.J., et al;  
Prequency and Significance of Concurrent Hepatitis B  
Surface Antigen and Antibody in Acute and Chronic  
Hepatitis B, Gastroenterol, 93:675, 1987
- 33) Mark, A., Feitelson, Marco M.; X |Antigen|  
Atibody Markers in Hepadrovirus Infectious,  
Gastroenterology, 99:500-507, 1990
- 34) Cerloni, G., Colloce, S., Delfini C.; Detection of HBV  
Infectivity by Spot Hybridization in HB<sub>e</sub> Ag-negative  
Chronic Carriers: HBV-DNA in Sera from Asymptomatic  
and Symptomatic Subjects, J. Med. Virol., 21:15, 1987
- 35) Feinstone, S.M.; Non A, Non B Hepatitis in Mandell  
G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., eds: Principles and  
Practice of Infectious Diseases, Churchill  
Livingstone Inc., New York, Press III., pp:1407-1415  
1990
- 36) Tabor, E.; The Three Viruses of Non A, Non B,  
Hepatitis, Lancet, 1:743, 1985
- 37) Çalangu, S.; Klimik Dergisi, Cilt:3, Sayı:2, s:58-67,  
1990

- 38) Robinson, W.S.; Non-A, Non-B Hepatitis in Hoeprich P.D., Jordon, M.C., ed Infectious Diseases, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Fourth Edition, pp:788-793, 1989
- 39) Norman, S.N., Jules, L.D.; Delta Hepatitis, N. Eng. J. Med., 312(23), pp:1515-1516, 1985
- 40) Coşkun, N.A., Urol, S.; Hepatitis Delta Virusu, İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi, Cilt:15, Sayı:2, s:185-190, Ağustos 1987
- 41) Hollinger, F.B., Khon, N.C., Oetinger, P.E.; Posttransfusion Hepatitis Type A, Jama, 250:2313-2713 1983
- 42) Bruce, S., Klein, M.D., Jacqueline, A., Michaels, R.N., Michael, W.Rytel; Nosocomial Hepatitis A, Jama, 252:2716-2721, 1984
- 43) Siegl, G.; Virology of Hepatitis A, Viral Hepatitis and Liver Disease, ed. A.J. Zuckerman, Alan R. Liss Inc., New York, s:3, 1988
- 44) Lednar, M.W., Lemon, S.M., Kirkpatrick, J.W., et al.; Frequency of Illness Associated with Epidemic Hepatitis A Virus Infections in Adults, American Journal of Epidemiology, 122:226-233, 1985
- 45) Waters, J.A., Dignatelli, M., Brown, D., et al.; The Immune Response to Hepatitis B Virus, Postgraduate Medical Journal, 63:51-56, 1987
- 46) Serter, D.; Klinik Viroloji, Ege Üniversitesi Basım Evi, Bornova/İzmir, s:225-246, 1986

- 47) Tsukada, N., Koh, C.S., Owa, M., et al; Chronic Neuropathy Associated with Immune Complexes of Hepatitis B Virus, Journal of the Neurological Sciences, 61:193-211, 1973
- 48) Kohler, P.F.; Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus and Hepatitis B Virus Infection, Medicine, 52:419-429, 1973
- 49) Paç, A., Kanat, A.; Viral Hepatitler, Türkiye Klinikleri, Cilt:9, s:102-112, 1989
- 50) Thomas, H.C., De Villers, D., Potter, B., et al.; Immune Complexes in Acute and Chronic Liver Disease, Clin. Exp. Immuno., 31:150-157, 1978
- 51) Thomas, H.C., Potter, B.J., Elias, E., et al.; Metabolism of Third Component of Complement in Acute Type B Hepatitis, HBs Antigen Positive Glomerulonephritis, Polyarteritis Nodosum and HBs Antigen Positive and Negative Chronic Active Liver Disease, Gastroenterology, 76:673-679, 1979
- 52) Wenzel, R.P., W Lormicle, D.P., Busch, H.C., et al.; Arthritis and Viral Hepatitis, Arch. Intern., Med., 130:770-771, 1972
- 53) Joseph Duffy, M.D., Martin, D., Lidsky, M.D., John, T., Sharp, M.D.; Polyarthritits, Polyarteritis and Hepatitis B, Medicine, pp:19-37, 1976
- 54) Wands, J.R., Mann, E., Alpert, E., et al.; The Pathogenesis of Arthritis Associated with Acute Hepatitis-B Surface Antigen Positive Hepatitis, The Journal of Clinical Investigation, 55:930-936, 1975

- 55) Alpert, E., Isselbacher, K.J., Schur, H.T.; The Pathogenesis of Arthritis Associated with Viral Hepatitis, *The New England Journal of Medicine*, 285:185-189, 1971
- 56) Shumaker, B.J., Goldfinger, E.S., Alpert, E., et al.; Arthritis and Rash Clues to Anicteric Viral Hepatitis, *Arch. Intern. Med.*, 133:483-485, 1974
- 57) Mc Mahon, B.J., Bender, T.R., Templin, D.W., et al.; Vasculitis in Eskimos Living in an Area Hyperendemic for Hepatitis B, *Jama*, 244:2180-2182, 1980
- 58) Gower, R.G., Sausker, W.F., Kohler, P.T., et al.; Small Vessel Vasculitis Caused by Hepatitis B Virus Immune Complexes, *J. Allergy Clin. Immunol*, 62:222-228 1978
- 59) Anuras, S., Mc Mahon, B.J., Chow, K.C., et al.; Severe Abdominal Vasculitis with Hepatitis B antigenemia, *The American Journal of Surgery*, 140:692-695, 1980
- 60) Sergeant, J.S., Lockshin, M.D., Christian, C.L., et al.; Vasculitis with Hepatitis B Antigenemia. *Medicine*, 55:1-11, 1976
- 61) Gocke, D.J., Hsu, K., Morgan, C., et al.; Vasculitis in Association with Australia Antigen, *The Journal of Experimental Medicine*, 134:330-335, 1971
- 62) Reznik, V.M., Mendoza, S.A., Self, T.W., et al.; Hepatitis B- Associated Vasculitis in an Infant, *The Journal of Pediatrics*, 98:252-254, 1981

- 63) Smoller, B.R., Mc Nutt, S., Contreras, F.; The Natural History of Vasculitis, Arch. Dermatol., 126:84-88, 1990
- 64) Gibson, L.E.; Cutaneous Vasculitis: Approach to Diagnosis and Systemic Associations, Mayo. Clin. Proc., 65:221-229, 1990
- 65) Ozawa, T., Levisohn, P., Orsini, E., et al.; Acute Immune Complex Disease Associated with Hepatitis. Etiopathogenic and Immunopathologic Studies of Renal Lesion, Arch. Pathol. Lab. Med., 100:484-486, 1976
- 66) Eknayan, G., Györkaj, F., Dichoso, G., et al.; Renal Morphological and Immunological Changes Associated with Viral Hepatitis, Kidney International, 1:413-419, 1972
- 67) Özsoylu, Ş.; Akut Hepatitler, Katkı Pediatri Dergisi, Cilt:9, Sayı:5, s:443-419, 1988
- 68) Owen, R.L., Shapiro, H.; Plevral Effusion, Rash and Anergy in Icteric Hepatitis, The New England Journal of Medicine, 291:963, 1974
- 69) Prestia, A.E., Lynfield, Y.L.; Scarlatiniform Eruption in Viral Hepatitis, Arch. Derm., 101:352-355, 1970
- 70) Dennis, A., Casciato, M.D., Calvin, A.; Aplastic Anemia Associated with Type B Viral Hepatitis, Arch. Inter Med., 138:1557-1558, 1978
- 71) Bilgiç, A.; Akut Viral Hepatitte Laboratuvar Bulguları, Editör Bilgehan H., Ayın Kitabı Ege Üniversitesi Matbaası, s.35-46, 1981

- 72) Thiers, V.; Nakajimo, R., Kremsdorf, D.;  
Transmission of Hepatitis B from Seronegative Subjects,  
Lancet, 2:1273, 1988
- 73) Hoofnagle, H.; Hepatit D, Jama, 2:495-499, 1989
- 74) Martimer, P.P., et al.; Hepatitis C Virus Antibody,  
Lancet, pp:798, 1989
- 75) Graeme, A.; Treatment of Acute and Chronic Viral  
Hepatitis, Boilliere's Clinical Gastroenterology,  
Vol:3, No:1, pp:1-20, January 1989
- 76) Demirmencioğlu, F., Kansu, E., ŐimŐek, H.; Kronik  
Aktif Hepatitli Hastalarda Levamisole Tedavisinin  
Hücre sel ve Humoral İmmüniteye Etkileri, CerrahpaŐa  
Tıp Fak. Dergisi, Cilt:19, s:147-153, 1988
- 77) De Man, R.A., Schalm, S.W., Heiftink, R.A., et al.;  
Long-Term Follow up of Antiviral Combination Therapy  
in Chronic Hepatitis B, The American Journal of  
Medicine, 85:150-154, 1988
- 78) Hirschman, S.Z.; Chronic Hepatitis in: Mandell G.L.,  
Douglas R.G., Bennett J.E., eds: Principles and  
Practice of Infectious Diseases, New York, Press III.,  
Livingstone Inc., pp:1017-1023, 1990
- 79) Balık, İ.; Viral Hepatitlerde Serolojik Markerler ve  
Anlamları, Türkiye Klinikleri, Cilt:7, s:305-311, 1987
- 80) Leyva, A., Bernal, M.C., Piedrola, G., et al.; A Study  
of the Evolution Spesific and Non-spesific Immune  
Complexes in Acute Hepatitis B and Choronic Hepatitis,  
J. Medical Microbiol., 26:237-239, 1988

- 81) Popp, J.W., Harrist, T.J., Dienstag, J.L., et al;  
Cutaneous Vasculitis Associated with Acute and Chronic  
Hepatitis, Arch. Intern. Med., 141:623-629, 1981
- 82) Han, Y., Hillman, M. Oren, R., et al; Vasculitis and  
Cryoglobulinemia Associated with Persisting  
Cholestatic Hepatitis A Virus Infection,  
Gastroenterology, 85:586-587, 1990
- 83) Non-A, Non-B Hepatitis with Necrotizing Vasculitis and  
Other Extrahepatic Manifestations (Editorial),  
The Journal of Rheumatology, 12:4, 1985
- 84) Lockshin, N.A., Hurley, H.; Urticaria as a Sign of  
Viral Hepatitis, Arch. Derm., 105:570-571, 1972
- 85) Weress, T.D., Tsai, C.C., Baldassare, A.R., et al;  
Skin Lesions in Viral Hepatitis, The American Journal  
of Medicine, 64:269-273, 1978
- 86) Nestor, P., Sanchez, M.D., Harriet, M., et al;  
Clinical and Histopathologic Spectrum of Necrotizing  
Vasculitis, Arch. of Dermatology, pp:121, Feb. 1985
- 87) Olsen, T.G.; Vasculitis in: Farmer E.R., Hood A.F.,  
eds: Pathology of the Skin, Prentice-Hall  
International Inc., USA, Press. I., pp:175-190, 1990
- 88) Walter, F., Gundula, S., Lever, J.B.; Histopathology  
of the Skin, Lippincott Comp., 6th Ed., USA,  
pp:167-170 (Lökositoklastik), pp:177-179 (PAN), 1983