

İki Sporadik E Hepatiti Vak'ası

TWO CASES OF SPORADIC HEPATITIS E VIRUS INFECTION

Dr.Fatma SIRMATEL*, Dr.Selim BADUR**, Dr.İbrahim BAYDAR*, Dr.O.Şadi YENEN***, Bio.Derya YÜKSEL**

*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi enfeksiyon Hastalıkları ABD, GAZİANTEP

**İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

***GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, enfeksiyon Hastalıkları ABD, İSTANBUL

ÖZET

Hepatit E virusu (HEV), gelişmekte olan ülkelerde epidemilere; gelişmiş ülkelerde ise sporadik enfeksiyonlara yol açan ve oral-fekal yoldan bulaştığı kabul edilen non-A, non-B hepatiti (NANBH) etkenidir. Virüsün klonlanmasını takiben, spesifik HEV antikorlarının saptanmasında kullanılmak üzere serolojik tanı teknikleri geliştirilmiş ve çeşitli ülkelere seroepidemiolojik veriler bildirilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizde ilk kez serolojik olarak kanıtlanmış iki sporadik EV hepatiti vakası bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit E virusu, Akut sporadik hepatit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:273-275

SUMMARY

Non-A, non-B viral hepatitis referred to as hepatitis E virus (HEV) causes epidemic outbreaks in developing countries and sporadic cases in developed countries. Viral transmission is thought to be faecal-oral. Successful molecular cloning of the virus and the subsequent expression of viral specific proteins have led to the improvement of the serological diagnostic methods, and seroepidemiological data was reported about this issue from different countries. In this study, two cases of sporadic hepatitis E, which was diagnosed by serologically from Türkiye were first reported.

Key Words: Hepatitis E virus, Acute sporadic hepatitis

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:273-275

Gelişmekte olan ülkelerde görülen akut viral hepatit vakalarının %50'sinden fazlasında A ve B hepatiti virüsleri dışındaki etkenler sorumludur(1). NANBH'leri şeklinde tanımlanan bu tip vakaların bir bölümünde, bulaşmanın oral-fekal yoldan olduğu belirlenmiş ve etken mikroorganizma hepatit E virusu (HEV) olarak tanımlanmıştır. Klinik seyri A hepatitü andıran ve ortalama inkübasyon süresinin altı hafta kadar olduğu kabul edilen E hepatiti, özellikle 15-29 yaş grubundan genç erişkinlerde görülmektedir (2). Gelişmekte olan ülkelere epidemilere yol açan HEV'e ait, kayıtlardaki ilk salgın 1955'li yıllarda Hindistan'da rastlanmıştır; daha sonraki dönemlerde ise, birçok ülkeden benzer salgınlar bildirilmiştir (3). Aynı etken, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere rastlanan akut sporadik hepatit vakalarının bir kısmından da sorumlu tutulmaktadır (4).

Geliş Tarihi: 19.08.1994

Kabul Tarihi: 01.09.1994

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Selim BADUR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı

Çapa 34390 İSTANBUL

1990'lı yıllara kadar özgül serolojik tanı yöntemleri geliştirilememiş olan HEV enfeksiyonları, bu tarihte Reyes ve ark. (5)'nin etkeni klonlamaları ve moleküler yapısını aydınlatmaları sonucu, spesifik olarak tanımlanabilir olmuş; sonuçta anti-HEV antikorlarını saptamak amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizde ilk kez klinik olarak hepatit E enfeksiyonu olabileceği düşünülen ve serolojik yöntemlerle doğrulanan iki hasta bildirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

a) Vakalar

İlk hasta 20 yıldır Gaziantep'de oturan 35 yaşında bir kadındı. Ateş, halsizlik, terleme, göz aklarında sararma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile kliniğe başvurmuştu. Öyküsünde, çocukluk çağlarında sarılık geçirdiğini ifade eden, ancak herhangi bir cerrahi müdahale ve parenteral girişim tanımlamayan hastanın fizik muayenesinde, skleralar ve cilt ikteri ile karaciğerin 2 cm. kot kenarını düzgün olarak geçecek şekilde palpe edilmesinden başka bir patoloji bulunmamıştır.

İkinci vaka, ilk hasta ile aynı semtte oturan 55 yaşında bir diğer kadın hastadır, ishal, ateş, baş ağrısı,

baş dönmesi, bulantı, kusma idrar renginde koyulaşma, dizüri, halsizlik ve yorgunluk gibi şikayetlerle kliniğe başvurmuştur. Çocukluğunda sarılık ve iki ay önce, transfüzyon yapılmaksızın disk ameliyatı geçirdiğini belirten hastanın fizik muayenesinde cilt ve skeleralar ikterik; karaciğerin kot kenarını 2 cm. kadar geçtiği belirlenmiştir.

Her iki hastaya üç hafta ara ile, iki kez klasik rutin biyokimya ve hematolojik tetkikleri ile, aşağıda belirtilen serolojik incelemeler yapılmıştır.

b) Serolojik incelemeler

Hastaların onbeşer gün ara ile alınan kan örneklerinde; HBsAg, Anti-HBc-IgM, Anti-HAV-IgM, Anti_HCV (Diagnostic Pasteur, Fransa); Anti-HAV total, Anti-HCV-IgM (Abbott, Almanya); Anti-CMV-IgM (organon teknica, Hollanda) ve Anti-EBV-VCA-IgM (Gull, Belçika) tetkikleri ELİSA tekniği uyarınca gerçekleştirilmiştir.

Aynı örneklerde Anti-HEV incelemesi, yine ELİSA tekniği ile yapılmıştır; bu amaçla virüsün genomunun ORF2 ve OR.F3 bölgelerine tekabül eden SG-3 ve 8-5 rekombinant proteinlerinin antijen olarak kullanıldığı ELİSA yöntemi uygulanmış; belirtilen antijenler ile kaplı bilyalar, hasta serumu ile inkübe edildikten sonra, spesifik antikorların varlığı, peroksidaz işaretli anti-insan immunoglobulinleri ve uygun substrat ilavesi ile belirlenmiş; sonuçlar 492 nm dalga boyunda, absorbans değerinin ölçümü ve pozitif/negatif kontrollerin reaksiyon şiddeti belirlenerek saptanmıştır (Abbott, HEV-EIA). Anti-HEV incelemesi, her iki vakanın çevresinde yaşayan 62 bireyde de uygulanmıştır.

BULGULAR

Birinci vaka; hastaneye yatışında yapılan tetkiklerinde, idrarda protein, bilirubin ve ürobilinojenin artmış olduğu, hematolojik incelemelerde beyaz küre: 6200/mm³, sedimantasyon: 25 mm/s; formül lökositde, lenfosit hakimiyeti; kanda üç hafta ara ile gerçekleştirilen biyokimyasal analizlerde ise, AST: 933 ve 65 u, ALT: 547 ve 350 u; total bilirubin %3.1 ve 2.1 gr; direkt bilirubin %2.9 ve 6.9 mg olarak bulunmuştur.

İkinci hasta; hematolojik incelemeler normal (beyaz küre: 7600/mm³, sedimantasyon 23 mm/s, formül lökositde, lenfosit %50), kanda üç hafta ara ile gerçekleştirilen incelemelerde, AST: 101 ve 87 U, ALT: 62 ve 79U, total bilirubin %9.4 ve 2.8 mm; direkt bilirubin %4.8 ve 1.5 mm, alkalen fosfataz 120U, LDH: 492 U olarak belirlenmiş, idrarında bilirubin ve ürobilinurojenlerin varlığı saptanmıştır.

Her iki hastanın yapılan serolojik tetkiklerinde: Anti-HAV (total) antikorları pozitif, HBsAg, Anti-HBc-IgM, Anti-HAV-IgM, Anti-CMV-IgM, Anti-EBV-VCA-IgM, Anti-HCV, Anti-HCV-IgM göstergeleri ise negatif bulunmuştur. Buna karşılık hastaların hastaneye yattıkları tarihte alınan örnekler ile, taburcu olduktan birer ay sonra kontrol amacıyla hastaneye başvurduklarında alınan

örneklerde gerçekleştirilen Anti-HEV araştırması, titre artışı göstererek (negatif serum ile yapılan dizi sulandırımında: birinci hastada: 1/100 ve 1/400, ikinci hastada 1/100 ve 1/200 sulandırımında pozitif) pozitif sonuç vermiştir.

Hastaların yakın çevrelerine ait 62 kişiden (aile bireyleri ve aynı hijyen koşullarında yaşayan komşular) alınan örneklerde ise 7'sinde (%11.3) Anti-HEV pozitifliği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Epidemik NANBH (ENANB) ile ilgili ilk bulgular 1955'li yıllara uzanmaktadır, bu tarihte Hindistan'da 29.000 vakalık bir hepatit salgını bildirilmiş, daha sonraki yıllarda ise, benzer özellikler gösteren epidemilere Asya ve Afrika kıtalarındaki çeşitli ülkelerde rastlanmıştır.

Bu salgınlar sırasında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulmasına muhtemelen sorumlu etkenin izolasyonu amacıyla yapılan çalışmalar tüm gayretlere rağmen başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Aynı dönemde deney hayvanlarında seri pasajlar yapılabilmiş (6,7) ve akut dönemde dışkıda viral hepatitlerin gösterilmesi mümkün olmuştur (1,8). 1980'li yıllarda, başlıca bulaşma biçiminin parenteral yoldan olduğu kabul edilen NANBH etkeni, Hepatit C virusu (HCV); ENANB etkeni ise HEV olarak isimlendirilmiştir.

HEV Enfeksiyonlarını tanısı için, spesifik antijen-antikor reaksiyonları geliştirme çabaları başarısızlıkla sonuçlanırken, ilk kez Kravvczynski ve Bradley (9) önce infekte maymunların hepatositlerinde sitoplazmaya yerleşmiş HEV antijenlerini göstermeyi başarmışlar; daha sonra da bu antijenleri içeren karaciğer kesitlerini "immün fluoresans blokaj" tekniği için kullanarak, hasta serumlarında spesifik antikorları gösterebilmişlerdir. Ancak, rutine uygulanabilir özellikteki testlerin gelişimi, 1990 yılında Reyes ve arkadaşlarının (5) etkeni klonlamaları, genoma özgü c.DNA'yı elde etmeleri ve sonuçta rekombinant HEV antijenini üretmeleri ile mümkün olmuştur. Günümüzde, Anti-HEV antikorlarının tesbiti amacıyla geliştirilen ELİSA kitlerinde ORF2 ve 3 bölgelerine ait antijenler kullanılmaktadır.

Klinik olarak hepatit E enfeksiyonları, genelde A tipi viral hepatitlerin seyrine benzer özellikler göstermektedir, kronikleşmenin rastlanmadığı HEV enfeksiyonlarının ilginç bir özelliği gebelerde ölümcül seyretmesidir. Klasik olarak akut viral hepatitlerde gözlenen iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, bazen kusma ve ateş ile seyreden belirtiler ve sarılık tablosu genelde hafif atlatılmakta ve en fazla altı haftada (ortalama 24 gün) sonlanmaktadır (6).

Oral-fekal yoldan bulaşan A tipi viral hepatit enfeksiyonlarının ülkemizde çok yaygın olduğu bilinmektedir (10,11). Buna karşılık benzer biçimde bulaşan HEV enfeksiyonlarının durumunu gösteren yayınların sayısı çok azdır. Kaynağın ortak kullanılan kontamine su olduğu

belirtilen ilk NANBH epidemisi 1989 yılında Doğançık ve ark.(12) tarafından Ankara'daki bir askeri okuldan bildirilmiştir. Ülkemizdeki Anti-HEV antikorlarına ait ilk seroepidemiolojik tarama ise Thomas ve ark. (13) tarafından yayınlanmış olup, çalışmada, beklenenin aksine toplumda sadece %5.9 oranında seropozitiflik saptanmış ve Adana yöresinden toplanan kanlarda Anti-HEV varlığı, diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise, beslenme alışkanlıkları açısından benzer bir ilimiz olan Gaziantep'de akut viral hepatit tanısı ile kliniğe yatan; diğer bilinen viral hepatit etkenlerine ait serolojik incelemeleri negatif sonuç veren ve sadece Anti-HEV antikorları pozitif bulunan iki vaka ülkemizde serolojik olarak doğrulanmış ilk E hepatiti şeklinde değerlendirilmiştir.

Hepatit E infeksiyonunda, şu an için elimizde mevcut tek rutin tanı tekniği ile saptanan antikorların, erken oluştuğu ve uzun süre kalıcı olmadıkları bilinmektedir (6,14,15). Bu nedenle, hastalık belirtileri ortaya çıktıktan kısa süre sonra, her iki hastamızda Anti-HEV antikorlarını pozitif bulmuş olmak şaşırtıcı değildir. Antikor varlığının kısa süreli olması ise, ülkemizden bildirilen ilk sero-epidemiolojik çalışmada (13), Anti-HEV oranının beklenenin aksine düşük bulunmasının bir nedeni olabilir.

HEV infeksiyonlarını, A tipi viral hepatitiden ayıran bir diğer özellik, aile içi ve yakın çevreye bulaşmanın düşük düzeyde olmasıdır. Örneğin Nepal'deki salgın sırasında, hastalanan bireylerin aile çevresinde sadece %2.4 oranında bulaşmanın söz konusu olduğu; bu oranın A tipi viral hepatit için %20'lere ulaştığı bildirilmiştir (1). Bizimde saptadığımız iki vakanın erişebildiğimiz aile çevresi ve komşularından alınan toplam 62 kişiye ait serum örneklerinin sadece %11.3'ünde seropozitiflik saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bradley DW, Krawczynski K, Purdy MA. Hepatitis E virus-Epidemiology, natural history and experimental models, "Viral hepatitis-Scientific basis and clinical management, Eds: A J Zuckerman, HC Thomas" Churchill Livingstone, Edinburg 1993:379-83.
2. Field HA, Favorov M, Margolis HS. The hepatitis E virus: a review, J Clin Immunoassay 1993; 16:215-23.
3. Bradley DW. Hepatitis E. Epidemiology, aetiology and molecular biology, Rev Med Virol 1992; 2:19-28.
4. Arankalle VA, Chobe LP, Jha J, Chadl. MS, Banerjee K, Favorov MO, Kalinina T, Fields H. Aetiology of acute sporadic non-A, non-B viral hepatitis in India J Med Virol 1993; 140:121-5.
5. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW. Isolation of a c.RNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis, Science 1990;247:1335-39.
6. Panda SK, Datta R, Kaur J, Zuckerman AJ, Nayak NO. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis recovery of virus-like particles from an epidemic in south Delhi and transmission studies in rhesus monkeys, Hepatology 1989; 10:466-72.
7. Tsarev SA, Emorson SU, Tsarev TS, Yarbough PO, Lewis M, Govindarajan S, Reyes GR, Shapiro M, Purcell RH. Variation in course of hepatitis E in experimentally infected cynomolgus monkeys, J Infect Dis 1993; 167:1302-06.
8. Bradley DW, Krawczynski K, Purdy MA. Hepatitis E virus-Diagnosis, "Viral hepatitis-Scientific basis and clinical management, Eds: A J Zuckerman, HC Thomas" Churchill Livingstone, Edinburg 1993:373-7.
9. Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis, identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques, J Infect Dis 1989; 159:1042-49.
10. Babacan F, Över U. A hepatiti, "Viral hepatit 92, Ed: K Kılıçturgay" Viral hepatitle savaşım derneği yayını, Tayf Ofset İstanbul 1992.16-44.
11. Turfan M, Arıkan E. Değişik gruplardaki bireylerde anti-HAV-IgG oranları, Dicle ÜnivTıp Fak Derg 1987; 99:1-4.
12. Doğançık L, Hacıbektaşoğlu A, Yenen OŞ, Gün H, Çifter B, Koç Ö, Uzunalımoğlu Ö, Kocabalkan F. Ankara Güvercinlik bölgesinde saptanan su kaynaklı bir non-A, non-B hepatit epidemisi. Gata Bülteni 1989; 31:141-9.
13. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. Lancet 1993; 341:1561-62.
14. Dawson G, Mushahwar ZK, Chan KH, Gitnick GL. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan Lancet 1992; 340:426.
15. Mushahwar IK, Dawson G J, Bile KM, Magnius LO. Serological studies of an enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Somalia, J Med Virol 1993; 40:218-21.