

İnfeksiyon

Viral Hepatitler

Ayşenur PAÇ
Ayhan KANAT

Bu terim, etiyolojik ve immünolojik olarak farklı virüslerin karaciğerde meydana getirdikleri primer enfeksiyon için kullanılır. Hepatite sebep olan virüslerin erjidemiyoloji ve moleküler biyolojisinin daha iyi belirlenmesinin pediatrik pratiğe direkt etkisi olmuştur. Günümüzde serolojik markerler aracılığıyla, bilinen hepatit virüslerden birisiyle karşılaşarak, enfeksiyonu almış bir kişinin teşhisi, serumunda bulunan viral ajan ve antikorların tesbit edilmesiyle konmaktadır. Bu yöntemle, yüksek riskli gruptan sağlam kişilere bulaşın önlenmesi için tedbir alınması mümkün olabilir. Perinatal dönemde virüsü olan ve enfeksiyona yakalanan çocuklarda daha sonra yüksek oranda hepatosellüler karsinoma ve siroz geliştiği gözönüne alınırsa transmisyonu önlemenin önemi daha iyi anlaşılır.

Karaciğerin primer viral enfeksiyonundan eskiden Hepatit A ve B virüsü sorumlu tutulmaktaydı. Bugün bu iki virüse yeni virüsler eklenmiştir.

Akut ve Kronik Hepatitin Günümüzde Bilinen Formları

A. Akut Viral Hepatit

1. Tip A: 27 nm. büyüklüğünde RNA virüsü olan Hepatit A virüsü ile oluşur.

2. Tip B: 42 nm. büyüklüğünde DNA virüsü olan Hepatit B virüsü ile oluşur.

3. Tip D: 35-37 nm. büyüklüğünde, RNA nükleo-proteinleri içeren defektif bir virüs olan Delta Virüsü ile oluşur. Daima Hepatit B enfeksiyonu ile birlikte bulunur.

4. Parenteral ve Posttransfüzyon Non A - Non B Hepatiti: Bugüne kadar tesbit edilememiş viral ajan veya ajanlara bağlı olarak oluştuğuna inanılmaktadır.

B. Kronik Viral Hepatit

1. Kronik B tipi Hepatit
2. Kronik Delta Hepatiti
3. Kronik Non A - Non B Hepatiti

Bunların dışında sitomegalo virüsü, Ebstein-Bar Virüsü, Varisella zoster gibi bazı virüslerin oluşturduğu sistemik hastalıklar sırasında sekonder olarak da hepatit meydana gelebilir.

Etiyoloji

Hepatit A Virüsü: Bu virüsün oluşturduğu enfeksiyon, 2000 yıl önce Epidemik İkterus diye ilk defa Hipokrat tarafından tarif edildi. Hepatit A, akut viral hepatitin en sık karşılaşılan formudur (2). Sferik, kılıfsız, 27 nm. büyüklüğünde, RNA içeren partikülleri olan pikarnogrup enterovirüslerden birisidir. Bu virüsün de poliovirüsü gibi diğer enterovirüslere benzer özellikleri vardır. Bu virüsle oluştuğu bildirilen vakaların hemen hemen 1/3'ü çocuk olmasına rağmen, çocuklarda belirtilerin minimal olması veya bunların genellikle asemptomatik olmalarından dolayı, asıl oranın daha yüksek olma ihtimali vardır.

Hepatit A Enfeksiyonunun yüksek oranla bulaşıcılığı vardır. Vakaların çoğunda enfeksiyon direkt yada indirekt olarak fekal-oral yolla bulaşır. Taşıyıcılık durumunun olup olmadığı bilinmemektedir. Bundan dolayı insanlarda Hepatit A Virüsü (HAV) enfeksiyonunun kişiden kişiye bulaşma yoluyla oluştuğu kabul edilmektedir. Virüs en fazla, fekal ekskresyonun, olduğu preikterik fazda bulaştırılır. Sanlık oluşmasından sonra bulaşıcılık oranı azalmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucu, Hepatit A Virüsü (HAV) antikorunun müsbetliği ile sosyo-ekonomik seviye arasında ilişki olduğunu göstermektedir (2). Yine çalışmalara göre stok oranı en yüksek olan grup ilkokula giden çocuk grubudur. Hastalığa yakalanan çocuklar sıklıkla asemptomatiktir. Birçok patojen enterik mikroorganizma için sessiz vektör olarak

tanımlanan çocuklar, HAV içinde sessiz vektör olabilirler. Bundan dolayı hijyene dikkat edilmeyen ve çocukların birarada buldukları yerlerde transmisyonun yüksek olması ilginç olmamalıdır. Yine hijyenin iyi olmadığı yerlerde nasokomial infeksiyonların oluştuğu da bildirilmektedir.

Hepatitis B Virüsü: 1965 yılında Blumberg ve Ark.nın Avusturalya antijenini keşfetmelerinden sonra uzun süre Avusturalya antijeni olarak adlandırılan bu virüs, 42 nm. büyüklüğünde olup, DNA içerir. İntak virionlar yada Dane partikülleri sferiktir. Bu virüs HEPADNA olarak isimlendirilen yeni bir virüs sınıfına dahil edilmiştir.

Hepatitis B Surface Antijeni (HBsAg): Enfekte hepatositlerde viral replikasyonla aşırı miktarda HBsAg yapılır. Bu antijen 22 nm. çapında, sferik yada tübüler şekilde enfekte kişinin sirkülasyonunda bulunur. Hepatitis B Virüsü (HBV) direkt olarak sitopatik değildir. Gerçekten hastalığın devam etmesinden yada iyileşmesinden immun mekanizmalar sorumludur. Virüsün eradikasyonu da büyük ihtimalle sitotoksik T hücre lizisi ile olmaktadır. Anti-HBs ile birlikte HBsAg. in kullanılması tavsiye edilen durumlar:

1. Kan ürünlerinin ve vericilerden alınan kanların Hepatitis B yönünden kontrolünde,
2. Hepatitis B taşıyıcılığının olduğu akut ve kronik hepatitin teşhisinde,
3. Hepatitis B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisini, patogenesini ve immünolojik yönünü araştırılan çalışmalarda,
4. Profilakside kullanılan aktif ve pasif immunizasyon yöntemlerinin değerlendirilmesinde.

Anti-HBs Testi: B tipi hepatitleri düzelmiş olan hastalarda nekahat dönemindeki antikorları tesbit etmek için kullanılır.

Hepatitis B Kor Antijeni (HBcAg): Kor komponentidir. Serbest HBcAg akut hepatitlerde yada hepatitis B virüsü taşıyıcısı olan kişilerin serumunda tesbit edilemez. Bu antijen hepatositlerin nükleusunda ve HBs partiküllerinin iç kısmında tesbit edilir.

Anti-Hbc Testi: Akut B tipi hepatiti olan kişilerin serumunda ve immun cevaptan sonra subklinik hepatiti olan kişilerin serumunda tesbit edilir.

Hepatitis B e Antijeni (HBeAg): İmmünolojik olarak HBsAg ve HBcAg den farklıdır. Bu antijen HBV'in nükleokapsidinin düşük molekül ağırlıklı bir komponentidir. HBeAg yalnızca HBsAg'in müsbet olduğu serumlarda bulunur. Serumda HBsAg'den sonra belirir ve ondan daha önce kaybolur.

HBeAg enfektivitenin en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Bu antijenin serumda uzun süre tesbit edilmesi kronik aktif veya persistent hepatitin geliş-

tiğini gösterebilir. Fakat bunun prognostik bir gösterge olarak önemi bazı araştırmacılar tarafından uygun görülmemektedir.

Anti-HBe ise B tipi hepatitleri düzelmiş olan hastalarda tesbit edilebilir.

HBV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi: Transmisyon genellikle kan değişimi veya herhangi bir vücut sıvısı ve salgısı aracılığıyla parenteral yolla olur. Enfeksiyon kaynakları ise, sağlıklı kişiler, kronik taşıyıcılar ve akut hepatitis B Virüs Enfeksiyonu olan kişilerdir. Herhangi bir temasla yada anneden çocuğa geçişte muhtemel transmisyon yollarıdır. Çok küçük miktarlarda da olsa enfekte kişilerin tükürüğünde HBV bulunabilmektedir. Yani ısırma yoluyla enfeksiyon bulaştırılabilir. Fakat aynı oyuncağın kullanılması gibi indirekt oral yolla transmisyon olmaz. Dönerlerden alınan kanlarda HBsAg taraması yapılmadığından dolayı, posttransfüzyon hepatitis B sayısının gittikçe arttığı kabul edilmektedir (2). Başkasına transplante edilen organlarda HBV için vektör olabilir. Mesleği yada hastalığı nedeniyle kan ve kan ürünleriyle sık sık temasta bulunan erişkinlerde enfeksiyonu alma riskindedirler, bu riskin de oldukça yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Aynı şekilde renal dializ hastalarında renal dializ ünitesi personeline, diş hekimlerinde, onkoloji servisi ve laboratuvar personeline ve hastalarla temas etmiş iğnelerle temas eden kişilerde de HBV enfeksiyonunun daha sık olarak görüldüğü bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığında HBV ile ilgili son gelişmeler yalnızca hastaların sağlığını korumayı değil aynı zamanda kendi sağlığımızı korumamız gerektiğini göstermektedir. Ülkemiz.de Samsun 19 Mayıs Üniversitesinde yapılan bir çalışmada doktorlardaki HBsAg prevalansı %6.2 olarak bulundu. Aynı prevalans hemşirelerde % 13.95. hastabakıcılarda ise, <5,66 bulundu (4). Reingold ve Ark. da diş hekimleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, diş hekimlerinde seromarkerlerin müsbetliğinin çalışmış oldukları yıllara doğru orantılı olduğunu ve diş hekimlerinin kullandığı eldiven, maske gibi koruyucu cerrahi araçların transmisyonu önlemede tam olarak etkili olmadığını ileri sürerek, diş hekimlerinin profilaktik olarak aşılınmaları gerektiğini ileri sürdüler (13).

HBV Enfeksiyonunun sık olarak oluştuğu yüksek riskli gruplar şunlardır: 1. Anneleri kronik taşıyıcı olan çocuklar, 2. Sık sık kan transfüzyonu yapılması gereken hastalar ve hemofililer, 3. Parenteral ilaç kullanma alışkanlığı olanlar, 4. Kreşe gönderilen çocuklar ve endemik bölgelerdeki anaokulu çocukları.

Perinatal ve anne sütü ile beslenen bebeklere taşıyıcı anneden süt yoluyla transmisyonun olduğu ileri sürülmektedir. Süt ile geçiş kesin olarak isbatlanamadı. Fakat perinatal transmisyonun birçok ülkede enfeksiyonun önemli bir geçiş yolu olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca dünyada HBsAg taşıyıcılarının sayısının gittikçe artmasının en önemli sebebi olarak ta perina-

tal transmisyon suçlanmaktadır (2). Perinatal dönemde ve daha ileriki dönemlerde bir infantın HBsAg müsbet olmasını etkileyen faktörler: a) Annenin HBsAg müsbet olması, b) Maternal HBsAg titresi, c) Anne serumunda HBV'e özgü DNA'nın yada DNA polimeraz aktivitesinin olması, d) Kordon kanında HBsAg müsbet olması, e) Anneden daha önce HBsAg müsbet çocukların doğmuş olması.

Virüsün Anneden Çocuğa Muhtemel Geçiş Yolları

1. Gebeliğin son dönemlerinde virüs plasentadan geçebilir, 2. Doğum sırasında amniotik sıvının yada kordon kanının bebek tarafından yutulması yoluyla, 3. Emzirme sırasında süt yoluyla da geçiş olabilir. Kronik Hepatit B Taşıyıcısı olan yada gebeliğin son trimesterinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren annelerin çocuklarının ancak %2,5'inde doğumdan hemen sonra antijen tesbit edilebilmektedir (10). Bu da muhtemel bir intrauterin enfeksiyonu akla getirmektedir. Geri kalan %95-97,5'lük vakada antijenemi 2-5 ay sonra tesbit edilebilir. Bu durum Shou ve Ark'larını (1988) transmisyonun önlenmesinde sezaryenin rolünü araştırmaya şevketti. Bu araştırmacılar HBsAg müsbet annelerin sezaryenle doğurtulan çocuklarında, vajinal yolla doğurtulan çocuklara oranla daha az oranda HBsAg müsbetliğine rastlandığını bularak, HBsAg müsbet annelerin sezaryenle doğum yaptırılıp, daha sonra çocuklara immunoprolaksi uygulanması halinde daha iyi korunma sağlanabileceğini ileri sürdüler (15). Fakat diğer bazı araştırmacılar sezaryen olumlu bir etkisinin olduğunu teyit etmediler. Yine bazı araştırmacılar çeşitli vücut sıvılarında HBsAg'i araştırdılar ve vajinal sıvıda amniotik sıvıya göre daha sık olarak HBsAg müsbet olduğunu buldular (5).

Perinatal Hepatit B Transmisyonuna, HBeAg'inde etkisi vardır. HBeAg müsbet annelerin enfeksiyonu bulaştırma oranı yüksektir. HBeAg müsbet bir anneden doğmuş çocuğun kronik hepatit B enfeksiyonuna yakalanma şansı %90'dır. Yine bu çocukların büyük kısmı daha sonraki hayatlarında hepatosellüler karsinoma ve siroz olma riskindedirler. Hem HBsAg, hemde anti-HBe müsbet annelerin enfeksiyonu çocuklarına geçirme şansı ise %20'den düşüktür (2). Bu infantlarda enfeksiyon bazan fatal olmasına rağmen genellikle komple iyileşme olur, kronik taşıyıcılık durumu nadirdir.

Enfeksiyonu alan çocuklarda yukarıda da belirtildiği gibi %90 ihtimalle kronik hepatit gelişir, yada kronik hepatit B taşıyıcılık durumu ortaya çıkar. Enfeksiyonun meydana geldiği yaş ne kadar küçükse sonuçta oluşacak kronik hepatit B şansı o kadar yüksektir. Bu durum virüsü yok edecek veya aktif immunitiyi geliştirecek immünolojik mekanizmaların immatür olmasına bağlanabilir. Bu nedenle enfekte olan bebekler ebedi olarak (uzun süre) virüsü bulundurabi-

lirler ve hepatit B enfeksiyonunu yayabilirler. Amerika'da enfekte olan infantlarda kronik hepatit B enfeksiyonunun siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi sekellerin gelişmesinde etkisi %25 olduğu bildirildi (10).

Hepatit D Virüsü (Delta Virüsü): İlk defa 1977 yılında İtalyan HBsAg taşıyıcılarının serumunda ve hepatositlerinde tesbit edilen 35-37 nm. büyüklüğünde defektif bir virüsdür. Bağımsız viral partiküller olarak geçer. Fakat ancak HBV ile birlikte olursa enfeksiyona sebep olabilir. Direkt olarak sitopatik değildir. Kronik HBsAg taşıyıcılarında delta enfeksiyonu sıklıkla kronik aktif hepatit veya fulminanhepatitle sonuçlanır.

Parenteral ilaç kullananlar yüksek risk grubundadır, fakat temaslada bulaş olabilir.

Non A - Non B Hepatit Virüsü: Viral hepatitli hastaların bazılarında, serolojik testlerle ne A tipi, ne B tipi, ne de D (delta) tipi hepatit virüsünün markerleri tesbit edilemez. Bunlar Non A - Non B Hepatiti olarak adlandırılırlar. Eksperimental olarak transmisyon oluşturabilmesinden dolayı olayın viral ajanlarla meydana gelip gelmediği hakkında şüphe yoktur. Fakat günümüze kadar yapılan yoğun çabalara rağmen, enfeksiyondan sorumlu ajan veya ajanların ultrastruktural ve serolojik özellikleri tesbit edilemedi. Amerika'daki non A - non B hepatiti vakalarının %90'nının transfüzyon sonrası olduğu kabul edilmektedir (2,17). Bu nedenle transfüze edilen kan ve kan ürünleri ile meydana gelecek primer enfeksiyöz risk non A - non B (NANB) hepatitidir. Yine Amerika'da transfüze edilen 100 kan ile 1-2 hepatit vakasının olduğu ileri sürülmektedir. Çocuklarda da non A-non B (NANB) hepatiti sık sık kan transfüzyonu yapılan çocuklarda oluşmaktadır. Yani sık sık kan transfüzyonu yapılan çocuklar risk içindedir. Gelişmiş ülkelerdeki NANB hepatiti insidensindeki artıştan ticari gaye ile verilen kanlar sorumlu tutulmaktadır. Yine sporadik hepatit vakalarının %20-35'inden NANB hepatiti sorumlu tutulmaktadır (2). Fakat hiçbir zaman kan ve kan ürünleriyle karşılaşmamış vakalarda da NANB hepatitin olduğu bildirildi (2). Burada transmisyon enteral yolla meydana gelmiş olabilir.

Virüsü alan kişilerde sıklıkla NANB taşıyıcılığı meydana gelir. Bu virüsün kan ve kan ürünleri ile sağlam kişilere bulaştırılması ileride belki de yeni geliştirilecek tekniklerle virüsün etkisiz hale getirilmesi ile önlenecektir ya da rekombinant DNA tekniği ile üretilen insan pıhtılaştırma faktörleri gerektiğinde sık sık kan transfüzyonu yapılan hastalarda tercih edilecektir.

Patoloji

Akut Viral Hepatit: HAV ve HBV ile oluşan akut hepatitin histolojik görünüşü benzerdir. Biopside lobülün infalamasyonu ve nekrozu, nekrozun daha sonraki yapısal değişiklikleri ve safra kanal elementlerinin meşşimal proliferasyonu vardır. Anakterik hepatitte de aynı histolojik görünüm ortaya çıkar, fakat daha az belirgindir.

Hepatit tam olarak yerleşince karaciğer hücrelerinin dejenerasyonu ve ölümü, kupfer hücrelerinin proliferasyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra kanal hücrelerinin proliferasyonu oluşur. Hepatik hücredeğişiklikleri tüm lobülü tutar, fakat lobülün merkezinde daha fazladır. Hücreler genellikle şişmiştir ama bazen büzülmüşte olabilirler. Lezyon ilerleyince çeşitli derecelerde kollaps, retikulum liflerinin yoğunlaşması, keroid pigment ile büyük fagositik hücrelerin birikmesi oluşur.

Genellikle tam bir rezolüsyon oluşur. Karaciğer hücrelerinin komple rejenerasyonu 2-3 ayda oluşur. Bunun yanında kronik persistent, kronik aktif hepatit, postnekrotik skar ile iyileşme siroz, fatal masif nekrozda meydana gelebilir.

Kronik Aktif Hepatit: Karakteristik olarak portal sahada ve hepatik lobül ; içindeki nekroz foküslerinde lenfosit ve plazma hücrelerinin toplanması biopside görülür. Piec-meal nekrozda görülebilir. Lobüler kollaps ve portal sahalara uzanan nekroza, submassif nekroz denir ve kötü prognosu gösterir. Portal fibrosis de oluşabilir.

Kronik Persistent Hepatit: Buradaki lenfositik infiltrasyon özellikle portal triada olmak üzere sınırlı kalır. Karaciğerin lobüler yapısı korunur, bu da hepatosellüler harabiyetin olmadığını ya da hafif olduğunu gösterir. Fibroz hafiftir veya yoktur. Kronik aktif hepatit için tipik olan piec-meal nekroz kronik persistent hepatitte yoktur.

Fulminant Hepatit: Karaciğer küçülür, rengi be-nekli sarıya döner. Histolojik olarak yaygın diffüz nekroz ve hepatositlerin kaybolduğu görülür. Hepatositlerin yerini inflamatuvar infiltrant alır. Karaciğerin lobüle yapısı kollabe olabilir. Kupfer hücreleri ve histiositler fagositoya uğramış materyal içerirler. Kanaliküllerde safra trombusu görülebilir. Bazen lobüllerin periferinde canlılığını devam ettiren hepatosit görülebilir.

Hasta genellikle 10 gün içinde ölür, birkaç gün yaşayabilirse karaciğer dokusunun rejenerasyonu başlayabilir. Rejenerasyon ilerlerse pseudo lobüller oluşur.

İmmunopatoloji

Hepatitis A: Akut hepatitin klinik olarak başlamasından önce HA antijeni hepatositlerin sitoplazmasında tesbit edilebilir. Klinik ve histolojik

Hepatitis A: Akut hepatitin klinik olarak başlamasından kısa bir süre HA antijeni hepatositlerin sitoplazmasında tesbit edilebilir. Klinik ve histolojik bulguların çıkıp, Ig M cinsispsesifik anti-HAV oluşmasından sonra hızlı bir şekilde azalır. Bu bulgular hepatosellüler harabiyetin sitotoksik faktörlerden ziyade immünolojik yolla oluştuğunu göstermektedir.

Hepatitis B: Bu virüs te sitopatojenik değildir. Bu virüsle oluşan karaciğer nekrozu, doku savunmasının bir sonucudur. Yani immün cevapla ilişkilidir. Akut hepatitin iyileşmesi, enfekte hücrelerden virüsü elimine edecek immün cevabın oluşması ile olur. Karaciğer de immün cevap oluşmadan önce mevcut olan HBsAg ve HBcAg gibi viral antijenler akut hastalık sırasında yok edilirler. Kronik hepatit B ise immün cevabın kalitatif ve kantitatif olarak yetersiz olması sonucu gelişir.

Böbrek transplantasyonunda yapıldığı gibi ileri derecede immün supresyon yapılan durumlarda, HBV karaciğer hücrelerinde herhangi bir tahribat yapılmadan bulunabilir, diğer taraftan kronik aktif hepatitte piecemeal nekroz oluşmasının kısmen yetersiz immün cevabın sonucunda oluştuğu söylenebilir.

Patogenez: Sarılık safra akımının tıkanması ve parenşimal hücrelerin harabiyetinden dolayı oluşur. Hem direkt, hem de indirekt bilirubin yükselir. Barsaklarda bilirubinden oluşan ürobilinojen normalde reabsorbe edilir. Harabiyete uğramış karaciğer bunu tekrar ekskrete edemeyebilir, bu da daha sonra idrarla atılır. Yükselmiş serum alkalin fosfatası, 5 nükleotidas veya gamma glutamil transpeptidaz aktivitesi biliobstrüksiyonu düşündürür.

Harap olmuş karaciğer hücrelerinden kana serum transaminazlarının ekskrete edilememesi, harabiyetin süresi ve derecesi ile orantılıdır. SGPT, SGOT'e göre harabiyeti göstermede daha spesifiktir. Eritrosit, iskelet, kas hücresi ve miokard hücresi gibi bazı hücrelerin yaralanma sonucunda da SGOT artabilir. Fulminant Hepatit gibi ileri derecedeki karaciğer hastalıklarında transaminazlarda düşme olabilir. Bu da parenkim hücrelerinin total olarak harap olduğu anlamına gelir.

Karaciğer hücrelerinin tahrip olması ayrıca karaciğerin normal fonksiyonundan sapmalara neden olur. Uzmanış protrotrombin zamanı, pıhtılaşma için gerekli proteinlerin sentez edilememesinden dolayıdır. Bilier akımın obstrüksiyonu, barsağa safra tuzlarının akımını azaltır, bu da yağ asitlerinin absorpsiyonunu zorlaştırır.

Klinik: Preikterik ve ikterik diye ikiye ayrılabilir.

Preikterik Faz: özellikle erişkinlerde ö.güne kadar uzayabilen ateş olur. Ateşin yanında baş ağrısı, halsizlik, zayıflama, bulantı, kusma ve abdominal ağrı bulunur. Eğer oluşursa ürtiker, artralji ve artritte bu fazda oluşur. Bu son sayılan bulgular genellikle tip B

hepatitin bulgularıdır. KC büyük ve hassastır. Bazı hastalarda splenomegali ve lenfadenopati oluşabilir.

İkterik Faz: Ateş azalırken sarılık ortaya çıkar. Genellikle koyu bir idrar çıkarma vardır. Küçük çocuklarda faza geçişte sıklıkla semptomlar kaybolur ve hastanın iştahı geri döner. Sarılık ileri derecede olduğu zaman hasta kendini iyi hisseder. Bunun yanında erişkinlerde ikterik fazda bazı semptomların eksaserbasyonu oluşabilir. Bu semptomlar zayıflama, bulantı, kusma ve abdominal ağrıdır. Mental depresyon, bradikardi, pruritis gibi semptomlar erişkinlerde sık olmasına rağmen çocuklarda nadir görülür. Hastaların %25'inde dalak palpabldır. Büyümüş olan dalak hassastır. Feçes kil rengindedir. İkterik faz adultlarda birkaç ay sürebilir. Erişkinlerde 3-4 hafta süren ortalama sürenin tersine çocuklarda bu süre 8-11 gün sürer. Sanlık geçince hastanın iştahı geri döner. Bu sırada hasta kendini iyi hisseder. Kaide olarak nekahat dönemi hızlı bir şekilde olur. Aşırı kilokayı adultlarda çocuklara göre daha sık olarak görülür.

Bebeklerle, yaşı 3 yaşın altındaki çocuklarda hepatitin sık olarak anikterik olduğuna dair bulgular vardır. Çocuklarda hepatitin anikterik/ikterik oranı 10/1 kabul edilmektedir (16).

Etkenlere göre kliniği ele alırsak;

HAV'ın ortalama inkübasyon periodu 15-40 gündür. Preikterik fazında yukarıda bahsedilen nonspesifik semptomlar vardır. HAV'in laboratuvar teşhisi ise HAV antijeninin serumda tesbit edilememesinden dolayı, HAV'a karşı oluşmuş spesifik antikor cevabının belirlenmesi ile konur. Ortalama 30 günlük inkübasyon periodundan sonra SGOT, SGPT pik değerine ulaşır. Bunların çocuklarda anormal şekilde devam ettiği süre kısadır, nadiren 2-3 haftayı geçer. SGOT pik değerine ulaştığı zaman serum bilirubin değerlerinde de anormallik olur. Serum bilirubinin yüksek kalma süresi farklılıklar gösterir. Genel olarak çocuklarda sarılık geçicidir. Fakat erişkinlerde sarılık uzamaya meyillidir. 27 nm. büyüklüğündeki viral partiküller immunelektron mikroskobu ile inkübasyon döneminin sonunda ve hastalığın başlangıcında feçesde tesbit edilebilir. Ig M sınıfı antikorlar (anti-HAV Ig M), radioimmunoassay yöntemi ile sarılık başlamadan önce tesbit edilebilirler, fakat bunlar serumda geçici olarak bulunurlar. Birinci haftada pik yaparlar, 4-8 hafta sonra ise belirlenemez hale gelirler. Bundan dolayı serumda anti-HAV Ig M'in tesbit edilmesi mevcut HAV enfeksiyonunu akla getirir. Ig G cinsi Anti-HAV ise anti-HAV Ig M çıkmasından yaklaşık bir hafta sonra belirgin hale gelir, 1-2 ayda en yüksek titresine ulaşır. Anti-HAV Ig G immunitiyi ve geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.

HBV enfeksiyonunun inkübasyon periodu 50-180 gündür. HBsAg'in bir hastada tesbit edilmesi hepatitis B enfeksiyonunun göstergesidir. Bunun virüsle karşılaşma meydana gelip, virüs alındıktan ne

kadar süre sonra kanda müsbet hale geldiği konusu tartışmalıdır. Bir yazara göre şempanseelerde oluşturulan deneysel hepatitis B modellerinin verilerine göre HBsAg virüsle temasdan sonraki 3-6 ay içinde müsbet hale gelmektedir (2). Diğer bir yazara göre ise bu antijen virüsün parenteral alınmasından sonraki 6-30 gün sonra belirgin hale gelmektedir (17). Balistrei (1988) tipik olarak hastanın asemptomatik olduğu, virüsün inokulasyonundan sonraki 1-3 ay içinde antijenin tesbit edilemeyeceğini ileri sürmektedir (2). Yine vakaların çoğunda sarılık başladıktan sonra tesbit edilemez HBsAg'in 6 aydan fazla müsbetliği devam ettiği takdirde hastanın kronikleştiği kabul edilir.

HBV enfeksiyonunda, yukarıda bahsedildiği gibi ürtiker, artralji ve artrit gibi durumlar hastalık tam olarak yerleşmeden önce görülür. Yine bu hastalıkla birlikte görülen durumlar şunlardır;

1. Membranöz nefropati, 2. Serum hastalığı, 3. Miks krioglobulinemi, 4. Vaskulit sendromları.

Aktif olarak hepatit inflamasyonu gösteren aminotransferazlardaki yükselme, HBsAg'in serumda belirmesinden sonraki 14-60 gün içinde oluşmaktadır. Bunlar yüksek seviyelerini 30-60 gün devam ettirirler. Sarılığın devam ettiği sürede değişkenlik gösterir.

HBV enfeksiyonunda tesbit edilebilen ilk antikor cevabı ikterin başlamasından hemen sonra oluşan anti-HBc Ig M'deki yükselmedir. Maksimal titreye 5.ayda ulaşır. Daha sonra azalmaya başlar. Anti-HBc Ig G karaciğerde viral replikasyonun devam ettiği sürece yüksek kalır.

Ölçülebinecek derecedeki anti-HBs titresini ilk olarak aminotransferazlardaki yükselme ve sarılığın çıkmasından haftalar, aylar sonra tesbit edilebilir. Anti-HBs enfeksiyondan yıllar sonra tesbit edilebilir, bu anti-viral aktivite ile sağlanır. Anti-HBs titresindeki yükselme, daha sonraki enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Bu antikor HBsAg negatif hale gelmiş hepatit B virüs enfeksiyonlu hastaların %80'inde tesbit edilir. Kalan %20'lik kısımda antikor titresini tesbit edilemeyecek derecede düşüktür. Yine anti-HBs, HBsAg müsbet olan hastaların %5-10'unda tesbit edilebilir. HBV enfeksiyonuna karşı aktif ya da pasif yolla yapılmaya çalışılan immunizasyonda da yüksek titrede anti-HBs oluşturulması amaç edinilir.

1942'de 50.000 Amerikan askeri personelinde, insan serumu ile stabilize edilmiş çiçek aşısının yapılmasını takiben epidemik ikter oluştu. 4 dekad sonra bu kişilerin çoğunluğunda anti-HBs'in müsbet olduğu görüldü. Yani epidemi HBV ile oluşmuştu.

Yüksek titrede e antijeninin mevcudiyeti, HBV'in bulaşkanlık riskinin yüksek olduğunu gösterir. Serumlarında anti-HBe bulunduran kişilerin nonenfeksiyöz olduğu kabul edilir. Fakat serumları hem HBsAg, hem de anti HBe müsbet olan kişilerin kanlarında yüksek miktarda viral DNA artıklarının bulunabileceği ve bundan dolayı bu kişilerin enfeksiyöz olabileceği unutulmamalıdır.

Delta virüsü ile oluşan hepatit enfeksiyonunda teşhis, HDV antijen antikor sisteminin tesbit edilmesiyle konur. Delta ajanı yalnızca karaciğerde bulunur, bu nedenle teşhis ancak serumda anti-HDV'in tesbit edilmesiyle konulabilir. Anti-HDV Ig M enfeksiyonun erken dönemlerinde yükselir. Daha sonraki azalma iyileşmeyi, yüksekliğin devam etmesi ise kronik hali gösterir.

NANB'in inkübasyon süresi kesin belli değildir, fakat 30-180 gün kabul edilir. Burada teşhis ancak yukarıda bahsedilen serolojik markerlerin tesbit edilememesi ile konur. Yani bu hastalarda serolojik markerlerin hepsi negatiftir. Posttransfüzyon NANB hepatiti kan transfüzyonundan sonraki 6-7 hafta içinde görülür.

Teşhis: Pediatrik hastalara en iyi yaklaşım, klinik ve laboratuvar olarak hepatit düşünülen hastalara sırasıyla şunlar yaptırılarak olur. a) Anti-HAV Ig M, b) HBsAg, c) Anti HBs Ig M, d) Anti-HDV (bazı durumlarda).

Hastalığın Gidişi: Çeşitli faktörler bunu etkileyebilir. Bu faktörler: Yaş, virüsün tipi, immun yeterliliğidir. Genellikle Hepatitis A infantlarda ve çocuklarda hafif seyeder, hatta tesbit edilemeyebilir. Fakat erişkinlerde genellikle ağır seyeder. Bunların aksine HBV ile enfekte olmuş infantlarda hastalık büyük çocuklara ve erişkinlere göre daha ağır seyeder. Ayrıca bu infantlarda daha yüksek oranda kronik hepatit gelişme riski vardır. Hepatit A enfeksiyonunda kronikleşme yoktur.

Akut Hepatit: HAV ile oluşturulan hastalığın süresi değişiktir. Sarılığın derecesi ve mirbidite oranı yaşla ilişkilidir. Birkaç ay süren uzun süreli akut hepatit oluşabilse de komple rezolüsyon oluşur. Fakat B ve NANB hep^titinde ise hastalık %10 oranında persistent ve kronik aktif hepatit şeklinde kronik hastalık gelişir. Nadiren akut hepatit fulminant fatal sonucu doğurur.

Kronik Persistent Hepatit: Bu yalnızca portal sahaları tutan inflamatuvar bir procesdir. Bu hepatit şekli genellikle 6 aydan uzun sürer ve bu kronik aktif hepatite göre daha sık oranda görülür, fakat daha hafif seyeder. Genellikle hasta semptomatiktir, hafif hepatomegalisi vardır, sarılık olmaksızın aminotransferazlarda hafif bir yükselme vardır. Kronik persistent hepatit birkaç yılda düzeler veya kronik aktif hepatite dönüşür. Yine bu hastalar HBsAg taşıyıcısı olabilirler.

Kronik Aktif Hepatit: Kronik ağırsif hepatit olarak ta bilinir. Sıklıkla siroza kadar ilerler. Hastalık sarılık, anormal SGOT, SGPT kronik ve rekürrent episodlan ve oluşmuşsa portal hipertansiyonla birlikte mevcut olan asit ile karakterizedir. Hepatik nekrozun ağır episodlan hepatik yetmezliğe yol açabilir.

Kronik hepatitli hastaların çoğu sanlık ile birlikte geçirilmiş akut hastalık hikayesi vermezler. Hastalık genellikle hafif anikterik hepatitten sonra oluşur.

Adullarda akut hepatitten % 10 oranında kronik hepatit gelişirken, çocuklarda bu oran daha yüksektir. Adullarda posttransfüzyon hepatit vakalarının %50'sinin kronik hepatite gittiği kabul edilmektedir.

Kronik hepatitte, hepatositlerdeki viral replikasyonla ilişkili hücre harabiyeti ya hepatositolize ya da konakçının verdiği immun cevaptan dolayı oluştuğu ileri sürülmektedir. HBV'in direkt olarak hepatositoliz yapması düşük ihtimaldir. Çünkü HBV enfeksiyonunun alınması ile hepatik hastalığın ortaya çıkması arasındaki latend süre uzundur. Bu sürede aktif viral replikasyon ve disseminasyon oluşur, fakat hepatik harabiyet yoktur. HBV'in de direkt sitopatik olmamasından dolayı hepatik harabiyetin immünolojik olduğu kabul edilir. Antijen, sellüler immun cevabın oluşmasından sorumludur. Viral replikasyonun yapıldığı hepatositler, sitotoksik immun cevabın hedef bölgeleridir. Yüzeysel antijenine karşı duyarlı hale T lenfositlerin muhtemelen efektör hücreler oldukları ve hücre lizisin oluşturdukları kabul edilir.

Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir procesdir. Bu procesde aktif vireplikasyonunun biokimyasal ve histolojik değişikliklerindeki düzelme ile birlikte, yine viral replikasyon sırasında oluşan HBcAg ve DNA polimeraz gibi markerler temizlenmektedir. Fakat HBV'in DNA'sı dokunun genomu içine entegre olabileceğinden dolayı HBsAg yapımı devam edebilir, ayrıca reaktivasyonda nadir değildir. HBV enfeksiyonu olmuş kronik bir hastada daha önceki stabil hastalığın eksaserebasyonunun bazı muhtemel nedenleri vardır; 1. Reaktivasyon spontandır ya da immun sistemin baskılanmasına bağlıdır, 2. Delta (D) virüsü gibi 2. bir virüsle süper enfeksiyon, 3. Nonviral karaciğer harabiyetinin superempose olması.

Fulminant Hepatit: Genellikle mental konfüzyon, emosyonel bozukluk, kanama bozuklukları ve koma ile karakterizedir. Progressif sarılık ve koma karaciğerin küçülmesi ile birlikte oluşur. Etiolojiye bakılmaksızın fulminant hepatitin hepatit vakalarının %1-2'inde oluştuğu ileri sürülmektedir. Bazı yazarlar bunun %40'ın NANB virüsü oluştuğunu kabul ederler (17). Hepatik ansefalopati de oluşabilir. Fulminant hepatit bazı vakalarda kısa bir sürede bazılarında ise 7-10 günde gelişir. Faktör VIII'in değerinin normalin %8'inden düşük olması ile birlikte görülen, vitamin K'a cevap vermeyen uzamış protrombin zamanı kötü prognozu gösterir. Çocuklarda görülen fulminant hepatik yetmezlikteki bildirilen mortalité oranı %60-90' dır.

Hepatosellüler Karsinoma: Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, HBV enfeksiyonunun alınmasından yıllar sonra hepatosellüler karsinoma gelişebileceğini

göstermektedir. Şu faktörler nedeniyle aradaki bu ilişki desteklenir; 1. HBsAg taşıyıcılığının yüksek olduğu coğrafi bölgelerde primer hepatosellüler karsinoma prevalansıda yüksektir. 2. primer hepatosellüler karsinomalı hastaların genellikle HBsAg müsbet olması, 3. Tümör dokusunda HBV markerlerinin belirlenmesi, 4. HBV enjekte edilen bazı hayvanlarda primer hepatosellüler karsinoma oluşması, 5. Tümör hücre genomuna, HBV genomunun entegre olması durumu (17).

Hepatosellüler karsinoma (HSK), erkeklerde 2. sıklıkta karşılaşılan kanserdir. HSK olma riskinin HBsAg müsbet erkeklerde 220 kat fazla olduğu Taiwan'da, HSK HBsAg müsbet kişilerde ölümlerin %54'ünü, taşıyıcı olmayanlarda ise %1,5'ünü oluşturmaktadır (2).

HSK'da rejenerasyonla birlikte aktif nekroenf-lamatuar süreçlerin prekürsör lezyon olduğu kabul edilmektedir. Entegre olmuş HBV DNA'sının tümörü olan kişilerde tesbit edilmesinden dolayı HSK vakalarının hemen hemen %80'ninin HBV enfeksiyonu ile birlikte olduğu ileri sürülmektedir (17). Yani HBV enfeksiyonunun dünya çapında azaltılması karaciğer kanserlerinde de azalma yapacaktır. Bu tür kanserlerde günümüzde erken dönemde yapılan cerrahi müdahale surveyi en iyi etkileyen faktördür. Bu da oluşmuşsa hepatosellüler karsinomanın (HSK) erken dönemdeki teşhisinin önemini göstermektedir. HSK, 8 ay gibi çok küçük, HBsAg müsbet çocukta da görülmüştür. Bu tür vakalarda resektabl tümör tesbit edilebileceğinden dolayı 6 ayda bir alfa fetoprotein ve ultrasonografi tetkiki tüm vakalar için uygulanabilecek yöntemlerdir. Tümörü olan kişilerde tümörün çıkarılmasından sonra alfa fetoprotein normal seviyesine inmektedir.

Viral Hépatitin Ekstrahepatik Belirtileri: Viral hepatitle birlikte şu yerlerde tutulabilir: Deri, eklem-ler, küçük arterler ve arterioller, ayrıca renal glomerülüsler. Bunları oluşturan patoloji genellikle immün kompleks tipi vaskulittir. Şu sendromlar görülebilir: 1. Serum hastalığına benzer prodrom: Geçici eritem maküler erüpsiyon, poliartralji, artrit görülür. Bu semptomlar ve bulgular genellikle inkübasyon döneminin sonunda veya hastalığın akut fazının başlangıcında görülür. Birkaç gün devam eder. İmmün kompleks toplanması patogeneizde sorumlu tutulmaktadır.

2. Poliartritis Nodosa: Genellikle ateş, poliartralji, miyalji, kızarıklık ve ürtikerle başlar. Bu sendrom aylar içinde ortaya çıkabilir, nöropati, hipertansiyon, renal harabiyet gibi çeşitli vaskulit bulguları ile karakterizedir. PAN'lı hastaların %30-40'mda yüksek fitrede HBsAg olduğu görülür (17).

3. Glomerulonefrit: Elektron mikroskopu ile subepitelial yüzey boyunca tipik immün kompleks birikmesi görülebilir. Fleurosan mikroskopide ise glo-

merüllerde HBsAg, Ig ve C, toplandığı görülür. Glomerulonefrit genellikle membranöz ve membrana proliferatif tipdir,

4. Esansiyel miks krioglobulinemi,

5. Polimiyalji romatika,

6. İnfantil papüler akrodermatit (Gianotti-Crosti Sendromu).

Taşıyıcılık Durumu: Bu klinik bulgu vermeden devam eden viral enfeksiyon olarak tanımlanabilir. Sıklıkla hepatit B enfeksiyonu ile birlikte oluşur. Fakat NANB hepatitinden sonra da oluşabilir. Primer HBV enfeksiyonunun olduğu zamandaki yaş kronik hale gidişin en iyi göstergesidir. Enfekte olan neonatların %95'i HBsAg taşıyıcısı olmaktadır. Çocuklarda bu oran %20, erişkinlerde ise %10'dan azdır (2). Aynı şekilde, yine enfeksiyon sırasındaki yaş, karsinogeneze de anahtar rolü oynayabilir. Hepatitis B virüsünün endemik olduğu bölgelerde karaciğer kanseri prevalansı, hayatın ilk dönemlerinde HBV ile enfekte olanlarda yüksektir.

Hepatitis BV'ünü kronik olarak taşıyanların yaklaşık olarak %95'i geçirilmiş hepatit hikayesi vermektedir. Bunlar kan verilmesi gibi hallerde uygulanan serolojik testlerle tesadüfen tesbit edilmektedir. Yine HBV kronik taşıyıcılarının çoğunun hafif bir karaciğer hastalığı vardır, veya hiçbir karaciğer hastalığı yoktur. Yani herhaliyle asemptomatik olan bir hastada HBsAg müsbetliğinin tesbit edilmesi, daha detaylı serolojik çalışmaları ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini gerektirir. HBeAg viral aktiviteyi göstermede, anti-HBc (Ig M, G) ise hastalığın stajını göstermede yardımcı olabilir. Kronik hepatiti olmayan sağlıklı taşıyıcılarda HBeAg genellikle negatiftir. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olanlara KC biyopsisi uygulanabilir, fakat sonuç normal bulunabilir ya da nonspesifik bazı değişiklikler görülür. Yani fazla bir önemi yoktur.

Kronik taşıyıcıların %10-15'i HBsAg negatif hale gelirler. Diğerleri HBV'i başkalarına bulaştırabilir. İn-vivo virüsü etkisiz kılacak yöntem veya ilaç olmadığından dolayı korunma önemlidir.

Ayrııcı Tanı: Sarılık çıkmadan önce şu hastalıklar düşünülebilir: IMN, gastroenterit, grip. Bu hastalıkların teşhisi spesifik etiyolojik ajanın belirlenmesi, serolojik bulgular ve hastalığın daha sonraki gidişi ile konur.

Sanlık çıktıktan sonra karışan hastalıklar: Çocuklarda konjenital veya kazanılmış hemolitik sanlık, obstrüktif sanlık, İnfantlarda konjenital atresi, Kimyasal maddelerle oluşan hepatosellüler sanlık, siroz, karaciğerin primer ve metastatik kanserleri, Spiroketal sarılık (Weil Hst.), San humma, akut kolenjit, Ve diğer enfeksiyonlarla birlikte görülen sanlıklardır. Bu enfeksiyonlar arasında bilindiği gibi brusella, amebiasis, malaria, sifiliz de vardır. Aymcı tanı da bu

hastalıklar düşünülmeden serolojik markerlerle HBV ve HAV enfeksiyonu ekarte edilmelidir.

Komplikasyonlar: Tam olarak iyileşmeyen akut viral hepatit yüksek ihtimalle siroz, submassif nekrozla birlikte oluşan subakut hepatiti ve fulminant hepatitin oluşmasına neden olacak kronik persistent veya aktif hepatite dönüşür.

Fulminant hepatit akciğer ve beyin gibi vital organlar içine kanama ve sepsis oluşmasına neden olabilir.

Tedavi: Genel kaideler; a) erken dönemde tanı, b) akut dönemde hastayı takip etmek ve hastayı desteklemek, c) kronik hastalık gelişmişse tesbit edilmesi, d) hastalığın yayılmasının önlenmesi.

Akut Hastalığın Tedavisi: Zorunlu olmamasına rağmen hepatitin akut fazındaki bir çocuk semptomatik dönemin başlarında yatak istirahatine alınabilir. Sıklıkla öğütlenen bol proteinli, bol karbonhidratlı, düşük yağlı diyetin kesin bir değeri yoktur (2). Diyet en iyi bir şekilde hastanın iştahına göre düzenlenir. İştahın geri dönmesi ile birlikte besleyici diyetin verilmesi tavsiye edilmektedir. Hafif derecedeki yağın kontrendike olması için bir sebep yoktur. Aynı şekilde akut viral hepatitte kortikosteroid ve antiemetik verilmesinin de herhangi yararlı bir etkisi yoktur. Hastaneye yatırma endikasyonu, hastada koagülopati, uzun süren kusma ve fulminant hepatitin varlığında konabilir. Okul çağı çocukları virüsü nadiren arkadaşlarına bulaştırdıklarında bu çocuklar kendilerini iyi hissettikleri anda okullarına dönebilirler. Fakat infantlar semptomların başlamasından sonraki 2-4 hafta diğer çocuklarla birarada bulundurulmamalıdır. Bu periodda fekal ekskresyon olmaktadır.

Takipte yapılması gerekenler, biokimyasal bulguların düzelmesini görmek, HBsAg'nin negatifleştiğinden emin olmaktır.

Kronik persistent hepatit, benign olduğundan dolayı normal aktivite öğütlenir. Diyet kısıtlaması gereksizdir. Kortikosteroidlerin tedavide yoktur.

Kronik aktif hepatitli hastalara gücü yettiği ölçüde normal aktiviteyi sürdürmesi öğütlenir. Yatak istirahatinin ve aktivite kısıtlamasının yararı olduğuna dair literatürde veri yoktur. Alkolden kaçınılmalıdır. Normal, iyi ayarlanmış diyet tavsiye edilir. Kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır (17).

Human alfa interferonun kronik hepatit B enfeksiyonlarında terapötik ajan olarak kullanılması ile ilişkili çalışmalar sürmektedir. Bunun mekanizması bilinmeyen kısmi bir yararlı etkisinin olduğu bildirilmektedir. Kesin olarak bilinmemesine rağmen bunun etki mekanizmasının direkt HBV üzerine yaptığı etkiyle, enfekte hepatositlerin yok olmasını sağlayacak immun cevabı düzelttiği kabul edilmektedir.

Fulminan Hepatit, acil tedavi gerektirir. Tedavide karaciğer yetmezliği sonucu oluşacak sistemik durumlarla mücadele yapılır. Amaç, portai sirkülasyona giren nitrojen ürünlerini azaltmaktır. Fonksiyonları azalan karaciğreğin bu ürünleri detoksifiye ve ekskre etmesinin azalması muhtemelen serebral disfonksiyondan sorumludur. Şunlar yapılabilir: 1. Protein alımının azaltılması, 2. Laksatifler kullanılarak GtS'den proteinlerin tamamen çıkartılması, 3. Barsaklardaki bakteriel floranın baskılanması; bu oral veya nazogastrik sonda ile neomisin sülfat verilerek yapılabilir. Ayrıca kortikosteroidlerin ve exchange transfüzyonun yaran kanıtlanmamıştır.

Prognos: HAV enfeksiyonu çocuklarda, adultlara göre daha hafif seyeder. HAV çocukluk çağının en hafif seyreden enfeksiyonlarından birisidir (17). HBV ve NANB enfeksiyonu kronikleşebilir. Kronikleşme oranı yaş küçüldükçe artar.

Aniden mental konfüzyon başlaması, emosyonel bozukluk, huzursuzluk, koma, kanama gibi bulgular prognosun kötü olduğunu gösteren bulgulardır. Bu tür fulminant gidişler genellikle 10 gün içinde ölümle sonuçlanır.

immunité: Hepatitis A enfeksiyonu, antikorlar hastalık başladığı anda tesbit edilebilir hale gelirler. Enfeksiyonun erken dönemlerinde hem Ig G, hem de M cinsi anti-HAV oluşur.

Hepatitis B: Anti-HBc anti-HBs ve anti-HBe'yi belirlemek için humoral cevap araştırılır. Yine sellüler immun cevap lenfosit stimülasyon ve lökosit migrasyonunun inhibe edildiği yöntemlerle değerlendirilir.

Burada ortaya çıkan olaylar üçe ayrılarak incelenebilir. Birinci fazda, akut hepatit serumda HBsAg'nin mevcudiyeti ve anti-HBe'nin ortaya çıkması vardır. İkinci fazda HBsAg kaybolur ve hücrel immunité oluşur. Üçüncü faz, HBsAg'in kaybolmasından 2 hafta-2 ay kadar sonra anti-HBs'in oluşması ile başlar. Fakat tüm hastalarda ölçülebiyecek seviyede anti-HBs gelişmez. HBsAg'ye karşı oluşmuş antikorların koruyucu antikor oldukları gösterildi. Hepatitis B serum immunoglobulininde yüksek titrede anti-HBs mevcuttur. Bir kişinin serumunda anti-HBs'nin tesbit edilmiş olması geçirilmiş enfeksiyonu ya da hepatit B aşısı ile aşılınmayı gösterir. Geçmişte hepatit B enfeksiyonu geçirmiş bir kişi anti-HBs belirlenme de, belirlenmese de homolog immunité gösterir.

Korunma: Hepatitis A, Oral-fekal bulaşın önleneciği yöntemler önemlidir. Yemeklerden önce ve tuvaletten sonra ellerin sabunla iyi bir şekilde yıkanması bu yöntemler arasındadır. Virüsün ekskresyonunun sarılık çıkmadan önce 2 hafta gibi uzun bir süreden beri olması, hastalık tesbit edilmeden hastalığın yayıldığını gösterir. Bundan dolayı hasta izolasyonu ve karantinanın kontrolde önemi yoktur. Kontrolde Ig'lerin etkisi gösterildi. Fakat bunun tam bir profilaktik etkisi yoktur.

Hepatitis B: Etkili bir şekilde korunma için kan vericilerinin kontrolü yapılmalıdır. HBsAg testine ilave olarak şu önlemler alınabilir: a) Mümkünse ticari gaye ile kan verenlerden ziyade gönüllü vericilerden kan alınmalıdır, b) Son 6 ayda kan transfüzyonu yapılmış kişiden kan alınmasının reddedilmesi, c) Son 6 ayda hepatitisli bir kişi ile temas etmiş kişiden kan alınmasının reddedilmesi, d) Geçmişte bir hepatit vakasından sorumlu kişiden kan alınmasının reddedilmesi.

Hepatit B virüsünün oral ya da yakın temasta enfeksiyöz olabileceğinin ortaya atılması temizliğe özel dikkat çekilmesine neden oldu. Aktif kanamalı, HBsAg müsbet hastayla temas etmiş hastane personelinde salgınlar bildirilmiştir. Bu nedenle kan ve kan ürünleri ile temas etmiş tüm aletlerin kaynayan su ısısında en az 10 dk. stérilité edilmeleri ya da kuru ısıda 30 dk. 170°C stérilité edilmeleri gerekir.

Hepatitisli hastalarla sık sık karşılaşan ve HBsAg müsbet sıvılarıyla sık sık temas eden kişilerde hepatitis B enfeksiyonu olma riski yüksektir. Fakat HBsAg müsbet hastaların izolasyonuna gerek yoktur. Yalnızca temizliğe iyi dikkat edilmelidir. HBsAg müsbet hastadan kan ve diğer kanla bulaşlı maddeler alınacağı zaman personel eldiven giymelidir.

Doktorlar, hemşireler ve hemodializ, hematoloji, onkoloji bölümünde çalışan personel hepatit enfeksiyonu için risk grubunda olduğunu bilmeli ve çalışırken veya hastayla temas esnasında hijyenik yöntemleri kullanmalıdırlar. Hastanede çalışan kişilerde görülen hepatitis B'nin geçiş yolunun önceleri minör el yaralanmasıyla olduğu ileri sürülüyordu. Daha sonraları bu yollara oral ve perkütan yollarda muhtemel geçiş yolu olarak ilave edilmiştir.

HBsAg müsbet olup gıda ile ilgili işlerde çalışan garson gibi kişilerin toplum için tehlike oluşturup, oluşturmadıkları bilinmemektedir. Yine gıdalarla hepatitis B'nin geçip geçmediği ispatlanamadı.

Pasif İmmünizasyon: Ig verilerek yüksek titrede anti-HBs oluşturulmaya çalışılır.

Aktif İmmünizasyon: Hücre kültürlerinde HBV üretilmediği için aşı ilk olarak HBsAg müsbet kişilerin plazmalarından edildi. Bu aşı HAV ve NANB hepatitine karşı etkili değildir. MI.'de 20 Y g HBsAg proteini ihtiva eden bu ilk defa Haziran 1982'de elde edildi. Bu HBsAg partikülleri inaktiftir. Aşı hazırlanırken purifikasyon ve inaktivasyonlarından sonra HBsAg kimyasal olarak stabil hale getirilmektedir. Bu antijenik özelliğini aynen korumaktadır. Bunun immun fonksiyonu olan erişkin, çocuk, infantlara verilmesiyle koruyucu titrede anti-HBs oluşturulabileceği gösterildi. Yine aşının güvenli olduğu ileri sürülmektedir. Bu aşının HBV enfeksiyonu alma riski olan kişilere temasdan önce yapılması tavsiye edilmektedir.

Plazmadan elde edilen aşı günümüzde, yaşı 10'un üzerindeki çocuklar ile erişkinlere 20 Y g'lık 3 doz halinde deltoid kasa IM yapılmaktadır. Yaşı 10'un altındaki çocuklara ise 10 Y g'lık 3 doz halinde kalçaya yada deltoid adaleye IM yapılmaktadır. İlk 2 doz halinde kalçaya ya da deltoid adaleye IM yapılmaktadır, ilk 2 doz birer ay arayla, boster dozu ise ilk dozdan 6 ay sonra yapılır. Bu aşılama şemasının kısa ve uzun süreli immunité oluşturduğu gösterildi. Fakat aşı plazmadan hazırlandığından AIDS gibi bazı hastalıkla yayılması korkusu ve yüksek maliyetinden dolayı beklenen ilgiyi görmedi. Profilaktik olarak sağlıkla uğraşan kişilerin kullanması da gerçekleştirilemedi. Pilot'a göre aşı tehlikeleri: 1. HBV'i inoküle etme tehlikesi: Hasta kişilerin plazmasından hazırlandığı için inaktivasyon işlemi başanlı olmayabilir. 2. Aşıda kullanılan HBsAg'nin yapısından dolayı ortaya çıkabilecek tehlikeler, 3. Serbest viral DNA'nın varlığına bağlı olarak oluşacak onkojenik risk, 4. Serum proteinlerinin antijenik belirleyicilerine göre olacak immünolojik tehlikeler, 5. AIDS tehlikesi: Plazmadan elde edilen aşılarla bu risk vardır.

Bu problemlerden dolayı alternatif aşılar geliştirildi. Bunlar arasında rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak geliştirilmiş olunan ilk insan aşısı da vardır. Bu aşı Haziran 1986'da lisans aldı. HBsAg geni içeren plazmidin Saccharomyces Cerevisia adlı mantara verilmesiyle oluşturuldu. Daha sonra maya hücresi purifiye edilmektedir. Her bir doz 10 g'lık HBsAg içeren rekombinant HB aşısı sağlıklı erişkinlerin %95'inde koruyucu anti-HBs oluşturmaktadır. Bu aşıda enfeksiyöz viral DNA veya viral partiküller mevcut değildir. Çünkü bu aşı yapılırken HBsAg müsbet kişilerin plazması kullanılmamaktadır. Weisman ve Ark. plazma HBV aşısına yeterli düzeyde anti-HBs oluşturmayarak cevap veren hastalar üzerinde rekombinant DNA aşısını denediler, ne yazık ki bu aşı da yeterli titrede anti-HBs oluşturamadı (16). Normalde ilk aşı dozu verildikten sonra erişkinlerin %75-90'ında anti-HBs oluşur. 10 mikrogramlık 3 doz uygulamasından sonra bu oran %95'e çıkar. Fakat bazı araştırmalarda rekombinant DNA aşısının daha az antikor titresi oluşturduğu ileri sürüldü.

HBV aşısının yapılması tavsiye edilen durumlar;

A. Temasdan önce:

1. Aşı tavsiye edilenler,

— Kan ve kan ürünleriyle, iğnelerle sık sık temas eden cerrah, diş hekimi, dializ personeli, laboratuvar teknisyeni gibi kişiler,

— Hemodializ hastaları,

— Parenteral uyuşturucu ilaç kullananlar,

— Kan ve kan ürünlerini sık sık alanlar,

— Homoseksüel erkekler,

— HBV'li bir kişi ile cinsi münasebet kuranlar veya böyle kişilerle aynı evde oturanlar.

2. Aşının yapılması gereken hal; HBV'in endemik

4. Dinççağ E, Kapıcıoğlu S: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Personelinde HBsAg İnsidensi VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi kitabı, Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii A.Ş. İstanbul, pp: 339, 1985.
5. Edward M: Hepatitis B Serology. Pediatrics Clinic of North America. 35(3): 503-518, 1988.
6. Hsu M, Hsu D, et al: Efficacy of a Mass Hepatitis B Vaccination Program in TAIYVAN. JAMA 260: 2231-2235, 1988.
7. Gürakar M: Primer Hepatosellüler Karsinoma. VI. Türk Gastroenteroloji der. Kongresi Kitabı, Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi İstanbul. pp:43-51, 1985.
8. Kane M: Chronic Hepatitis B Virus Carrier, letter, Jama 259(24): 2623, 1988.
9. Kane Mark A, Hadler S: Routine Prenatal Screening for HBsAg. Editorial, JAMA 259(3): 408-409, 1988.
10. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention of Perinatal Transmission of HBV. 37:431-436, 1988. JAMA 260(2) 165-170, 1988.
11. Philip A: Hepatitis in Nelson's Textbook of Pediatrics, eds: Richard E.B., Vaughan V.C., WB Saunders COM. West Washington Square, Philadelphia PA 19105, ABD pp: 684-688, 1987.
12. Pilot J: Advances in the Prophylaxis of Viral Hepatitis. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kitabı. Nurettin Uycan Cilt ve Basım Evi İstanbul, pp:21-31, 1985/
13. Polakoff S, Vandervelde E: immunization of neonates at high risk of HB in England and Wales. British Medical Journal, 297:249-253, 1988.
14. Reingold A, Kane M et al: Failure of Gloves and others Protective devices to Prevent Transmission of HB to Oral Surgeons. JAMA 259:2558-2569, 1988.
15. Shou D, Juei K, et al: Role of Caesarean Section in prevention of mother-infant transmission of HBV. Lancet, 8615:833-836, 1988.
16. Weisman J, Tsuchiyose M et al: Lack of Response to Rekombinant DNA Vaccine in Nonresponders to Plasma Derived. JAMA 260, 1734-1738, 1988.
17. Krugman Paul: Viral Hepatitis in infections Diseases of Children, Eds: Paul Krugman. Samuel Katz. The CV Mosby Company, 8. Edition, 1188, Westline Industrial Drive St. Louis Missouri 63146, pp 103-139, 1985.