

Manuscript Type: Original Article

DOI: 10.5152/kd.2019.06

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit A Virusu İnfeksiyonu Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Evaluation of Seroprevalence of Hepatitis A Virus Infection Among Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection

Yeşim Alpay

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Cite this article as: Alpay Y. [Evaluation of seroprevalence of hepatitis A virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection]. *Klimik Derg.* 2019; DOI: 10.5152/kd.2019.06. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Yeşim Alpay, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

E-posta/E-mail: yesim.alpay@hotmail.com

(Geliş / Received: 4 Ocak / January 2018; Kabul / Accepted: 7 Mayıs / May 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.06

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Alpay Y. [Evaluation of seroprevalence of hepatitis A virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection]. *Klimik Derg.* 2019; DOI: 10.5152/kd.2019.06.

© Copyright 2019 by Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Available on-line at www.klimikdergisi.org

Özet

Amaç: Kronik hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu olan hastalarda, akut hepatit A virusu (HAV) ile süperenfeksiyon gelişmesi halinde, sağlıklı kişilere kıyasla klinik tablo daha ağır seyreder ve altta yatan karaciğer hastalığını şiddetlendirebilir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış hastalarda, HAV'a karşı bağışıklık durumu araştırılmalıdır. Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV serolojisininin araştırılması ve seronegatif olguların bağışıklama açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya HBsAg-pozitif 100 hasta dahil edilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastaların HAV enfeksiyonuna karşı duyarlılıkları açısından HAV serolojisi değerlendirilmiştir. Serumlar kemilüminesans immünoessey yöntemiyle Architect i1000SR (Abbott Diagnostics, Singapur) cihazı kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programıyla yapılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 44 (yaş aralığı 20-82) olan hastaların 46 (%46)'sı kadın, 54 (%54)'ü erkekti. Anti-HAV IgG, 77 (%77) hastada pozitif, 23 (%23) hastada negatifti. Hastalar yaşlarına göre ikiye ayrıldığında HAV IgG negatifliği 40 yaş altında %51, 40 yaş üzerinde ise %5 olarak saptandı.

Sonuçlar: Özellikle 40 yaş altındaki kronik hepatit B hastaları arasında HAV enfeksiyonuna duyarlılığın %50'nin üzerinde olması dikkat çekicidir. Bu hastaların izlemi sırasında duyarlı bulunan böyle hastalara hepatit A aşısının yapılması ihmal edilmemelidir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, hepatit A, bağışıklama.

Abstract

Objective: Patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection that develop a superinfection due to hepatitis A virus (HAV), experience a more severe clinical picture compared to healthy individuals, and their underlying liver disease may exacerbate. Therefore, immunity to HAV should be investigated in patients with chronic HBV infection. In this study, it was aimed to investigate HAV serology among patients with chronic HBV infection, and to evaluate for immunization of seronegative cases.

Methods: One hundred HBsAg-positive patients were included in the study. HAV serologies of patients with chronic HBV infection were evaluated for susceptibility to HAV infection. Sera were examined with chemiluminescence immunoassay using Architect i1000SR (Abbott Diagnostics, Singapore) analyzer. Statistical analyses were done with IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results: Of patients whose mean age was 44 (range, 20-82) years, 46 (46%) were female and 54 (54%) were male. Anti-HAV IgG was positive in 77 (77%) patients, and negative in 23 (23%) patients. When patients were grouped as under 40 and over 40 years, anti-HAV IgG negativity were 51% and 5%, respectively.

Conclusions: Percentage of higher than 50% susceptibility to HAV infection was noteworthy among patients with chronic hepatitis B. Vaccination against hepatitis A should not be neglected for susceptible ones during the follow up of these patients.

Key Words: Hepatitis B, hepatitis A, immunization.

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde önemli role sahiptir. Her yıl HBV ile ilişkili ileri dönem karaciğer hastalığı veya hepatoselüler karsinom nedeniyle yaklaşık 1 milyon insan ölmektedir (1). Ülkemiz diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleriyle birlikte HBsAg pozitifliğinin %2-7 oranlarında görüldüğü, HBV endemisitesi yönünden orta kuşakta yer almaktadır (2). Hastalığın kronikleşmesinde genotip, viral yük, genetik mutasyon, yaş, cinsiyet, alkol, sigara, hepatotoksinler ve viral süperinfeksiyonlar rol oynamaktadır (1). Kronik viral hepatitli hastalarda hepatit A virusu (HAV) ile süperinfeksiyon, hastalığın ağır seyretmesine neden olmakta, fülminan hepatit ve ölüm riskini artırmaktadır (3). HAV, özellikle gelişmekte olan ülkelerde akut viral hepatitin en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde, anti-HAV prevalansı yaşla birlikte artarken, gelişmekte olan ülkelerde hastalığın, daha erken yaşlarda geçirilmesi ön plandadır. İskandinav ülkeleri, Japonya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da HAV infeksiyonu insidansı düşüktür. Akdeniz, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde ise sık olarak izlenmektedir. Ülkemiz HAV infeksiyonu açısından orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (4,5). HAV'ın tek serotipi olup, hastalığın bir kez geçirilmesiyle oluşan IgG tipi antikorlar ömür boyu koruyuculuk sağlamaktadır. Prevalans çalışmalarında anti-HAV IgG araştırılması yaygın bir yöntemdir (6,7).

Kronik HBV infeksiyonu olan kişilerde akut HAV infeksiyonu gelişmesi halinde, sağlıklı kişilere kıyasla klinik tablo daha ağırdır. Bu nedenle kronik HBV infeksiyonu tanısı almış hastalarda, HAV infeksiyonu için bağışıklık durumu araştırılmalıdır. HAV için seronegatif olan hastaların aşılınmaları önem taşımaktadır (5). Bu çalışmada kronik HBV infeksiyonu olan kişilerde hepatit A serolojisinin araştırılması ve seronegatif olguların bağışıklama açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2015-1 Ocak 2018 arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenen 18 yaş üzeri 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Hasta dosyalarındaki HAV'ın yanı sıra hepatit C virusu (HCV) ve hepatit D virusu (HDV) enfeksiyonu açısından anamnez bilgileri ve yapılmış testlerin sonuçları da retrospektif olarak incelenmiştir. Hepatit A aşısı öyküsü olanlar not edilmiştir. Hastaların serolojik inceleme sonuçları, hepatit A'ya karşı duyarlılıkları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların takipleri devam eden hastalar olması nedeniyle, kayıt altına alınmış bilgilerden eksik olanların da tamamlanmaları mümkün olmuştur.

Hastalarda, serumda HBsAg, anti-HAV IgG ve anti-HCV, kemilüminesans immünoessey yöntemiyle Architect i1000SR (Abbott Diagnostics, Singapur) cihazı kullanılarak incelenmiştir.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizler, elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler sayı ve yüzde frekanslar halinde verilmiştir.

Bulgular

Yaş ortalaması 44 (yaş aralığı 20-82) olan hastaların 46 (%46)'sı kadın, 54 (%54)'ü erkekti.

HBV enfeksiyonuna eşlik eden HCV koinfeksiyonu saptanmadı. Bir hastada başka bir merkezde daha önce tanı almış hepatit D virusu (HDV) koinfeksiyonu vardı.

Anti-HAV IgG, 77 (%77) hastada pozitif, 23 (%23) hastada negatifti. Hastalardan 2 (%2)'sinin hepatit A'ya karşı aşılamaıyla bağışıklık geliştirdiği öğrenildi. Diğer hastalardan

anti-HAV IgG pozitifliği olanların doğal infeksiyon geçirerek bağışık oldukları kabul edildi. Hastalar yaşlarına göre ikiye ayrıldığında 40 yaş altı 39 (%39) hasta, 40 yaş üzeri 61 (%61) hasta vardı. 40 yaş altındaki 20 (%51) hastada, 40 yaş üzerinde ise 3 (%5) hastada anti-HAV IgG negatifliği saptandı.

İrdeleme

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre hepatit A az gelişmiş ülkelerde çocuk yaş grubunda, gelişmiş ülkelerde ise daha ileri yaşlarda görülmektedir. Ülkemizde geniş bir yaş aralığında, hem çocuklukta, hem de ileri yaşlarda görülebilmektedir. Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda, çocukluk yaş grubu için seroprevalans %35-80, erişkin yaş için ise %88-100 arasında bildirilmiştir. Yaşla birlikte infekte kişi sayısı artmaktadır (2,4,6-9). Anti-HAV IgG seropozitiflik oranları tüm yaş gruplarında, Ankara'da %81, Afyonkarahisar'da %70, Çanakkale'de %78, Konya'da %77 olarak saptanmıştır (8,10-12). Bolu'dan bir çalışmada, ilk 30 yaştaki anti-HAV pozitiflik oranı %50'lerde, 30 yaş üzerinde %90'larda bulunmuştur. Yaş ilerledikçe virüsle karşılaşma olasılığının oldukça yükseldiği vurgulanmıştır (13). Bu çalışmada, anti-HAV IgG seropozitifliği %77 olarak saptanmıştır.

Hepatit A seroprevalansının 1980'lerin başında, yetişkinlerde %90'ın üzerinde olduğu ve bu yıllardan sonra azaldığı bildirilmişken, 2000 yılından sonra semptomatik hepatit A'nın adolesan ve genç erişkinlerde artış gösterdiği bildirilmiştir (14).

Altta yatan karaciğer hastalığı varlığında, hepatotrop virüslere bağlı infeksiyonlar başta olmak üzere, viral hepatitler daha ciddi klinik tablolarla seyrebilmektedir (3). Hepatit A genellikle kendiliğinden iyileşmektedir ve klinik tablosu iyi seyirlidir. Çocuklarda çoğunlukla asemptomatiktir; semptomatik hastalık erişkinlerde görülür ve sık olmasa da fülminan karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Özellikle ileri yaş ve kronik karaciğer hastalığı, fülminan karaciğer yetmezliği için bilinen risk faktörleridir.

Bu çalışmada, hepatit A seropozitifliği saptanan 77 olgunun, kronik hepatit B nedeniyle rutin takiplerindeki anamnez değerlendirilmesinde, fulminan seyirli karaciğer hastalığı geçirmediği bilgisine ulaşılmıştır. Hastaların ilk başvurularındaki değerlendirmelerde, çoğunluğunun başvurudan önce HAV'a maruz kaldığı ve hepatit A'ya karşı doğal infeksiyon geçirerek bağışıklık geliştirmiş olduğu gözlenmiştir. Ancak her iki infeksiyonun başlangıç ve geçirilme yaşı bilinmediğinden, kronik HBV infeksiyonu sırasındaki bir süperinfeksiyon mu, yoksa kronik HBV infeksiyonu öncesinde HAV infeksiyonu geçirilerek kazanılmış bağışıklık mı olduğu net olarak değerlendirilememiştir.

Türkiye'de 4793 HBsAg-pozitif hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, 19 yaş altında %26.2, 20-25 yaş grubunda %15.5, 26-29 yaş grubunda %12.5 oranında HAV seronegatifliği bildirilmiştir (15). Kronik HBV infeksiyonu olan 18-30 yaş arası erkek hastaların değerlendirildiği bir çalışmada %74.9; bir diğer çalışmada ise HBsAg-pozitif 20 yaş üzeri hastalarda %83.2 oranında anti-HAV IgG pozitifliği saptanmıştır (14,16).

Bu çalışmada, 40 yaş altındaki kronik hepatit B hastaları arasında HAV infeksiyonuna duyarlılığın %50'nin üzerinde olması dikkat çekicidir. Bu da son yıllarda gözlenen seronegatif olguların artışıyla ilgili bilgilerle uyumlu bulunmuştur. İstanbul'da yaşayan kronik hepatitli hastalarda, 2004 yılında yapılan çalışmada, 40 yaş altı anti-HAV IgG pozitiflik oranı %80.5 olarak bildirilmiştir (17). HAV ile karşılaşma oranlarındaki azalmanın bölgemizde hijyen ve sanitasyon koşullarının nispeten iyi olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, hepatit A insidansının azalması, kaliteli su temini, el hijyeninin iyi yapılması, atıklarının uygun şekilde yok edilmesi ve şehirlerin altyapılarının düzeltilmesiyle açıklanabilir (18).

HAV ile süperinfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda altta yatan karaciğer hastalığını şiddetlendirebilir. HBV infeksiyonunun endemik görüldüğü Kore'de HBV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı varlığında, HAV süperinfeksiyonunun problem olduğu belirtilmiştir (19). Tayland'dan bir çalışmada, HBsAg taşıyıcılarında akut hepatit A ile

süperinfeksiyon varlığında fülminan hepatik yetmezlik ve mortalite %25-55 oranlarında bildirilmiştir (3). Chu ve arkadaşları (20), HBsAg taşıyıcılarında, diğer hepatotrop viruslarla akut infeksiyon durumunda fülminan hepatik yetmezlik gelişme riskini, taşıyıcılık olmayan popülasyona göre yaklaşık dokuz kat daha yüksek bulmuşlardır.

ABD’de Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, seronegatif olgularda, hepatit B, hepatit C ve alkolik hepatit başta olmak kronik karaciğer hastalığı varlığında hepatit A aşısı önermektedir (21). Hepatit A aşılarının immünojenitesi oldukça iyidir ve ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Hepatit A aşısı 2000 yılından sonra Amerika, Avustralya, Finlandiya gibi gelişmiş ülkelerde ulusal aşı programına alınmıştır (22,23). Ülkemizde 2012 yılından beri ulusal aşı programında yer almaktadır.

Burada yer alan çalışma sonucuna göre, kronik HBV infeksiyonu olan hasta grubunun yaklaşık dörtte birinde hepatit A’ya karşı duyarlılık ve bağışıklama gereksinimi saptanmıştır. HAV infeksiyonu, tüm dünyada yaygındır. Ülkemiz içinde de bölgelere göre değişebilmektedir. Çalışmamız Marmara Bölgesinde Balıkesir ilinde yapılmış bir çalışmadır. Toplumların gelişmişlik düzeylerinin artışıyla hastalıkla karşılaşma oranları azalmakta, bununla birlikte aşıyla bağışıklama gereksinimi artmaktadır. Çalışmamızda özellikle genç yaş grubunda saptanan HAV seronegatifliği, su hijyeni gibi gelişmişlik düzeyine katkıda bulunan faktörlerin iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmada lokal verilerin yer alması ve geniş örneklem olmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak, başlıca kronik HBV veya HCV infeksiyonu gibi kronik karaciğer hastalıklarının varlığında, HAV ile süperinfeksiyonun daha ciddi klinik tabloyla seyredebileceği, bu nedenle hastaların anti-HAV IgG taramalarının yapılarak bağışıklama açısından değerlendirilmesi ve duyarlı kişilere hepatit A aşısının yapılarak korunma sağlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyir. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010; 14(2): 54-8.
2. Mıstık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. *In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
3. Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus (HBV) carriers and in HBV- or hepatitis C virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat*. 2000; 7(1): 11-2.
4. Kurt Azap Ö. Hepatit A virüsü. *In: Willke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt II. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 1666-70.
5. Khudyakov Y, Francisco A, Bell BP. Hepatitis A virus. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015: 2095-112.
6. Farajzadegan Z, Hoseini SG, Kelishadi R, *et al.* Systematic review and meta-analysis on the age-specific seroprevalence of hepatitis A in Iran. *J Res Med Sci*. 2014; 19(1): 56-63.
7. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*. 2013; 27(Suppl. 2): 128-34.
8. Aşçı Z, Akgün S, Keşli R, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Göztepe Tıp Derg*. 2014; 29(2): 94-8.
9. Tekay F. Hakkari Devlet Hastanesine başvuran 0-14 yaş grubu çocuklarda hepatit A sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006; 33(4): 245-7.
10. Türker K, Balcı E, Batı S, Haşçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2011; 41(4): 143-8.
11. Arabacı F, Oldacay M. Çanakkale yöresinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı ve akut hepatitli olgularda hepatit A sıklığı. *Çocuk Enfeks Derg*. 2009; 3(1): 58-61.
12. Kalem F, Erayman B, Yüksekaya Ş, Kara F. Konya ilinde hepatit A seroepidemiyolojisi. *Viral Hepatit Derg*. 2013; 19(1): 19-22.
13. Bölükbaş B, Mengeloğlu Z, Taş T. Bolu ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Abant Med J*. 2015; 4(4): 331-3.

14. Ortatatlı M, Gümral R, Üçkardeş H, Kenar L. Değişik bölgelerden gelen erişkin HBsAg pozitif hastalarda anti-HAV seropozitifliği. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2012; 69(2): 61-6.
15. Çelen MK, Türker K, Öztoprak N, *et al.* The evaluation of exposure to hepatitis A virus in HBsAg-positive persons: a multicentre study from Turkey. *Journal of Pure and Applied Microbiology.* 2014; 8(4): 3063-68.
16. Afyon M, Şimşek B. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan 18-30 yaş arası erkek hastalarda hepatit A seroprevalansı. *Gülhane Tıp Derg.* 2016; 58: 373-6.
17. Kumbasar H, Tabak F, Özaras R, Kocazeybek B, Mert A, Şentürk H. Kronik hepatitli hastalarda hepatit A virüsü seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2004; 9(3): 152-5.
18. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Cüre E, Akdoğan RA, Öztürk Ç. Rize ilinde erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2013; 19(2): 85-8.
19. Lee SH, Kim HS, Park KO, *et al.* Prevalence of IgG anti-HAV in patients with chronic hepatitis B and in the general healthy population in Korea. *Korean J Hepatol.* 2010; 16(4): 362-8.
20. Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection.* 2005; 33(3): 136-9.
21. Hepatitis A ACIP Vaccine Recommendations. [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 1 Ocak 2018].
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepa.html>.
22. Karabay O. Hepatit A aşılı. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları - Özel Konular.* 2008; 1(1): 1-4.
23. Özen M, Yoloğlu S, Işık Y, Tekerekoğlu MS. Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 2-16 yaş grubu çocuklarda Anti-HAV IgG seropozitifliği *Türk Pediatri Arşivi.* 2006; 41(1): 36-40.