

AKUT VİRAL HEPATİTİN SEROLOJİK TANISI

Doç Dr Atilla ÖKTEN

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastrohepatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

Son 20 yıl içinde hepatit virusları, özellikle hepatit B virüsü (HBV) nün yapısı ile ilgili bilgilerimiz büyük bir hızla artmış, çeşitli antijen-antikor sistemleri tanımlanmış ve enfeksiyonun klinik seyri anlaşılmış ve büyük aşamalar kaydedilmiştir. Ayrıca, HBV ve hepatoselüler karsinom arasındaki etiyolojik ilişkiler de açıklığa kavuşmuştur. B tipi akut viral hepatit (AVH) karşı aşı geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. A tipi AVH için de aşı geliştirilmek üzere.

Viral hepatit enfeksiyonunun serolojik göstergeleri 3 amaç için kullanılmaktadır. 1. Akut hepatit tanısı, 2. kronik hepatit tanısı, 3. hepatit bağışıklığının (immünoprofilaksi) araştırılması. Bu nedenle serolojik göstergelerin AVH tanısındaki değerlendirilmesi üzerinde durulacak ve klinik önemi tartışılacaktır.

A tipi AVH enfeksiyonunun ilk göstergesi enfeksiyondan 2 hafta önce ortaya çıkan "hepatit A antijeni-HAAg"dir. Antijen birkaç gün içinde safra ve dışkıda gösterilebilir. Hepatit A virüsüne karşı oluşan antikor Anti-HAV'dir. Antikor İg G ve İg M sınıfından olabilir. Anti-HAV İg G geçirilmiş ve eski bir enfeksiyonu gösterir ve yıllarca serumda devam edebilir. Bu nedenle geçirilmiş A tipi AVH'in araştırılmasında önem taşır. Anti-HAV İgM ise yeni geçirilmiş veya geçirilmekte olan A tipi AVH'in en iyi göstergesidir. Altı ay kadar devam eder. Son yıllarda dışkıda anti-HAV İg A'da gösterilmiştir. Bunun varlığı da A tipi AVH'i gösterir. Fakat klinik tanıda yararlılığı henüz gösterilememiştir. Özetle A tipi AVH tanısı için serumda Anti-HAV İg M'e bakılması yeterlidir. Hepatit B virüs enfeksiyonundan sonra serumda ilk gösterilen viral göstergeler "hepatit B yüzey antijeni-HBsAg", hepatit B e antijeni HBeAg, DNA polimeraz ve hepatit B virüs DNA'sıdır. HBV-DNA, DNA-Polimeraz ve HBeAg HBV'nun replikasyonunun (çoğalmasının) en iyi göstergeleridir. Hepatit B kor antijeni-HBcAg- serumda bulunmaz, karaciğer dokusunda çeşitli yöntemlerle gösterilebilir.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ilk çıkan antijenlerden olup, kuluçka döneminde serumda gözükür. Hepatit B enfeksiyonundan sonra 6-12 hafta devam edebilir. B tipi AVH enfeksiyonu geçiren şahısların % 10 kadarında HBsAg taşıyıcılığı söz konusu olabilir. Hepatit B e antijeni bir diğer önemli göstergedir. HBsAg ile birlikte serumda gözükür ve genelde ondan önce kaybolur. 10 haftadan sonra uzun sürmesi, persistan enfeksiyonu gösterir. HBV'nun çoğalmasını ve enfeksiyonun bulaşıcı olduğunu gösterme açısından önem taşır.

B tipi AVH'de antikor cevapları daha karmaşıktır. İlk oluşan antikor Anti-HBc'dir. Hastalığın başlangıcında oluşmaya başlar, sarılık döneminde daima vardır ve iki sınıftan antikor cevabı içerir. Anti-HBc İgG kalıcı bir antikorudur ve ömür boyu devam eder. Geçirilmiş B tipi AVH'in en iyi göstergesidir. Anti-HBc İgM ise 3-12 ay kadar devam

eder, sonra kaybolur. Bu nedenle, B tipi AVH'in tanısında son derece önemli ve tanı koydurucu bir serum göstergesidir.

B tipi AVH'de anti-HBe ikinci oluşan antikorudur. HBeAg'ninin serumda kaybolmasından sonra ortaya çıkar ve birkaç ay veya yılda kaybolur.

Anti-HBs iyileşme döneminde ve HBsAg kaybolduktan sonra ortaya çıkar. HBsAg'nin kayboluşu ve Anti-HBs çıkışı arasında bir "pencere" periyodu söz konusudur. Bu periyod tanıda son derece önemlidir. Sadece HBsAg'ne bakıldığında, bu dönem gözden kaçabilir ve yanlışlıkla B tipi AVH tanısı konamaz. Anti-HBc İg M bakılması bu açıdan son derece önemlidir.

Ayrıca, B tipi AVH geçiren şahısların % 5-15'inde anti-HBs oluşmaz, HBsAg kaybolur ve normal iyileşme söz konusudur. B tipi AVH vakalarında, tüm antijen ve antikorların menfi olduğu ve sadece HBV-DNA'sı ile tanı konulan vakalarda nadiren bildirilmiştir. Özetle B tipi AVH tanısı için serumda bakılması gereken en iyi gösterge anti-HBc İgM'dir. Ayrıca, HBsAg de bakmak gerekir.

Akut Delta hepatitinin serolojik tanısı oldukça güçtür. Akut delta hepatiti (Delta tipi AVH) iki şekilde karşımıza çıkar: Delta tipi AVH ve B tipi AVH hem zaman olarak, yani ko-enfeksiyon şeklinde ve kronik HBsAg taşıyıcılarında Delta tipi AVH yani delta süper- enfeksiyonu halinde, Delta tipi AVH tanısı anti -HD antikorlarının serumda varlığı ile konur. Akut delta enfeksiyonlarında anti -HD antikorlarının yükselen titreleri veya anti-HD İgM ile tanı konur. Kronik delta enfeksiyonlarında ise anti-HD antikorlarının devamlı ve yüksek titreleri sözkonusudur.

Ne-A, Ne-B tipi AVH tanısı için serolojik göstergeler henüz sözkonusu değildir. Bu nedenle, sık rastlanan A, B ve delta tipi AVH tanıları serolojik olarak elimine edildikten sonra, Ne-A, Ne-B hepatiti düşünülmelidir. Fakat bu da yeterli değildir. AVH yapan nadir virüsler (EBV, CMV, HSV) ve diğer nedenler tablo 10'da gösterildiği gibi elimine edilmelidir.

Sonuç olarak, AVH'in serolojik tanısı için 4 serolojik göstergenin yeterli olduğu kanısındayız. Bunlar A tipi AVH için, anti-HAV İg M, B tipi AVH için Anti-HBc İg M ve HBsAg, Delta tipi AVH için Anti-HD'dir. Akut viral hepatitin serolojik değerlendirilmesi tablo 11 'de gösterilmiştir. Tabloda da gösterildiği gibi HBsAg pozitifliği B tipi AVH tanısı için yeterli değildir. Bir vakada HBsAg pozitif ise ve vakada AVH ise çeşitli yorumlar söz konusu olabilir. Tablo 12'de de görülebileceği gibi vaka B tipi AVH, Delta tipi AVH, (Ko-enfeksiyon veya süperenfeksiyon), A tipi AVH, Ne-A, Ne-B hepatiti veya kronik HBsAg taşıyıcılarında bir reaktivasyon olabilir. Bu nedenle, diğer serolojik göstergelerin araştırılması gerekir. Ayrıca, diğer akut karaciğer hasarları da (ilaçlar, alkol vs) gözden uzak tutulmamalıdır.

Tablo 10. NANB hepatiti ayırıcı tanısı.

Hastalık	Tanı özellikleri
I. MONONÜKLEOZ	Lenfositöz, Anti -EBV (IgM), monospot
SITOMEGALOVIRUS	Lenfositöz, anti-CMV (IgM)
SİFİLİZ	Serolojik Testler (VDRL vb.)
KOLANJİT	Hikaye ve Klinik Tablo
TOKSİK HEPATİT	Hikaye (ilaç Alınılması)
KR. AKTİF OTOİMMÜN H.	Otoantikörler, Immunglobulinler
İSKEMİK KC. HASARI	Hikaye, Klinik Tablo, LDH düzeyi
BUDD-CHIARI SENDROMU	Hikaye, Klinik Tablo
WILSON HASTALIĞI	Hikaye, Klinik Tablo, Seruloplazmin ve Cu Değerleri

Tablo 11. Akut viral hepatitin serolojik değerlendirilmesi.

Yorum	HBsAg	(IgM) Anti HBc	(IgM) Anti HAY	AntiHD
B tipi AVH	+	+	-	-
B tipi AVH	-	+	-	-
A tipi AVH	-	-	+	-
HBsAg Taşıyıcıda A tipi AVH	+	-	+	-
Birlikte A ve B tipi AVH	+	+	+	-
Delta Hepatiti *	+	-	-	+
NANB Hepatiti veya başka nedenli Hepatik Hasar	-	-	-	-

* Akut Delta Hepatiti : yüksek titrede Anti HD veya Anti HD (IgM)
Kronik Delta Hepatiti : devamlı yüksek titrede Anti HD

Tablo 12. HBsAg pozitif akut viral hepatitin ayırıcı tanısı.

Tanı	Bulgular
B tipi AVH	Anti - HBc (IgM)
Akut Delta Hepatiti	Anti - HBc (IgM Anti - HD (koinf.))
Kronik HBV İnf. ile Birlikte : A tipi AVH	Anti - HAV (IgM)
Delta Hepatiti	Anti - HD (süperinfeksiyon)
NANB Hepatiti	Epidemiyolojik Özellikler
HBV İnf. Reaktivasyonu	HBV Göstergelerinde Değişme
Diğer Akut Hepatitler	İlaç - Alkol Hikayesi, Klinik

Gastroenterohepatoloji bilim dalımızda, Ekim 1984-Mart 1987 tarihleri arasında yatırılarak ve ayaktan izlenen 250 AVH vakasının yukarıda belirtilen serolojik göstergeler dikkate alınarak yapılan değerlendirilmesinde vakaların % 72'sinin B tipi AVH, % 24'nün A tipi AVH ve sadece % 3'nün NANB tipi AVH olduğu dikkati çekmiştir. Ankara'da Uzun-alimoğlu tarafından yapılan 180 vakalık bir AVH vaka serisinde ise bu oranlar sırası ile %55, %25 ve %21 bulunmuştur. Farklılık sadece Ne-A, Ne - B hepatit oranlarında dikkati

çekmektedir. Bu oranla da Ne-A, Ne-B hepatit tanı güçlüğüne ortaya koyar niteliktedir. Tablo 13 de çeşitli ülkelerden bildirilen AVH tiplerinin oranları gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi oranların farklılığı dikkat çekicidir. Akut viral hepatitin serolojik değerlendirilmesi sonucu, yurdumuzda B tipi AVH'in en sık rastlanan hepatit tipi olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonlarına neden olması ve virüsün onkojenik etkisinin gösterilmesi, bu tip AVH'in önemini daha da artırmaktadır.

Tablo 13. Çeşitli ülkelerde akut viral hepatit tiplerinin sıklığı.

	Vaka Sayısı	%HAV	%HBV	%NANB
Kopenhag	1020	27	54	14
Kopenhag	115	57	34	6
Kopenhag	74	18	63	19
Kopenhag	73	37	49	14
Kopenhag	48	35	50	13
Los Angeles	417	22	53	22
Hanover	329	17	64	19
İtalya	244	30	52	18
Atina	222	11	88	9
Atina	216	10	76	14
Gothenburg	148	27	57	16
Melbourne	82	43	26	20
Tokyo	---	20	30	50
Ankara	180	24	55	21
İstanbul	250	24	72	4

KAYNAKLAR

- 1- Alter H J: Hepatitis Viruses Revisited: A Conceivable Conquest, Foreword, *Sem Liv Dis* 6: (1986)
- 2- Aslan T, Ökten A, Çalangu S, Çetin ET: Akut Viral Hepatitin serolojik tanısı, Özet 334, VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi. İzmir 22-25 Ekim 1985.
- 3- Bonino F, Smedile A, : Delta Agent (Type D) Hepatitis, *Sem Liv Dis* 6: 28 (1986).
- 4- Hoofnagle J H. Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course, *Sem Liv Dis* 1:7 (1981).
- 5- Hoofnagle J H, Schafer D F: Serologic Markers of Hepatitis B Virus Infection, *Sem Liv Dis* 6:1 (1986).
- 6- Koff R S: Management of the HBsAg Carrier, *Sem Liv Dis* 1:33 (1981).

- 7- Lavarini C, Farci P, Chiaberge E, et al: IgM antibody against hepatitis B core Antigen (IgM anti-HBc): diagnostic and prognostic significance in acute HBsAg positive hepatitis, *BMJ* 287: 1254 (1983).
- 8- Mijch A M, Gust ID: Clinical, serologic and epidemiologic aspects of Hepatitis A virus infection, *Sem Liv Dis* 6:42 (1986).
- 9- Seeff L B, Koff R S: Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of Hepatitis B virus infection, *Sem Liv Dis* 6:11 (1986).