

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEPATİTLERİNDE ETYOLOJİYE
YÖNELİK BİR ÇALIŞMA**

Dr. M. Âkif ÖZDEMİR*
Dr. Yusuf ÖZBAL**
Dr. Enver HASANOĞLU***

Ö Z E T

Viral hepatite sebep olan bazı virusların bu hastalıktan ne oranda sorumlu olduğunu ortaya koymak için, 3 ile 10 (ortalama 5.6) yaş arasında viral hepatit teşhisi konmuş 80 çocukta (52 erkek, 28 kız) SMV, EBV, anti HAV IgM antikorlarını ve HBs antijenini araştırdık.

Bulgulara dayanarak, 70 (% 87.5) vakanın hepatit A, yalnız bir (% 1.25) vakanın hepatit B, 7 vakanın (% 7.5) vakanın non-A, non B hepatiti ve 2 (% 2.5) vakanın SMV hepatiti olduğu kamısına vardık. Ayrıca çalıştığımız popülasyonda antikor mevcudiyeti sıklığının SMV için % 11.25, EBV için % 7.5 ve HBs Ag için % 6.25 olduğunu tesbit ettik.

S U M M A R Y

**AN ETIOLOGICAL STUDY OF CHILDHOOD VIRAL
HEPATITIS**

We investigated CMV, EBV, anti HAV IgM antibodies and HBs antigen in 80 children (52 males, 28 females) with the diagnosis of viral hepatitis aged between 3 and 10 (average 5.6) to investigate which viruses at what rate they are responsible for the etiology of this disease.

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Profesörü.

Depending on the data, we concluded that 70 (87.5 %) cases were hepatitis A, only one (1.25 %) case was hepatitis B, 7 (8.75 %) cases were non - A, non - B hepatitis and 2 (2.25 %) of them were CMV hepatitis. We also found that frequency of presence of antibodies for CMV was 11.25 %, for EBV was 7.5 % and for HBs Ag was 6.25 % in our research population.

KEY WORDS. Childhood viral hepatitis, HBs Ag, anti HAV IgM.

Viral hepatit denilince karaciğerin primer enfeksiyonu anlaşılır. Bu hastalığın en yaygın sebepleri birbirlerinden serolojik olarak farklı hepatit A virusu (HAV), hepatit B virusu (HBV), hepatit Delta virusu ve non - A, non - B viruslarıdır. Non - A, non - B hepatitinden sorumlu ajan veya ajanlar henüz gösterilememiştir (11). Hepatit Sitomegalovirus, Epstein - Barr virusu, Varisella - Zoster virusu, Herpes simpleks virusu, Kızamıkçık B virusu ve kızamıkçık viruslarının sebep olduğu genelleşmiş hastalığın seyri esnasında, sekonder enfeksiyon olarak ortaya çıkabilir.

Viral hepatit tanısı konulan hastalarda etyolojiden sorumlu ajanların belirlenmesi yanında, çocukluk çağında hepatit B virus yüzey antijeni (HBs Ag), sitomegalovirus (SMV) antikor ve Epstein - Barr virusu (EBV) antikor yaygınlığını araştırmak amacı ile bu çalışma planlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma materyalimizi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Çocuk Hastalıkları polikliniğine sarılık şikâyeti ile başvurup hikâye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile hemolitik, tıkanma, toksik, metabolik nedenlere bağlı sarılıklar ekarte edildikten sonra, viral hepatit tanısı konulan 80 çocuk oluşturmaktadır. Bunlar 3 ile 10 (ortalama 5.6) yaş arasında 52 erkek, 28 kız çocuk idi. Vakaların hiçbirinden güvenilir enjeksiyon veya transfüzyon hikâyesi alınmadı.

Hastalardan 5 ml venöz kan alınıp serumları ayrıldıktan sonra, serumlar -20°C 'de saklandı. Bu serumlarda anti hepatit A virus IgM antikor, HBs antijeni, Epstein - Barr viral kapsid antijenine karşı antikor ve sitomegalovirus antikor çalışıldı.

Anti HAV IgM antikor tayini ELISA metodu ile (Organon anti HAV IgM) yapıldı. HBs antijeni pasif hemaglutinasyon testi (Hepatest - 3, Wellcome kiti) ile çalışıldı (1). Daha sonra pozitif bulunanlar ELISA yöntemi ile tekrarlandı.

EBV için viral kapsid antijenine karşı antikorlar kompleman birleşmesi metodu ile arandı (14). Antijen olarak Dr. J. Nikoskelainen'den (Department of Virology, University of Turku, Finland) temin edilen P3HR-1 hücreleri kullanıldı.

SMV antikorları kompleman birleşmesi deneyi ile araştırıldı (9).

B U L G U L A R

80 vakanın 70'inde anti HAV IgM pozitif, 2'sinde sadece SMV antikorları pozitif, birinde HBs antijeni pozitif idi. 7 vakada ise araştırılan dört parametrenin hepsi negatif bulundu.

Diğer taraftan anti HAV IgM antikorları ile birlikte diğerlerinin de pozitif bulunduğu vakaların dağılımı şu şekilde idi :

SMV antikoru pozitif olan 9 vakanın 7'sinde anti HAV IgM pozitif,

HBs antijeni pozitif olan 5 vakanın 4'ünde anti HAV IgM pozitif,

EBV antikoru pozitif olan 6 vakanın hepsinde anti HAV IgM pozitif. Bu durumda 80 vakanın 70'inden hepatit A virusunun, birinde hepatit B virusunun, 7'sinden non - A, non - B viruslarının, 2'sinden sitomegalovirusun sorumlu tutulabileceği kanısına varıldı. EBV antikorları 5 vakada 1/10, bir vakada 1/20 dilüsyonda pozitif idi. SMV antikorları ise, 2 vakada 1/16, 5 vakada 1/32 ve 2 vakada 1/64 dilüsyondan pozitif idi. Bu son iki vaka sitomegalovirusun hepatitten sorumlu tutulduğu vakalardı.

Araştırılan popülasyon için HBs antijeninin pozitif bulunma sıklığı % 6.25, SMV antikorusunun pozitif bulunma sıklığı % 11.25 ve EBV antikorusunun pozitif bulunma sıklığı % 7.5 olarak tesbit edildi (Tablo - I).

TABLO I : VAKALARIN SMV, EBV, ANTI HAV IgM ANTIKORLARI VE HBs ANTİJENİ MEVCUDİYLTİNE GÖRE DAĞILIMLARI

Grup	n	%	Anti HAV IgM Antikoru	SMV Antikoru	EBV Antikoru	HBs Antikoru
I	53	66.25	+	—	—	—
II	4	5	+	—	—	+
III	7	8.75	+	+	—	—
IV	6	7.5	+	—	+	—
V	1	1.25	—	—	—	+
VI	2	2.5	—	+	—	—
VII	7	8.75	—	—	—	—
Total	80	100				
Total N (%)		(70 (87.5)	(9 (11.25)	6 (7.5)	5 (6.25)	

TARTIŞMA

Hepatit A'nın serolojik özelliği tartışmamızın esasını teşkil etmektedir. ELISA yöntemi hassas ve güvenilir olup, hastaların serumunda hepatit A IgM bulunup bulunmadığını kesin olarak gösterebilmektedir. Anti HAV IgM türü antikolar hastaların serumunda, klinik bulguların görülmesi ile birlikte tesbit edilebilmektedir (10, 11). Bu bulguya dayanarak, anti HAV IgM pozitif hastaların hepatit A olduğu, negatif olan vakalardan ise başka ajanların sorumlu olduğu söylenebilir.

Diğer bütün serolojik testlerin negatif, sadece HBs antijeni pozitif olan vakadaki hepatitten ise, hepatit B virusunun sorumlu olduğu aşıkârdır. 4 vakada anti HAV IgM pozitifliği ile birlikte HBs antijen pozitifliği, bunların hepatit B antijeni taşıyıcı olduğu kanısını veriyordu. HBs antijeni virusla karşılaşılmasından 3 - 4 hafta sonra pozitif hale gelir ve 26 hafta süre ile serumda gösterilebilir seviyelerde bulunur. Anti HBc antikoları ise HBs antijeninden 2 hafta sonra pozitifleşir ve çok daha uzun süre tesbit edilebilir (6, 7). Bu nedenle anti HBc antikoru bir topluluktaki hepatit B virusu ile olan enfeksiyon insidansını göstermede daha hassas bir ölçüdür. Ancak bizim anti HBc antikoru çalışma imkânımız olmadı. Çalışılan popülasyonda HBs antijen pozitifliği % 6.25 olarak tesbit edildi.

Bir çalışmada SMV pozitif asemptomatik 20 çocukta, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu kontrollere nazaran 6 defa daha sık bulunmuştur (5). Karaciğer, dalak büyüklüğünün yahut her ikisinin birlikte bulunduğu 22 çocuk ve bir genç erişkinden oluşan grupta, % 39 oranında virüri olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca konjenital SMV enfeksiyonunun bir parçası olan karaciğer tutulumunun bir parçası olan karaciğer tutulumunun, akkız SMV vakalarında da nadir olmadığı ve bunlarda hafif, geçici karaciğer fonksiyon bozukluğundan, diğer hepatit formlarından ayırılması güç, şiddetli sarılık tablolarına kadar değişen şekillerin görülebileceği bildirilmiştir (12, 13).

Yukardaki bilgilerin ışığı altında, SMV pozitif 9 vakadan 7'sinde anti HAV IgM pozitifliği, bu vakaların sitomegalovirus ile önceden karşılaşmış oldukları kanısına verirken, 2'sinin klinik hepatitten sorumlu olabileceği kabul edildi. Konvelesan dönemde SMV antikorlarında 4 kat veya daha fazla oranda artış gösterilebilmiş olsaydı kesin konuşulabilirdi. Bu bulgulara dayanarak, çalışılan popülasyonda SMV pozitifliği sıklığı % 11.25 olarak değerlendirildi.

Çocukluk çağında EBV ile olan enfeksiyon hafif, nonspesifik enfeksiyon bulguları ile veya farkedilmeden geçirilebilir. Tipik enfeksiyonda ise farenjit ve servikal lenfadenopati ile birlikte % 50 vakada splenomegali, % 10 vakada da hepatomegali görülür. Karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu enfeksiyöz mononükleozisin düzenli bir bulgusu olup, vakaların % 5'inde görülebilen sarılık vardır (3).

Vakalarımızın 6'sında (% 7.5) EBV antikorları pozitif bulunmasına rağmen bunların hepsinde aynı zamanda anti HAV IgM antikorları da pozitif olduğu için, «% 7.5» değeri bu popülasyon için EBV antikor pozitifliği sıklığı olarak kabul edildi.

Non - A, non - B hepatit, hepatit A virusu, hepatit B virusu, Epstein - Barr virusu veya sitomegalovirus gibi sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak hepatite yol açtığı bilinen diğer insan virusları ile oluşmayan hepatit formu olarak tarif edilmektedir. Bu hastalığın etyolojik ajan veya ajanları bilinmemektedir (4, 8). Her ne kadar bu tip hepatitin daha ziyade transfüzyon ile geçtiği bili-

niyorsa da, transfüzyon dışı yollardan da geçebileceği bildirilmektedir (2). Tüm vakalarımızın 7'sinde (% 8.75) anti HAV IgM, SMV, EBV antikorları ve HBs antijeninin negatif oluşu bu vakaların, transfüzyon hikâyeleri bulunmamasına rağmen, muhtemel non - A non - B hepatiti olarak değerlendirilmelerine yol açtı.

ELISA yöntemi ile anti HAV IgM ve HBs antijen tayinlerinin gerçekleştirilmesindeki teknik yardımlarından dolayı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Sayın Dr. Selim BADUR'a teşekkürlerimizi sunarız.

K A Y N A K L A R

1. Cayzer I, Dane DS, Cameron GH, Denning JV : A rapid haemagglutination test for hepatitis B antigen. *Lancet* 1 : 947, 1974.
2. Ertuğrul M : Viral Hepatit. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık 1980, s. 30.
3. Evans SA, Niederman JC : Epstein - Barr's virus. In Evans SA (ed) *Viral Infections of Humans* (2 nd ed). New York - London, Plenum Medical Book Co. 1982, pp 269 - 270.
4. Girnick G : Non - A, non - B hepatitis : Etiology and clinical course. *Laboratory Medicine* 14 : 721, 1983.
5. Hanshaw JB, Betts RF, Simon G, Boynton RC : Acquired cytomegalovirus infection in association with hepatomegaly and abnormal liver tests. *N Eng J Med* 272 : 602, 1965.
6. Hofwnagle JH : Type A and type B hepatitis. *Laboratory Medicine* 14 : 705, 1983.
7. Hoffnagle JH : Serodiagnosis of acute hepatitis B. *Hepatology* 3 : 267, 1983.
8. McCollum RW : Viral hepatitis. In Evans SA (ed) *Viral Infections of Humans* (2 nd ed). New York - London, Plenum Medical Book Co. 1982, p 331.
9. Sever JL : Application of a microtechnique to viral serological investigation. *J Immunol* 88 : 320, 1962.
10. Seto SYS : Viral hepatitis. *Ped Clin North Am* 26 : 305, 1979.
11. Silverberg M : Acute hepatitis. *Ped Annals* 14 : 1985.
12. Stern H : Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at any ages. *Br Md J* 1 : 665, 1968.
13. Stern H, Tucker SM : Cytomegalovirus infection in the newborn and in early childhood : Three atypical cases. *Lancet* 2 : 443, 1969.
14. Sutton RNP, Marston SD, Emond RTD : Some observations on complement fixing antibodies to the EB virus. *J Clin Pathol* 24 : 801, 1971.