

## AKUT VİRAL HEPATİTLER

Dilara TURAN GÖKÇE<sup>1</sup>

Meral AKDOĞAN KAYHAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Akut hepatit; sıklıkla viral etkenler, ilaç ve alkol kullanımının yol açtığı, karaciğer hücrelerinin akut nekroinflamasyonu ile giden bir klinik tablodur. Akut viral hepatitler, hepatotropik ya da non-hepatotropik virüslerin yol açtığı, spontan klirensin, akut karaciğer yetmezliğinin ya da kronik hastalık tablosunun görüldüğü tüm akut hepatitlerin yaklaşık %10' unu oluşturan önemli bir toplum sağlığı problemidir.

### ETİYOLOJİ

Hepatit A, B, C, D ve E tipleri iyi tanımlanmış virüslerdir ancak yeni hepatit virüsleri tanımlanmaya (Hepatit G virüsü, Torque Teno Virus vb.) ve klinik önemleri araştırılmaya devam etmektedir.

Akut viral hepatitlerin etiyojisinde yukarıda anlatılan virüslerin dışında; Epstein Barr Virüsü (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Varicella Zoster Virüsü (VZV), Herpes Simplex Virüsü (HSV), daha nadir olmakla birlikte sarı humma, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği ve Ebola virüsü etken olabilir (1). Non-hepatotropik olan virüslerde hepatit, sistemik tutulumun bir parçası olarak görülmektedir. Ancak ılımlı karaciğer enzim yüksekliğinden akut fulminan karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik spektruma neden olabilirler. Kronik

karaciğer hastalıklarında gelişen akut karaciğer yetmezliklerinde de etken oldukları gösterilmiştir.

Taniya özgü tedavi planı ve prognozu belirlemek adına akut hepatit düşünülen her hastada non-hepatotropik virüslerin ekartasyonunu yapmak oldukça önemlidir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Viral hepatitler; tüm dünyada yaygın ve önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Virüslerle enfekte olma oranları; hastanın yaşı, kişisel ve toplumsal hijyen uyumu, coğrafya ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktörden etkilenir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 1,4 milyon insan hepatit A virüsü (HAV) ile enfekte olmaktadır (2). Tüm dünyada hepatit A virüsü; akut viral hepatitler arasında özellikle genç yaş grubunda önemli bir yer tutmaktadır. Türkiye'de erişkin yaş grubunda akut viral hepatitlerin en önemli kısmını hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu oluşturmakta iken, 20 yaş altında HAV enfeksiyonu en yüksek orana sahiptir (3). HAV aşısının 1995'te bulunmasıyla birlikte görülme sıklığı yaklaşık %95 oranında azalmıştır (4).

Dünya Sağlık Örgütü, her 3 kişiden birinin HBV veya hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğunu (5,6) ve 2015 yılında 1,3 milyon kişinin bu

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Dilara TURAN GÖKÇE, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, dilaraturan89@yahoo.com

<sup>2</sup> Prof. Dr. Meral AKDOĞAN KAYHAN, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, akdmeral@yahoo.com

nın (NA) erken başlanması akut karaciğer yetmezliğine progresyonu azalttığını gösteren veriler mevcuttur (43,44). Yine aynı çalışmalar; erken NA başlanmasının kronikleşmeyi artırmadığını göstermiştir. Entekavir, lamivudin ve tenofovir disoproksil, EASL rehberinde tedavi seçeneği olarak önerilse de veriler yetersiz olmasına rağmen tenofovir alfenamid tedavisinin güvenli seçeneklerden biri olabileceği düşünülmektedir. Amerika Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu (American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD) 2018 rehberinde; tedavi grubunu akut karaciğer yetmezliği olanlar ya da uzamış ciddi klinik seyri olanlar (INR> 1,5, total bilirubin> 3 mg/dl, ensefalopati ya da asit varlığı) olarak belirlemiştir. Entekavir, tenofovir disoproksil ve tenofovir alfenamidi akut hepatit B tedavi seçenekleri olarak önerilirken, peg-IFN tedavisi kontrendikedir (45).

Akut HCV enfeksiyonu birçok bireyde asemptomatik seyretmesine rağmen kronikleşme riski oldukça yüksektir. Sarılık semptomu olanlar, kadınlar, genç yaşta bireyler ve IL28B genetik polimorfizmi olanlar spontan seroklirens için şanslı gruptur ancak hastaya özgü olarak bunu ön görmek mümkün değildir. Akut HCV enfeksiyonunun tedavi edilmesinin kronikleşmeyi azaltılacağı düşünülmekle birlikte, kimlerin tedavi edilmesi gerektiğine dair veriler henüz net değildir. Bazı araştırmacılar semptomdan bağımsız olarak ALT seviyelerinin yükseldiği dönemde tedavi önermektedir (46). EASL 2016 Hepatit C kılavuzu tedavi seçeneği olarak; genotip 1, 4, 5 ve 6 için sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyonunu önerirken; tüm genotipleri kapsayan sofosbuvir, velpatasvir ve sofosbuvir, daklatasvir kombinasyonu diğer önerilerdendir (47).

Akut HEV enfeksiyonu, genellikle spontan tedavi ihtiyacı duyulmadan iyileşen bir hepatit enfeksiyonudur. Destek tedavisinin yanı sıra fulminan seyredecek vakaların öngörülebilmesi için yakın takip önemlidir. Gebelikte akut HEV enfeksiyonu olan bireylerde akut karaciğer yetmezliği ortaya çıktığında karaciğer nakli yapılabilecek bir merkeze sevki yapılmalıdır (31). Şiddetli akut hepatit kliniğinde ribavirinin tedavi seçeneği olduğunu gösteren vakalar mevcuttur (48). Ancak güvenilir veriler için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Akut hepatitler; etiyolojide büyük oranda viral hepatitlerin rol oynadığı etken ve konak ilişkili olarak farklı spektrumlarda karşımıza çıkan önemli bir klinik tablodur. Tüm akut hepatitlerde mutlak viral etkenler akla gelmeli ve tanıya yönelik testler ile viral hepatitler değerlendirilmelidir. Aşıların rutin uygulanımı, tedaviye ulaşılabilirliğin kolaylığı ile bulaştırıcılık azalsa dahi hala akut hepatitlerin en önemli nedeni hepatotropik virüslerdir. Toplumda sık görülmesi ve insandan insana bulaştırıcılığı nedeni ile viral hepatitler önemli bir toplum sağlığı problemidir. Elde mevcut etkene yönelik aşılarla bağışıklanma ve maruziyet sonrası profilaksi koruma için oldukça önemli yöntemlerdir. Ancak henüz hepatit virüslerini eradike etmek için yeterli değildir. Akut viral hepatitlerde destekleyici tedavi ve etkene özgü tedavi bir arada değerlendirilmeli, akut karaciğer yetmezliğine gidiş ve kronikleşme açısından her zaman dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Abbas, Z., & Afzal, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World Journal of Hepatology*, 5(12), 666–675. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i12.666>
2. *Acute Hepatitis - StatPearls - NCBI Bookshelf*. (n.d.). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551570/>
3. Alves, V. A. F. (2018). Acute Viral Hepatitis: Beyond A, B, and C. *Surgical Pathology Clinics*, 11(2), 251–266. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.014>
4. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. (2000). *Lancet (London, England)*, 355(9203), 561–565.
5. Association, E. (2017). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, 66(1), 153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
6. Behrendt, P., Steinmann, E., Manns, M. P., & Wedemeyer, H. (2014). The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1418–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.047>
7. Bianchi, L. (1983). Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part I. Presentation of critical morphologic features used in diagnosis (glossary). *Pathology, Research and Practice*, 178(1), 2–19. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(83\)80080-6](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(83)80080-6)
8. Casteel, M. J., Schmidt, C. E., & Sobsey, M. D. (2008). Chlorine disinfection of produce to inactivate hepatitis A virus and coliphage MS2. *International Journal of Food Microbiology*, 125(3), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.015>
9. CDC. (2016). CDC - Bloodborne Infectious Diseases -

- HIV/AIDS, Hepatitis B Virus, and Hepatitis C. *Centers for Disease Control and Prevention*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/niosh/topics/bbp/default.html>
10. Chen, C.-J., & Yang, H.-I. (2011). Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26(4), 628–638. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x>
  11. Dalton, H. R., Kamar, N., Baylis, S. A., (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
  12. Drebber, U., Odenthal, M., Aberle, S. W., Winkel, N., Wedemeyer, I., Hemberger, J., ... Dienes, H. P. (2013). Hepatitis E in liver biopsies from patients with acute hepatitis of clinically unexplained origin. *Frontiers in Physiology*, 4 DEC(December), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00351>
  13. Dutta AK, C. A. (2013). Hepatitis B virüs transmission and processing of endoscopes. Retrieved from [www.hepatitisannual.org](http://www.hepatitisannual.org)
  14. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. (2017). *Journal of Hepatology*, 67(2), 370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
  15. Epidemiology of viral hepatitis in Turkey. (2010). *Viral Hepatitis*, 18(2).
  16. Farci, P., Alter, H. J., Wong, D., Miller, R. H., Shih, J. W., Jett, B., & Purcell, R. H. (1991). A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 325(2), 98–104. <https://doi.org/10.1056/NEJM199107113250205>
  17. Gallegos-Orozco, J. F., & Rakela-Brödner, J. (2010). Hepatitis viruses: not always what it seems to be. *Revista Medica de Chile*, 138(10), 1302–1311.
  18. *Global hepatitis report, 2017*. (2017).
  19. Goldman, L., & Schafer, A. I. (2015). *Goldman-Cecil Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
  20. Hajarizadeh, B., Grebely, J., & Dore, G. J. (2013). Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(9), 553–562. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>
  21. Jochum, C., Maischack, F., Anastasiou, O. E., (2016). Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucle(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 54(12), 1306–1311. <https://doi.org/10.1055/s-0042-120418>
  22. Jung, Y. M., Park, S. J., Kim, J. S., (2010). Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. *Journal of Medical Virology*, 82(8), 1318–1326. <https://doi.org/10.1002/jmv.21822>
  23. Kamar, N., Bendall, R., Legrand-Abravanel, F., (2012). Hepatitis E. *Lancet (London, England)*, 379(9835), 2477–2488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
  24. Kaplan, G., Totsuka, A., Thompson, P. (1996). Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *The EMBO Journal*, 15(16), 4282–4296.
  25. Kassas, A. L., Telegdy, L., Mehesfalvi, E., Szilagyi, T., & Mihaly, I. (1994). Polyphasic and protracted patterns of hepatitis A infection: a retrospective study. *Acta Medica Hungarica*, 50(1–2), 93–98.
  26. Lampertico, P., Maini, M., & Papatheodoridis, G. (2015). Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *Journal of Hepatology*, 63(5), 1238–1253. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.026>
  27. Leblebicioglu, H., Bayirli, D., Esen, S., (2002). Treatment of acute hepatitis C virus infection with interferon-alpha 2b and ribavirin: case report and review of the literature. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 1, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-1-3>
  28. Liu, C.-J., & Kao, J.-H. (2013). Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Seminars in Liver Disease*, 33(2), 97–102. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345716>
  29. Marcellin, P. (1999). Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Journal of Hepatology*, 31 Suppl 1, 9–16. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80368-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80368-7)
  30. Mentha, N., Clément, S., Negro, F., (2019). A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *Journal of Advanced Research*, 17, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>
  31. Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212–2219. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116>
  32. Peron, J. M., Dalton, H., Izopet, J. (2011, June). Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *Journal of Hepatology*, Vol. 54, pp. 1323–1325. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.009>
  33. Pischke, S., Suneetha, P. V, Baechlein, C., (2010). Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 16(1), 74–82. <https://doi.org/10.1002/lt.21958>
  34. Ryder, S. D., & Beekingham, I. J. (2001). Acute hepatitis. *BMJ*, 322(7279), 151–153. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.151>
  35. Schiff, E. R. (1992). Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine*, 10 Suppl 1, S18–20. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90534-q](https://doi.org/10.1016/0264-410x(92)90534-q)
  36. Seto, W. K., Lo, Y. R., Pawlotsky, J. M., (2018). Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 392(10161), 2313–2324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31865-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8)
  37. Şimşek, M., Sultan N. (2013). Hepatit Virüsleri için Dezenfeksiyon Yöntemleri ve Uygulamaları. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(2), 37–42. <https://doi.org/10.4274/vhd.58966>
  38. Sjogren, M. H., Tanno, H., Fay, O., (1987). Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Annals of Internal Medicine*, 106(2), 221–226. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-221>
  39. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı ve Aşı İle Önlenbilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. (2018). *TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI*.
  40. Tang, L. S. Y., Covert, E., Wilson, E., (2018). Chronic Hepatitis B Infection. *JAMA*, 319(17), 1802. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?>

- doi=10.1001/jama.2018.3795
41. Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K.-M., (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(1), 261–283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>
  42. Tozun, N., Ozdogan, O., Cakaloglu, Y., (2015). Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(11), 1020–1026. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
  43. Tsai, K.-N., Kuo, C.-F., & Ou, J.-H. J. (2018). Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends in Microbiology*, 26(1), 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.006>
  44. Us, D., & Ergunay, K. (2012). *Moleküler, Klinik ve Tamsal Viroloji* (1st ed.). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
  45. Vento, S., Garofano, T., Di Perri, G., (1991). Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet (London, England)*, 337(8751), 1183–1187. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92858-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92858-y)
  46. Victor, J. C., Monto, A. S., Surdina, T. Y., (2007). Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post-exposure prophylaxis. *The New England Journal of Medicine*, 357(17), 1685–1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070546>
  47. Wasley, A., Fiore, A., & Bell, B. P. (2006). Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiologic Reviews*, 28, 101–111. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxj012>
  48. Yang, J., Zeng, X., Men, Y., (2008). Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virology Journal*, 5, 100. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-100>