

Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı*

Etiologies of chronic hepatitis

Dr. Atilla ÖKTEN¹, Dr. Kadir DEMİR¹, Dr. Sebahattin KAYMAKOĞLU¹, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU²,
Dr. Dinç DİNÇER², Dr. Fatih BEŞİŞİK¹

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı², İstanbul²

ÖZET: Bu çalışmanın amacı, kronik hepatitlerin (KH) etyolojisinin kıyaslamalı araştırılmasıdır. Bu nedenle 1.3.1991-1.3.1994 ve 1.3.1994-1.3.1997 yılları arasında ileriye dönük klinik, biyokimik, serolojik ve histolojik tetkikler sonucu tanısı kesinleştirilmiş sırasıyla 296 ve 527 vaka değerlendirilmiştir. Sonuçta, kronik hepatitlerin % 86'sının viral (HBV, HCV ve HDV'ye bağlı), % 9'unun kriptojenik ve % 1.5'ni otoimmün hepatit orijinli olduğu belirlenmiştir. Özellikle HCV'nin etyolojik katkısının arttığı, HBV ve HDV'nin ise azaldığı dikkati çekmiş, kriptojenik hepatit oranında değişiklik olmamıştır.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit

SUMMARY: The aim of this study was to compare the different etiologies of chronic hepatitis. Two groups of patients were evaluated: 296 cases between March 1991 and March 1994 and 527 cases between March 1994 and March 1997. All were diagnosed to have chronic hepatitis on the basis of clinical, biochemical, serological and histological findings were evaluated respectively. The etiology was viral (HBV, HCV and HDV) in 86% of patients, cryptogenic in 9% and autoimmune in 1.5% of patients. The etiologic role of HCV appears to be increasing whereas that of HBV and HDV tends to be decreasing. The incidence of cryptogenic chronic hepatitis did not change.

Key words: Chronic hepatitis

Kronik hepatit (KH), etyolojisi ne olursa olsun, dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatitlerin ilerleyerek karaciğer sirozuna, bir bölümünün de hepatosellüler karsinoma kadar ilerlemesi ve bir bölüm etyolojik etkenin önlenabilir nedenlere bağlı olması konunun önemini daha da arttırmaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar ülkeden ülkeye etyolojik dağılımın değişebildiğini göstermektedir (1-6).

Bu çalışmada amacımız, İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda tanısı konulmuş kronik hepatitli vakaların yıllara göre etyolojik dağılımlarında anlamlı bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında 1.3.1991 ve 1.3.1997 tarihleri arasında ileriye dönük klinik, biyokimik, serolojik ve histolojik tetkikler sonucu tanısı kesinleştiril-

miş 823 vaka değerlendirilmiştir. 1.3.1991 ile 1.3.1994 tarihleri arasında tanısı konulmuş 296 vaka birinci grup, 1.3.1994 ile 1.3.1997 tarihleri arasında tanısı konmuş 527 vaka ikinci gruba oluşturmuştur. Her iki grup etyolojik dağılımları yönünden karşılaştırılmıştır.

Günde 80 gramın üzerinde kronik alkol kullanıcıları, Wilson Hastalığı olanlar, idiyopatik hemokromatoz vakaları ve homozigot alfa-1 anti-tripsin eksikliği olanlar çalışma dışı tutulmuştur. Bu çalışmaya alınan tüm hastalara altı aydan fazla süre ile serum alanin aminotransferaz yüksekliliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Biyopsilerdeki kronik hepatit tanısı Bianchi ve arkadaşlarının tanımlamasına göre konulmuştur (7). Tüm preparatlar aynı patolojik tarafından değerlendirilmiştir.

HBsAg (Sanofi Pasteur Diagnostic), anti-HCV (United Biomedical Inc.) ve Anti-delta total ticari kitleri kullanılarak ELISA ile tayin edildi. HCV-RNA reverse transcriptase "nested" PCR ile

Tablo 1. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı

	1991-1994		1994-1997	
	%	n	%	n
B tipi KH ^a	56	167	46.5	245
C tipi KH ^b	23	68	35	185
Kriptojenik KH ^c	9	26	8.9	47
B+D tipi KH ^d	6.8	20	4.5	23
B+C tipi KH ^e	3	9	3	16
Otoimmün hepatit ^f	1.5	4	1.5	8
İlaça bağlı KH	0.7	2	0.2	1
B+C+D KH	-	-	0.4	2
TOPLAM	100	296	100	527

araştırılmıştır (7). HBeAg ELISA ve HBV DNA ise hibridizasyon yöntemi ile kantitatif olarak tespit edilmiştir. Otoantikorlar (ANA, SMA, AMA ve LKM1) immunofloresan metodu ile araştırılmıştır.

Etyolojik değerlendirme yapılırken: (a) HBsAg pozitif ve HBeAg pozitif veya HBV DNA pozitif olanlarda etkenin Hepatit B Virüsü; (b) anti-HCV pozitif olanlarda ve anti-HCV negatif, HCV-RNA pozitif etkenin Hepatit C Virüsü; (c) anti-delta total pozitif olanlarda etkenin Hepatit B ve D Virüsü; (d) anti-nükleer antikor (ANA) ve/veya düz kas antikoru (SMA); karaciğer-böbrek antikoru (LKM1) pozitif olanlarda etkenin otoimmünite; (e) serum alanin aminotransferaz yüksekliği ile birlikte hepatotoksik ilaç kullanımı olanlarda etkenin ilaç (8) ve hiçbir etyolojik faktörün bulunmadığı vakaların da kriptojenik olduğu kabul edilmiştir

BULGULAR:

- Ülkemizde halen kronik hepatit etyolojisinde Hepatit B virusunun birinci sırada olduğu^a
- Hepatit B ve Hepatit D virusuna bağlı kronik hepatitlerin azaldığı^{a, d}
- Hepatit C virusuna bağlı kronik hepatitlerin arttığı^b
- Kriptojenik ve otoimmün hepatitlerin oranının değişmediği görülmüştür^{c, f} (Tablo 1).

TARTIŞMA

Kronik hepatitlerin % 86'sının viral (HBV, HVC ve HDV'ye bağlı), % 9'unun kriptojenik ve % 1.5'inin otoimmün hepatit orijinli olduğu belirlenmiştir. Fransa'dan Hammel P ve arkadaşlarının (10) yaptıkları çalışmada ise Ocak 1988 ile Aralık 1990 arasındaki 3 yıllık dönemde 357 kronik hepatitli hastadaki etyolojik değerlendirmede etken 185 (% 51.8) hastada HCV, 106 (% 29.7) hastada HBV, 11 (% 3.1) hastada HDV, 21 (% 5.9) hastada otoimmün hepatit, 2 (% 0.6) hastada HCV+HBV, 14 (% 3.9) hastada HCV+HBV+HDV, 5 (% 1.4) hastada HCV+otoimmün, 13 (% 3.6) hastada kriptojenik olarak bulunmuştur. Alkol almakta olan hastalar çalışma dışı tutulduğundan etyolojide alkol yer almamaktadır. Bu çalışmada da viral kökenli etyolojinin % 90.5 ile en geniş bölümü oluşturduğu görülmektedir. Fransa'dan bildirilen çalışmanın sonuçları toplam viral etyoloji açısından çalışmamız ile uyum göstermektedir. Fakat, ülkemizde kronik hepatit etyolojisinde birinci sırada HBV yer almakta iken, Fransa'da birinci sırayı HCV almıştır. Otoimmün hepatitin Fransa'da fazla olduğu, kriptojenik hepatitin ise ülkemizde daha ön planda olduğu görülmektedir. Michigan'dan Kodali ve arkadaşlarının (11) bildirdiği çalışmada da 1990 ile 1993 yılları arasında 567 kronik karaciğer hastasındaki etyolojik değerlendirme yapılmış ve etkenin 249 (% 43.9) hastada HCV, 67 (% 11.8) hastada HBV, 36 (% 6.3) hastada otoimmün hepatit, 28 (% 4.9) hastada kriptojenik olduğu bulunmuş. Viral etyoloji % 55.7 ile en geniş dilimi oluşturmakla birlikte, oranın diğer çalışmalara göre daha az olduğu dikkat çekmektedir. Bu çalışmada HDV ve birden fazla viral etyoloji hiç yer almamıştır. Yine diğer çalışmalardan farklı olarak 56 (% 10) hastada etken kolestatik, 59 (% 10.4) hastada etken alkol bulunmuştur. Bu çalışmanın yukarıda sözü geçen iki çalışmadan bir farkı da kronik hepatitlerin yanında tüm kronik karaciğer hastalıkları dahil edilmesidir. Bu çalışmada da HCV etyolojik değerlendirmede birinci sırayı almıştır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre kronik hepatitlerin % 87.5'inde serolojik testlerle etyoloji belirlenebilmektedir. Kriptojenik kronik hepatitlerin oranında ise, PCR'ı da kapsayan geniş analizlere rağmen azalma olmamıştır. A.B.D ve Fransa'dan bildirilen çalışmalarda, kriptojenik etyoloji ülkemizde daha fazla iken, Conn ve arkadaşlarının (12) çalışmasındaki oran ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda HCV'nin etyolojik

katkısının arttığı, HBV ve HDV'nin ise azaldığı dikkati çekmektedir. Bu durumun Hepatit B'den korunma ilkelerinin benimsenmesi ve aşılama programının daha geniş çapta kullanımına bağlı olduğu düşünülebilir. Avrupa ve Amerika kıtalarında yapılan çalışmaların aksine, halen ülkemizde birinci sırada Hepatit B'nin yer alması

aşı programının daha da genişletilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

İleri dönük yapılacak çalışmaların kriptojenik hepatitlerin etyolojisinde non-B, non-C viral ajanların veya bilinen otoimmün mekanizmaların dışında bir mekanizmanın araştırılması konusunda olması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Geate GB, Giusti G. Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean Area. *Infection* 1990; 18: 29-33.
2. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de Hepatit B virus enfeksiyonunun seroepidemiolojisi. *Türk J Gastroenterohepatol* 1990; 1: 49-53.
3. Zayadi AE, Selim O, Rafik M, El-Haddad S. Prevalence of hepatitis C virus among non-A, non-B related chronic liver disease in Egypt. *J Hepatol* 1992; 14: 416-7.
4. Sansomo D, Dammeceo F. Antibodies to hepatitis C virus in non-A, non-B posttransfusion and cryptogenic chronic liver disease. *Lancet* 1989; 2: 798-9.
5. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y ve ark. Karaciğer sirozunun etiyolojik değerlendirilmesi (957 vakanın analizi). X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim Bursa. Kongre kitabı 201, 1993.
6. Değertekin H. Delta hepatiti. In: Kılıçturgay K. *Viral Hepatit '94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, İstanbul. 237-47, 1994.
7. Bianchi L, DeGroote J, Desmet VJ. Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an international group. *Lancet* 1977; ii: 914-9.
8. Garson JA, Tedder RS, Briggs M, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990; 335: 1419-22.
9. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
10. Hammel P, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, et al. Etiology of chronic hepatitis in France: predominant role of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1994; 21: 618-23.
11. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, et al. Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for non-A, non-B, and non-C Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1836-9.
12. Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis. In: Schiff L, Schiff ER (eds). *Disease of the liver*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 874-934.