

Akut Hepatit B Olgularında Bilirubin Düzeyinin Prognosa Etkisinin Araştırılması

Arzu Kantürk, Funda Şimşek, Lütfü Savaş, Taner Yıldırım

Özet: Ocak 1999 ile Şubat 2002 tarihleri arasında kliniğimizde akut viral hepatit B tanısı ile yatırılarak izlenen iki grup olguda bilirubin düzeyinin prognosa etkisi araştırıldı. I. grup, total bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde, yaş ortalamaları 37.5 ± 1.54 olan, 62'si erkek 31'i kadın toplam 93 olgudan; II. grup ise total bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin altında, yaş ortalamaları 30.16 ± 1.65 olan, 26'sı erkek 13'ü kadın toplam 39 olgudan oluşturuldu. I. gruptaki 93 olgu, total bilirubin düzeylerine göre IA, IB, IC olmak üzere 31 olgu içeren üç alt gruba ayrıldı. Tüm olguların serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri normal değerine inene kadar 15 günde bir kontrol edildi. Tüm olgular, semptomların başlamasından sonraki 3. ve 6. ayda kontrollere gelerek HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs oluşumu açısından incelendi. Fülminan hepatit gelişme oranı I. grupta %2.2, II. grupta %0 bulundu. Kümülatif olarak değerlendirildiğinde; bilirubin düzeylerinin düzelleme süreleri, I. grupta II. gruba göre uzamış olup 8. haftaya kadar aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Transaminaz düzeylerinin düzelleme süreleri ise I. grupta II. gruba göre uzamış olup 4. haftadan 10. haftaya kadar aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Altıncı ayın sonunda I. gruptaki 91 olgunun tamamında (%100), II. gruptaki 39 olgunun 37'sinde (%94.9) HBsAg negatifleşirken I. gruptaki 91 olgunun 72'sinde (%79.1), II. gruptaki 39 olgunun 34'ünde (%87.2) anti-HBs oluştu. Kronikleşme oranı I. grupta %0, II. grupta %5.1 olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Akut hepatit B, bilirubin düzeyi, prognoz.

Summary: The investigation of influence of bilirubin level upon the prognosis in acute hepatitis B infection. Patients admitted to our department through January 1999 to February 2002 with the diagnosis of acute viral hepatitis B were followed up after their dischargement from the hospital to investigate the influence of bilirubin level upon the prognosis. In total, 132 patients were enrolled in this study and assigned to two follow-up groups: group I was consisting of 93 patients (62 male, 31 female) whose total bilirubin levels were above 10 mg/dl; and group II consisting of 39 patients (26 male, 13 female) with total bilirubin levels below 10 mg/dl. Mean ages were 37.5 ± 1.54 in group I and 30.16 ± 1.65 in group II. Group I was assigned to three subgroups (IA, IB, IC) in aspect of their bilirubin levels. Serum transaminase and bilirubin levels of all cases were remeasured every 15 days until decreasing to normal values. All patients came to clinic visits at third and sixth months (from the initiation of symptoms) and were controlled in aspects of disappearance of HBsAg and development of anti-HBs. Fulminant hepatitis development rate was 2.2% in group I, 0% in group II. In cumulative evaluation, normalization periods of bilirubin levels were prolonged in group I compared to group II, the difference was statistically significant until 8th week. Normalization periods of transaminase levels were prolonged in group I compared to group II, the difference was statistically significant from 4th week to 10th week. At the end of sixth month, HBsAg was negative in all of 91 patients (100%) of group I and in 37 of 39 patients (94.9%) of group II, anti-HBs was positive in 72 of 91 patients (79.1%) of group I and in 34 of 39 patients (87.2%) of group II. Chronicity rate was 0% in group I, 5.1% in group II.

Key Words: Acute hepatitis B, bilirubin level, prognosis.

Giriş

Hepatit B virusu infeksiyonu, fülminan hepatite, kronik hepatit formuna, karaciğer sirozuna ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilmesi nedeni ile günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Türkiye'de hepatit B virusu infeksiyonunun seroprevalansı %25-60 arasında değişmektedir (1). Akut hepatit B virusu infek-

siyonu, 60-180 günlük inkübasyon dönemini takiben, ikterik, kolestatik, fülminan veya anikterik formlardan biri olarak ortaya çıkar. Hepatit B virusunu almış erişkinlerin %5-20'sinde akut hepatit belirtileri ortaya çıkmakta, %65-80'inde subklinik bir infeksiyon veya anikterik hepatit tablosu oluşmaktadır (2,3).

Akut hepatit B virusu infeksiyonunu takiben HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi, kronik hepatit B infeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Anikterik ve subklinik formda geçirilen hepatit B virusu infeksiyonunun kronikleşmeye eğilimi, diğer formlara oranla daha fazla, ikterik geçirenlerde ise daha az olarak kabul edilmektedir (2-4). Bu çalışmanın amacı, erişkinlerde ikterik formda geçirilen akut hepatit B infeksiyonunda bilirubin düzeyi ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Şişli-İstanbul

VI. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu (31 Ekim-2 Kasım 2002, Ankara)'unda bildirilmiştir.

Tablo 1. Grupların 3. ve 6. Ayda HBsAg Kaybolma ve Anti-HBs Oluşma Dağılımları

	3. Ay				6. Ay			
	Grup I		Grup II		Grup I		Grup II	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
HBsAg (-)	74	(81.3)	34	(87.2)	91	(100)	37	(94.9)
HBsAg (+)	17	(18.7)	5	(12.8)	0	(0)	2	(5.1)
	$\chi^2=0.87$		$p>0.05$		$\chi^2=1.95$		$p>0.05$	
Anti HBs (-)	56	(61.5)	20	(51.3)	19	(20.9)	5	(12.8)
Anti HBs (+)	35	(38.5)	19	(48.7)	72	(79.1)	34	(87.2)
	$\chi^2=0.79$		$p>0.05$		$\chi^2=0.70$		$p>0.05$	

Yöntemler

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ocak 1999 ile Şubat 2002 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ve akut viral hepatit B tanısı alan iki grup olgu, bilirübin düzeylerinin prognozla ilişkisini araştırmak amacıyla değerlendirildi.

I. Grup: Serum total bilirübin düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde olan, yaşları 15-75 arasında değişen (yaş ortalaması 37.55 \pm 1.54), 62'si erkek (%66.6), 31'i kadın (%33.3) toplam 93 olgudan oluşturuldu. I. gruptaki 93 olgu total bilirübin düzeylerine göre IA, IB ve IC olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. IA grubu, total bilirübin düzeyi 10.5-14.4 mg/dl arasında, yaş ortalamaları 30.97 \pm 11.46 olan 20'si erkek (%64.5), 11'i kadın (%35.5) toplam 31 (%33.3) olgudan, IB grubu, total bilirübin düzeyi 14.5-20.8 mg/dl arasında, yaş ortalamaları 39.48 \pm 16.36 olan 24'ü erkek (%77.4), 7'si kadın (%22.6) toplam 31 (%33.3) olgudan, IC grubu, total bilirübin düzeyi 21-38.6 mg/dl arasında, yaş ortalamaları 43.68 \pm 14.3 olan 20'si erkek (%64.5), 11'i kadın (%35.5) toplam 31 (%33.3) olgudan oluşturuldu.

II. Grup: Total bilirübin düzeyi 10 mg/dl'nin altında olan, yaşları 15-57 arasında değişen (yaş ortalaması 30.16 \pm 1.65), 26'si erkek (%66.6), 13'ü kadın (%33.3) toplam 39 olgudan oluşturuldu.

Her iki grupta, akut viral hepatit B tanısı hikaye, fizik muayene, biyokimyasal ve serolojik bulgular ile konuldu. Serum transaminazları normal değerinden en az 10 kat yüksek saptanan tüm olgulardan mikro EİA yöntemi ile *Equipar*, *Organon*, *Biokit* marka ticari kitler ve *Tecan Minitlyser* cihazı kullanılarak HBsAg ve anti-HBc IgM pozitif bulunması kriterleri ile akut viral hepatit B enfeksiyonu tanısı konuldu. Biyokimyasal parametreler *Sigma*, *Biocon* kitleri ve *Olympus AU5200* cihazı ile, protrombin zamanı ise *Sigma Diagnostics* kiti ve *Amelung Sigma Diagnostics Amax 190 Plus* cihazı ile ölçüldü. Özgeçmişlerinde altta yatan sağlık sorunu, immünoşüpresyonu bulunmayan tüm olgularda kronik hepatit, otoimmün hepatit, toksik hepatit, hepatit A, C ve D koinfeksiyonu dışlandı. Protrombin zamanı normal değeri 11-15 saniye olarak alındı. Total bilirübin değeri 10 mg/dl'nin üzerinde olan I. grup olgulara batın ultrasonografisi yapılarak intrahepatik ve ekstrahepatik obstrüksiyon varlığı araştırıldı. Kliniğimizde yatışları esnasında semptomatik yaklaşımda bulunan hastalar, genel durumlarında iyileşme ve transaminaz değerlerinde kısmi düzelme ile kontrole çağrılarak taburcu edildiler. Serum transaminaz ve bilirübin değerleri, normal değerlerine inene kadar 15 günde bir kontrol edildi. Tüm olgular, semptomların baş-

Tablo 2. Grupların Haftalara Göre Bilirübin ve Transaminaz Düzeylerinin Düzeltme Dağılımları

		Bilirübin			Transaminaz		
		Grup I	Grup II		Grup I	Grup II	
0-2 Hafta	Düzelme (-)	91	29	-	91	39	-
	Düzelme (+)	0	10	$p<0.0001$	0	0	-
2-4 Hafta	Düzelme (-)	75	12	$\chi^2=30.60$	73	30	$\chi^2=0.30$
	Düzelme (+)	16	27	$p<0.0001$	18	9	$p>0.05$
4-6 Hafta	Düzelme (-)	46	4	$\chi^2=17.06$	46	9	$\chi^2=0.70$
	Düzelme (+)	45	35	$p<0.0001$	45	30	$p<0.001$
6-8 Hafta	Düzelme (-)	25	2	$\chi^2=6.98$	24	4	$\chi^2=6.77$
	Düzelme (+)	66	37	$p<0.01$	67	35	$p<0.05$
8-10 Hafta	Düzelme (-)	11	1	$\chi^2=1.92$	12	1	-
	Düzelme (+)	80	38	$p>0.05$	79	38	$p<0.05$
10-12 Hafta	Düzelme (-)	0	0	-	0	1	-
	Düzelme (+)	91	39	-	91	38	$p>0.05$

Tablo 3. Alt Grupların 3. ve 6. Ayda HBsAg Kaybolma-Anti-HBs Oluşma Dağılımları

	3. Ay						6. Ay					
	Grup IA		Grup IB		Grup IC		Grup IA		Grup IB		Grup IC	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
HBsAg (-)	27	(87)	24	(82.8)	23	(74.2)	31	(100)	29	(100)	31	(100)
HBsAg (+)	4	(13)	5	(17.2)	8	(25.8)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	$\chi^2=1.75$		$p>0.05$									
Anti-HBs (-)	17	(54.8)	16	(55.2)	23	(74.2)	5	(16.1)	8	(27.6)	6	(19.4)
Anti-HBs(+)	14	(45.2)	13	(44.8)	8	(25.8)	26	(83.9)	21	(72.4)	25	(80.6)
	$\chi^2=3.18$		$p>0.05$				$\chi^2=1.25$		$p>0.05$			

lamasından sonraki 3. ve 6. ayda kontrole gelerek HBsAg'nin kaybolması ve anti HBs oluşumu açısından incelendi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standard sapma) yanı sıra çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında χ^2 ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan I. grubun yaş ortalaması, II. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$, $t=2.79$). I. gruptaki olguların protrombin zamanı değerleri ortalaması 17 ± 1.01 ; II. gruptaki olguların protrombin zamanı değeri ortalaması 13.93 ± 0.36 olarak bulundu. I. gruptaki 93 olgudan 54'ünde (%58) protrombin zamanı normal, 39'unda (%42) yüksek olarak saptandı. II. gruptaki 39 olgudan 30'unda (%76.9) protrombin zamanı normal, 9'unda (%23.1) yüksek olarak saptandı. I. grubun protrombin zamanı değeri dağılımı, II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). I. grubun, II. gruba göre hastanede kalış süresi uzamış olarak bulundu. I. gruptan 2 olgu (IB grubunda) ilk hafta içinde fulminan hepatit gelişimi sonucunda kaybedildi. Fulminan hepatit gelişme oranı I. grupta %2.2, II. grupta %0 ve tüm olgular total olarak değerlendirildiğinde %1.5 olarak bulundu.

Tüm olgularda alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimleri normal değerlerinden en az 10 kat daha yüksek bulundu. I. gruptaki 93 olgunun 36'sında (%38.7), II. gruptaki 39 olgunun 10'unda (%25.6) kolestazi yansıtan enzimlerden alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz, normal değerlerinin en az 1.5 katı yüksek olarak tespit edildi. Total bilirübin düzeyi 10 mg/dl'den yüksek olan I. gruptaki tüm olgularda yapılan ultrasonografik incelemelerde intrahepatik ve extrahepatik obstrüksiyona rastlanmadı.

İlk 3 ayda ve 6. ayın sonunda grupların HBsAg kaybolma ve anti-HBs oluşma dağılımları Tablo 1'de gösterilmiş olup, bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Altıncı ayın sonunda I. gruptaki 91 olgunun 19'unda (%20.9), II. gruptaki 39 olgunun 3'ünde (%7.7) hem HBsAg hemde anti-HBs negatif olarak bulundu. 6. ayın sonunda II. gruptaki 39 olgudan 2'sinde HBsAg pozitifliği devam etmekte olup, akut hepatit B virus enfeksiyonu kronikleşme oranı I. grupta %0, II. grupta %5.1 ve tüm olgular total olarak değerlendirildiğinde %1.5 olarak bulundu. II. grupta 6. ayın sonunda HBsAg pozitifliği devam eden 2 olgudan 1'inde serum transaminaz değerleri normaldi. Diğerinde serum transaminaz değerleri yüksek olup HBV DNA= 5660 pg/ml saptandı. Grupların haftalara göre bilirübin ve transaminaz düzeylerinin düzelme dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bilirübinlerin düzelme süreleri, I. grupta, II. gruba göre uzamış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (6. haftaya kadar $p<0.0001$, 6-8 haftada $p<0.01$). Transaminazların düzelme süreleri ise I. grupta II. gruba göre uzamış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (4-6 haftada $p<0.001$, 6. haftadan 10. haftaya kadar $p<0.05$).

IA, IB ve IC gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F=2.79$, $p<0.01$). Farklılığın, IA grubundaki olguların yaşlarının IC grubundaki olguların yaşlarından düşük olması ($p<0.001$) nedeni ile ortaya çıktığı Tukey çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Protrombin zamanı değeri ortalamaları IA grubunda 14.54 ± 3.74 , IB grubunda 19.46 ± 14.88 , IC grubunda 17 ± 6.59 olarak bulundu. Protrombin zamanı değeri yüksekliği, IA grubunda 12 (%38.8), IB grubunda 13 (%42), IC grubunda 14 (%45.2) olguda saptandı. Her üç alt grubun protrombin zamanı değeri dağılımları ve aritmetik ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($\chi^2=0.26$, $p<0.05$ ve $F=2.01$, $p<0.05$). İlk 3 ayda ve 6. ayın sonunda alt grupların HBsAg kaybolma ve anti-HBs oluşma dağılımları Tablo 3'te gösterilmiş olup bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

IC grubunda bilirübin ve transaminaz düzeylerinin düzelmesinin, IA ve IB gruplarından daha geç başladığı (4-6 haftada) izlenmiştir. 2-4 haftadan itibaren başlayan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.0001$), IC grubunda 4. haftaya kadar hiç düzelme olmamasından kaynaklanmaktadır. 12. haftanın sonunda ise her üç alt grubun bilirübin ve transaminaz düzeylerinin düzelmesinin %100 olduğu görülmüştür.

İrdeleme

Akut hepatit B infeksiyonunda kronikleşme oranı, yaş, cinsiyet, anikterik formda geçirme, beraberinde immünsupresif durum bulunması gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir ve bu oran erişkin yaşlarda %5-10 arasında bildirilmiştir (5,6). Bu oran, infeksiyonun ikterik veya anikterik tüm formlarının ortalamasıdır. %10'a kadar kronikleşme bildirilmesi kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda görülen akut hecmelerin de akut hepatit gibi tanınmasından kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda da akut infeksiyonun serolojik göstergeleri ortaya çıkabilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, infeksiyon yenidoğan döneminde alındığında %90'ın üzerinde kronikleştiği belirtilmektedir (7-9). Erişkin çağda infeksiyon alındığında bu oran %1-2'ye inmektedir (10). Bizim çalışmamızda ise kronikleşme oranı %1.5 olarak bulunmuştur.

Yenidoğan döneminde olma dışında akut hepatit B infeksiyonunun kronikleşmesi ile ilişkili diğer risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, infeksiyonun anikterik formda geçirilmesi yada minimal semptomatik akut infeksiyon, immün yetmezlik, hemodiyaliz, homoseksüalite, hemofili, Down sendromu, lepromatöz lepra, lösemi ve lenfoma gibi durumlar tanımlanmıştır (11-15).

Akut hepatit B infeksiyonunun kronikleşme oranı, Kılıçturgay ve arkadaşları (6)'nın izlediği 250 olguda %1 civarında, Can ve arkadaşları (2)'nin izlediği 148'i erkek 2'si kadın 150 olguda %4 oranında bulunmuştur. Kuruüzüm ve arkadaşları (16)'nın, akut hepatit B'de kronikleşme oranını yıllara göre değerlendirdikleri çalışmada 1995'de %4.7, 1996'da %4.2, 1997'de %8.9 ve 1998'de %0 olmak üzere, toplam kronikleşme oranı %5.6 olarak tespit edilmiştir.

Semptomatik, hatta ağır akut hepatit geçiren hastalarda kronikleşme oranının, sessiz hastalık geçirenlere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Akut viral hepatit B'nin kolestatik formunda, akut hepatit tablosu aylarca sürebilir, hastalar kaşıntı ve uzun süren sarılık tablosu içindedirler. Çeşitli çalışmalarda, akut hepatit B seyrinde sıklığı yaklaşık %3 oranında belirtilen bu tabloda kural olarak iyileşme tamdır (5). Bizim serimizde total bilirübini 10 mg/dl'nin üzerinde olan I.grup olgular %70 gibi büyük bir kısmı oluşturuyordu. Çalışmamızdaki I.grubu oluşturan olgulardan exitus olan 2 hasta dışında, 6 aylık takip-lerinde serobiyokimyasal iyileşme %100 olarak bulundu. Safra tuzlarının, sitoplazmadaki Fas reseptörlerini yer değiştirip hepatositlerin yüzeyine geçirmesi yoluyla apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (17). Bu grup olgularda, apoptozisin hepatit B virus infeksiyonunun sonlandırılmasında önemli bir bileşen olacağını varsayabiliriz. Fülminan gidişin bu grupta fazla görülmesi de kontrolsüz aşırı apoptoz ile ilişkili olabilir.

İmmünosüprese hasta gruplarının aksine, ciddi akut hastalığı takiben fülminan hepatitli hastalarda kronikleşme oranı daha düşük bulunmuştur. Saracco ve arkadaşları (18)'nin fülminan hepatit B'li hastalarda yaptığı bir çalışmada 30 yaşayan hastanın %3'ünde kronik antijenemi ortaya çıkmıştır.

Çeşitli ülkeleri içeren çok merkezli bir meta-analiz çalışmasında, başlangıçta infekte olmayan temel serolojik testleri negatif ve asemptomatik infeksiyon sonrası serokonversiyon

gelişen kişilerde 7 ayrı çalışmada %4, öncesinde sağlıklı olup akut hepatit B infeksiyonu geçiren olgularda yapılan 3 çalışmada %2 oranında kronikleşme gelişmiştir. Bu iki tip prospektif çalışmada kronikleşme riski %1 ile %12 arasında değişmekte olup sonuçta bu oran %5'in altında bulunmuştur (4,19-31). Roumeliotou-Karayannis ve arkadaşları (25)'nin Yunanistan'da yapmış oldukları bir çalışmada da akut hepatit B infeksiyonlu 168 hastanın hiç birinde kronikleşme gelişmemiştir. Ferraz ve arkadaşları (32) ise Brezilya'da akut hepatit B infeksiyonunun kronikleşme oranını %1.7 olarak saptamışlardır. Hollanda'da, Heijink ve arkadaşları (33)'nin yaptığı bir çalışmada, tek kaynaklı bir hepatit B infeksiyonu salgını sırasında 79 yetişkin kadından 3'ünde (%4) kronik taşıyıcılık gelişmiştir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ve klinik tecrübeler, ikterik formda geçirilen akut hepatit B infeksiyonunun anikterik geçirenlere oranla daha az kronikleştiğini, kolestatik formda ise iyileşmenin tam olduğunu göstermektedir (5,34). Buna paralel olarak çalışmamızda da kronikleşme oranı, bilirübin düzeyi daha yüksek olan I.grupta %0, bilirübin düzeyi daha düşük olan II.grupta %5 oranında saptanmıştır. Ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

HBsAg'nin serumdaki varlığının hastalığın başlangıcından itibaren 12 haftadan sonra da devam etmesi, kronikleşmeye gidişin erken işaretlerinden biri olabilir (5). Can ve arkadaşları (2) 148'i erkek, 2'si kadın 150 hastayı 3'er aylık periyodlarla izlemişler, %76.6'sında ilk 3 ayın sonunda, %19.3'ünde ikinci 3 ayın sonunda HBsAg'nin negatifleştiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise total bilirübini 10 mg/dl'nin üzerinde olan I.grupta, ilk 3 ayda %81.3'ünde, ikinci 3 ayda %18.7'sinde HBsAg negatifleşmiştir. Total bilirübini 10 mg/dl'nin altında olan II.grupta, ilk 3 ayda %87.2'sinde, ikinci 3 ayda %7.7'sinde HBsAg'nin negatifleştiği görülmüştür.

Serum transaminaz değerlerinin yüksekliğinin, başlangıçtan itibaren 3. aydan sonra da devam etmesi infeksiyonun kronikleşeceğinin bir belirtisi olabilir. Bizim çalışmamızda kronik infeksiyon gelişen II.gruptaki 2 olgudan birinde transaminaz değeri normale dönmedi. Diğer olguda ise 6-8 haftada transaminaz değeri normale döndü. Çavuşlu ve arkadaşları (35)'nin 322 akut hepatit B olgusunu irdeledikleri çalışmada; biyokimyasal iyileşme, olguların %1.5'inde 0-2 haftada, %34.5'inde 2-4 haftada, %46.9'unda 4-6 haftada ve %17.1'inde 6 haftadan uzun sürede gerçekleşmiştir. Çalışmamızda ise, I.grupta, II.gruba göre klinik ve biyokimyasal düzelmenin uzun zaman alması, hastanede kalış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetinin daha yüksek olmasına neden olmuştur.

Kadayıfçı ve arkadaşları (36), yaptıkları bir çalışmada; ursodeoksikolikasinin akut hepatit B infeksiyonu geçiren bir olguda, uzamış kolestaz ile ilişkili kaşıntının semptomatik düzelmesinde ve bilirübin düzeyinin azalmasındaki etkisini tanımlamışlardır. Primer biliyer siroz ve kronik viral hepatitlerde kolestazın tedavisinde kullanılan ursodeoksikolik asidin temel etkisi, toksik hidrofobik safra asidlerini, safra asid havuzu ve hepatosellüler membranlardan yerdeğiştirmesidir. Bizim çalışmamızda, total bilirübin düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde olan I.gruptaki 25 olguda (%27.5) hiperbilirubinemi 8 hafta ve üzerinde devam etmiştir. Bu grupta da kolestaza bağlı kaşıntının

semptomatik tedavisinde ve hiperbilirubineminin süresini kısaltmak amacı ile ursodeoksikolik asid denenebilir ancak akut viral hepatitte ursodeoksikolik asid kullanımı ile ilgili kontrol-lü çalışmalara ihtiyaç vardır.

I. grubun yaş ortalamasının, II. gruba göre yüksek olarak bulunması hiperbilirubineminin yaş ile doğru orantılı olduğunu düşündürmektedir. I. grubun alt grupları incelendiğinde; I. ve II. grup arasındaki karşılaştırmalara benzer olarak, hiperbilirubineminin düzeyinin yaşla orantılı olarak arttığı, hiperbilirubineminin düzeyi arttıkça klinik ve biyokimyasal iyileşmenin daha uzun zaman aralık hastanede kalış süresinin uzadığı görüldü. Fülminan hepatitte bilirubin eliminasyonunun bozulması sonucunda hiperbilirubinemi görülmesi ve çalışmamızda bilirubin düzeyi daha yüksek olan grupta protrombin zamanı değerlerinin daha yüksek bulunması, hiperbilirubineminin fülminan hepatite gidiş açısından dikkat edilmesi gereken bir parametre olabileceğini gösterebilir. 6.ayın sonunda, HBsAg ve anti-HBs negatif, transaminazları normal bulunan olguların kronikleşme yönünden durumu belirsizlik taşımaktadır. Bu olgular için daha uzun takip süreleri yararlı olacaktır.

Bu çalışmada, hiperbilirubinemi ile seyreden akut hepatit B olgularında klinik ve biyokimyasal iyileşmenin daha geç tamamlandığı, hiperbilirubineminin fülminan hepatite gidiş açısından dikkat edilmesi gereken bir parametre olabileceği ve yaş ile doğru orantılı olarak arttığı sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: K Kılıçturgay K, Badur S, eds. *Viral Hepatit 2001*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 121-8
2. Can M, Coşkun Ö, Eyigün CP, et al. Akut ikterik seyirli hepatit B virus hepatitlerinde kronikleşme oranı. *Türk Klin Gastroenterohepatol* 2000; 11: 72-4
3. Kurt H. HBV enfeksiyonu klinik bulguları. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. *Viral Hepatit 2001*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 129-34
4. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000
5. Yenen OŞ. Viral hepatitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 641-701
6. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit'98*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 238-46
7. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-4
8. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3: 135-41
9. Ko YC, Li SC, Yen YY, Yeh SM, Hsieh CC. Horizontal transmission of hepatitis B virus from siblings and intramuscular injection among preschool children in a familial cohort. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1015-23
10. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjögren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen- positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 1844-50
11. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. London: Churchill Livingstone, 1993: 185-205
12. Szmunes W, Prince AM, Etling GF, Pick R. Development and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations. *J Infect Dis* 1972; 126: 498-506
13. Pattison CP, Maynard JE, Berquist KR, Webster HM. Serological and epidemiological studies of hepatitis B in haemodialysis unit. *Lancet* 1973; 2: 172-4
14. Sutnick AI, Levine PH, London WT, Blumberg BS. Frequency of Australia antigen in patients with leukaemia in different countries. *Lancet* 1971; 1: 1200-2
15. Serjeantson S, Woodfield DG. Immune response of leprosy patients to hepatitis B virus. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 321-7
16. Kuruüzüm Z, Özgenç O, Havuk A, Urbarlı A, Arı A, Çelenkoğlu N. B tipi akut viral hepatit olgularındaki kronikleşme oranlarının yıllara göre değişimi [Özet]. In: *IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu* (4-6 Kasım 1998, Ankara) *Kongre Kitabı*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 137
17. Sodeman TC, Bronk SF, Gores GJ. Bile salts induce hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas [Abstract]. *Hepatology* 1999; 30: 87A
18. Saracco G, Macagno S, Rosina F, Caredda F, Antinori S, Rizzetto M: Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen: a worldwide epidemiologic and clinical survey. *Ann Intern Med* 1988; 108: 380-3
19. Rinker J, Galambos JT. Prospective study of hepatitis B in thirtytwo inadvertently infected people. *Gastroenterology* 1981; 81: 686-91
20. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 213-22
21. Laverdant C, Algayres JP. Aspects of viral hepatitis in patients over 60 years of age. *Bull Acad Natl Med* 1989; 173(2): 175-82
22. Kent GP, Brondum J, Keenlyside RA, LaFazia LM, Scott HD. A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 591-8
23. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603
24. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Gerety RJ, Tabor E. Serologic responses in HB. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978: 219-42
25. Roumeliotou-Karayannis A, Tassopoulos N, Richardson SC, Kalafatas P, Papaevangelou G. How often does chronic liver disease follow acute hepatitis B in adults? *Infection* 1985; 13: 174-6
26. Roumeliotou A, Papaevangelou G. Chronic liver disease rarely follows acute hepatitis B in non-immunocompromised adults. *Infection* 1992; 20: 221-3
27. Wands JR, Walker JA, Davis TT, Waterbury LA, Owens AH, Carpenter CCJ. Hepatitis B in an oncology unit. *N Engl J Med* 1974; 291: 1371-5
28. Schomerus H, Wiedmann KH, Dölle W, et al. (+)-Cyanidanol-3 in the treatment of acute viral hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984; 4: 331-5
29. Wiedmann KH, Brattig NW, Diao GD, Schomerus H, Dölle W, Berg PA. Serum inhibitory factors (SIF) are of prognostic value in acute viral hepatitis. *Lancet* 1985; 1: 309-12
30. 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. *Br Med J* 1983; 287: 1254-6
31. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Search for hepatitis B virus DNA in sera from patients with acute type B or non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1986; 2: 410-8
32. Ferraz MI, Yoradjian A, Barbieri A, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in a university hospital in Sao Paulo, Brazil: retrospective study of two five year periods. *Rev Paul Med* 1998; 116(3): 1695-9
33. Heijntik RA, Paulij W, Van Roosmalen M, et al. Characteristics of the early phase of chronicity in acute hepatitis B infection. *J Med Virol* 1999; 57(4): 331-6
34. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Hepatitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York:

- Churchill Livingstone, 1990: 1136-64
35. Çavuşlu Ş, Koçak N, Altunay H, Özsoy MF, Erdem H, Yenen OŞ. Akut viral hepatit B: 322 olgunun irdelenmesi. [Özet]. *In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 422
36. Kadayıfçı A, Savaş MC, Arslan S, Güllü İH. Ursodeoxycholic acid in the management of prolonged cholestasis of acute hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 1997, 24: 125-6