

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ  
Klinik Şefi: OP. DR. YAVUZ TAHSİN AYANOĞLU**

# **GEBELERDE HEPATİT B SEROPREVALANSI**

**AİLE HEKİMLİĞİ  
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ebru SAVECİ**

**İstanbul- 2006**

### **TEŞEKKÜR**

Yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarım Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörü Uzm. Dr. İsmail Ekizoğlu'na, Tez Danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Şefi Op.Dr. Yavuz Tahsin Ayanoglu'na, Genel Cerrahi Klinik Şefi Prof.Dr.Tayfun Yücel'e, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof.Dr. Murat Eevli'ye, Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Psikiyatri Klinik Şefi Prof.Dr. Hayrettin Kara'ya, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm klinik şef yardımcıları, baş asistanları, uzmanları, asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

**Dr.Ebru Saveci**  
**İSTANBUL 2006**

## İÇİNDEKİLER

- 1.GİRİŞ VE AMAÇ
- 2.GENEL BİLGİLER
  - 2.1. TARİHÇE
  - 2.2. SEROLOJİ VE VİROLOJİ
  - 2.3. EPİDEMİYOLOJİ
  - 2.4. PATOLOJİ
  - 2.5. KLİNİK BULGULAR
    - 2.5.1 AKUT HEPATİT B
    - 2.5.2. KRONİK HEPATİT B
    - 2.5.3. EKSTRAHEPATİK BULGULAR
  - 2.6. LABORATUVAR BULGULARI
  - 2.7. AYIRICI TANI
  - 2.8. KORUNMA YÖNTEMLERİ
  - 2.9. GEBE VE HBV
3. YÖNTEM VE GEREÇ
4. BULGULAR
5. TARTIŞMA
6. SONUÇ
7. TÜRKÇE ÖZET
8. İNGİLİZCE ÖZET
9. KAYNAKLAR

**SİMGE ve KISALTMALAR**

AB	: Avrupa Birliđi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EMK	: Esansiyel Mikst Kriyoglobülinemi
HAV	: Hepatit A virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinoma
HBV	: Hepatit B Virüsü
HBeAg	: Hepatit B Virüsü e Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HBIG	: Hemoglobin İmmün Globülin
HIB	: Haemophilus influenza tip b
HDV	: Hepatit D Virüsü
HEV	: Hepatit E Virüsü
HGV	: Hepatit G Virüsü
ILO	: Uluslar arası Çalışma Örgütü
MGN	: Membranöz glomerülonefrit
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
PAN	: Poliartiritis Nodosa
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatitin yanı sıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya (HCC) yol açması nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur.

Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitifliği oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0.1-0.2 iken bu oran Afrika ve Uzak Doğu'da % 10-15 civarındadır (1).

Ülkemizde ise çeşitli çalışmalarda elde edilen oranlar %5-14 arasında değişmektedir (2). Tüm dünyada hayatlarının bir döneminde HBV ile karşılaşan 2 milyardan fazla insan yaşamaktadır. Bunların 350 milyonu kronikleşerek virüs taşıyıcısı olmaktadır. Her yıl 4 milyondan fazla insan akut viral hepatit geçirmekte ve bunların yaklaşık % 25'i taşıyıcı olmaktadır. Yılda 1 milyon insan kronik aktif hepatit, siroz veya primer karaciğer kanserinden ölmektedir (10).

Enfekte anneden doğan bebeklerin % 60-90'ı HBV enfeksiyonu geçirmekte ve bu bebeklerin % 95'inden fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmaktadır (2,10). Akut Hepatit B ülkemizde sporadik olarak her mevsimde görülür. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli olguların çocuklarda % 1.3-30'undan, yetişkinlerde ise % 39-85'inden HBV sorumludur (4). Toplam seropozitivite oranı ise % 25-60 olduğuna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir. Sonuç olarak; böylesine önemli ve yaygın bir hastalığın Türkiye'deki epidemiyolojisini izleyebilmek, morbidite hızındaki artış veya azalış trendini saptayabilmek, hastalığın toplumumuzdaki kronikleşme oranını belirleyebilmek ve HBV'nin yurdumuz için başlıca bulaşma yolları ile enfeksiyonun alındığı yaş grupları hakkında yorum yapabilmek, ayrıca hastalığın eradikasyonunda gerekli önlemleri ivedilikle alabilmek için, Hepatit B konusunda ülkemizde yapılan dağınık ve nispeten küçük sayılara dayalı çalışmaların büyütülmesine ve bunların birbirine eklenmesine gerek vardır.

Bu Tez çalışmasında amaç; HBV ile enfekte anneden doğan bebeklerde enfeksiyon oranının yüksek olması ve ülkemizin HBV açısından orta endemik bölgeler arasında bulunmasından yola çıkarak, hastanemize başvuran gebe kadınlarda HBV oranını ve risk faktörleri ile ilişkisini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Akut viral hepatit esas olarak karaciğeri etkileyen sistemik bir enfeksiyondur. Viral etkene göre değişen inkübasyon döneminin ardından, özellikle karaciğer hasarına ait semptom, klinik ve laboratuvar bulguları izlenir (2).

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır . Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar (4). Çocuklarda B hepatiti en sık olarak anneden alınan HBV sonucu meydana gelmektedir. İntrauterin dönemde transplasental bulaşma olabilmekle beraber genellikle çocukta doğduğu zaman kanda antijen yoktur. HBV antijeni 2-5 ay arası çocukların kanında belirir. Bu bulgu enfeksiyonun daha çok perinatal dönemde virüsün amniyon sıvısı, anne dışkısı ya da anne kanı yoluyla HBsAg pozitif anneden çocuğa geçmesi ile oluştuğunu gösterir (10).

Hepatit B virüsü için maternal taşıyıcılık oranı coğrafi bölgelere bağlı olarak değişmekle birlikte %0.5-15 arasında değişmektedir.Bulaşıcılık annenin antijen durumuna bağlıdır (9).

Kronik HBV taşıyıcısı olan veya gebeliğinin son trimesterinde veya doğumdan sonra 2 ay içinde akut hepatit B geçiren annelerin bebeklerinde Hepatit B enfeksiyonu gelişme oranı yüksektir. Doğumdan sonra 6 hafta ile 6 ay arasında antijeneminin bulunması, doğum sırasında anne kanı ile ya da doğum sonrası anne sütü ile bebeğe HBV geçişini gösterir. Anneden HBV almış yenidoğanların % 85-90'ında kronik taşıyıcılık, bir kısmında ise kronik karaciğer parankim hastalığı gelişir (11). Doğum sonrası hemen aşılama enfeksiyon riskini azaltır (8).

## 2.1.TARİHÇE

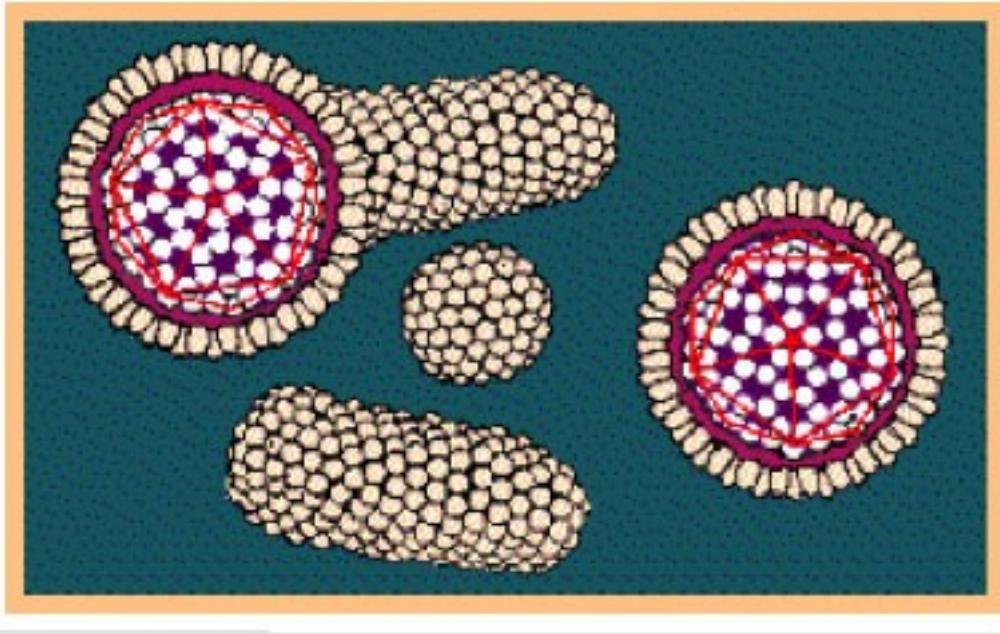
Virial hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır (14). Bu salgınlara çoğu muhtemelen Hepatit A Virüsü'ne (HAV) bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur (4).

Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (4).

Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avusturyalı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni"ni saptamasıyla virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. 1973 yılında Feinstone HAV'ı, 1977 yılında Rizzetto Hepatit D Virüsünü (HDV) , 1989 yılında Choo ve arkadaşları HCV'yi , 1991 yılında Tam ve arkadaşları ile 1992 yılında Bradley Hepatit E Virüsü'nü (HEV) bulmuşlardır (21). Simons ve arkadaşları 1995 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahta Hepatit G Virüsü'nün (HGV) varlığını saptamışlardır (35). Yeni virüslerin özelliklerinin tanımlanması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir.

## 2.2. VİROLOJİ VE SEROLOJİ

HBV Hepadnaviridea ailesinin orthohepadna-virus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır(3). Elektron mikroskopunda HBV ile ilişkili 3 farklı partikül tespit edilmektedir. Bunlar; 42-47 nm çapında infektif özellikte, küresel hepatit B viriyonu ( Dane partikülü), 20 nm çapında içinde nükleik asitler bulunmayan, non infektif, küresel partiküller ve 20 nm çapında fakat değişik uzunluklarda nükleik asit ihtiva etmeyen, non infektif tübüler partiküllerdir ( 2,21).

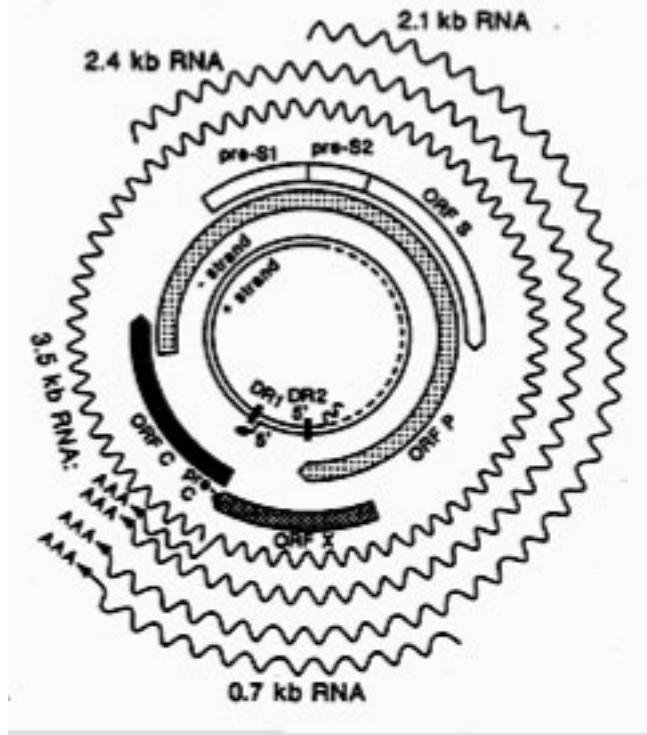


Şekil 1. Hepatit B Viriyonu Ve Yüzey Antijen Komponentleri (10)

HBV genomu kısmen çift sarmallı dairesel DNA yapısındadır. HBV'de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (open re-ading frame: ORF)'ne sahiptir. ORF'lerin transkripsiyonu promoter (prom=başlatıcı) ve enhancer (enh= güçlendirici) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel

olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre-C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat kadar arttıran bir elemanın (GRE: glucocorticoid responsive element) varlığı da tanımlanmıştır .

Şekil 2. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı (21)



HBV-DNA'daki genler, arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde iç içe girmiş diğer bir deyişle birbirleriyle çakışmış durumdadırlar. Örneğin genomun en uzun geni olan P geni; X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışmış halde bulunmakta, sonuç olarak uzun sarmal 1.5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeni ile HBV, bilinen hayvan virüsleri içinde en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüştür.

Gen organizasyonundan yukarıda kısaca bahsedilen uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini, X geni X proteinini ve P geni de DNA polimerazı kodlamaktadır. Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve

S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunmakta; dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır (3)

## **HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI**

### **HBsAg**

HBsAg HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir(10). HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw,adr,ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1,w2,w3,w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır (21).

Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta ) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (22).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikordur. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır(21). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (22).AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (17). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır(21).

### **HBcAg**

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir(17).İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz(21).

### **AntiHBc**

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur.İki sınıftan antikor cevabı verir. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir.HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikoranı tanıya

yardımcıdır(34). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir( 17).

### **HBeAg**

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (22). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır(17). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır(33). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir(17).

### **AntiHBe**

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (21).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (22).

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metoddur.HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (21).

## **2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV'ye bağlı akut hepatitlerin ortalama % 5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda ise HCC gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu yüzden önemli bir sağlık sorunu olan HBV ile mücadelede başarılı olmak için epidemiyolojinin iyi bilinmesi gerekir.

HBV taşıyıcılarının büyük bir çoğunluğu yakınmasız ve çoğu da hastalıklarından habersiz yaşamlarını sürdürmektedirler.

Taşıyıcılık HBsAg'nin 6 ayda uzun süre dolaşımında bulunması durumudur. Taşıyıcılık yaşam boyu sürebilir. Karaciğerde hepatositlerin çekirdeklerinde minor değişikliklerin (kronik sağlıklı taşıyıcı) yanı sıra kronik aktif hepatit, siroz ve HCC gibi ciddi tablolar da gelişebilir. Taşıyıcılık gelişiminde erkek cinse sahip olma, enfeksiyon yaşının küçük olması ve doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozukluğu bulunması önemli risk faktörleridir (21). HBV küresel yayılıma hazır bir virüstür. Hepatit B dünyanın sık görülen ciddi enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlası HBV ile enfektedir. Popülasyonun yaklaşık % 5'i kronik HBV taşıyıcısıdır ve tüm taşıyıcıların da yaklaşık % 25'inde kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer karsinomu gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişir. HBV enfeksiyonu her yıl bir milyondan fazla ölümden sorumludur(10).

HBsAg taşıyıcılık oranı dünyada değişik popülasyonlarda % 0,1- 20 arasında değişmektedir. HBsAg taşıyıcılık insidansı bir toplumda enfeksiyonun alınma yaşı ile ilişkilidir. Düşük endemik bölgelerde hastalık insidansı çoğunlukla adolesan çağındakilerde görülür. Bulaş yolu genellikle kan ve kan ürünleri veya cinsel yoldur. Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon daha çok yenidoğanda anneden neonatal geçişin sonucu olarak veya çocukluk döneminde anneye temasla ilgili olarak meydana gelir. Yüksek prevalans bölgesinde en önemli sağlık sorunları HBV enfeksiyonuna bağlı HCC ve kronik karaciğer hastalığıdır.

Ülkemizde yıllık akut viral hepatit olgu sayısının 200.000'nin üzerinde olduğu varsayılmakta, bu olguların yarısından fazlasını B tipi hepatit oluşturmaktadır (16).

#### Bulaşma Yolları:

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (1). Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar.

HBV'nin 4 ana bulaşma şekli vardır (37):

1. Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan)
2. Cinsel temas
3. Enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal vertikal)
4. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (37).

### **Perkütan bulaşma**

Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur uygulaması, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kanla bulaş olmasına bağlı olarak havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir.

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır . Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedirler.

Sivrisinek ve tahtakurusu gibi kan emicilerin pasif olarak virüsü transfer ettikleri bilinmektedir. Ancak HBV bu gibi vektörlerin hücrelerinde replike olmadığından bu durumun epidemiyolojik önemi yoktur .

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir. Hepatit B Virüsü e Antijeni (HBeAg) pozitif kişilerin serumlarında ml'de  $10^8$ - $10^{10}$  viryon, antiHBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de  $10^1$ - $10^7$  viriyon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre  $10^3$  kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar . Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracıdır (37).

### **Cinsel temasla bulaşma**

HBV'nun bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı infekte kan veya infekte semen teması riski arttırmaktadır. Genital sekresyonlar kandan daha az

konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Çoklu heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu riski diğer bir cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi varlığında 23 kat, partner sayısı artışına paralel olarak ise 311 kat artmaktadır (37).

### **Perinatal bulaşma**

Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir. Taşıyıcı annelerde HBeAg pozitif ise çocuklarının enfekte olma sıklığı %70-90, kronikleşme %90'dır(21). Enfeksiyonun kronikleşme riski çocuğun yaşı büyüdükçe azalmaktadır(28). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise % 5-10 kadardır. Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda % 90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmakta ve bu kişiler taşıyıcı olarak enfeksiyon zincirine eklenmektedir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (37).

### **Horizontal bulaşma**

Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır. Ancak, HBV'nun hepatositler yanısıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki enfekte kanın, enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir (37). Tükürük gibi vücut sıvılarının hasarlı deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir(21). HBV'nin zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi yerlerde de kolay yayıldığı

belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (37).

Türkiye'de HBV'nun temel bulaşma yollarını ve infeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde infeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir. Horizontal bulaşma yolunun ülkemizde ilk sırada yer alışı, havlu, diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı; çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar gibi faktörlere bağlıdır (37).

### Risk Grupları

Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar hemofili başta olmak üzere sık sık kan ve kan ürünleri verilen veya hastanelere bağımlı olup sık perkütan girişimlerde bulunan hematoloji-onkoloji ve hemodiyaliz hastalarıdır. Gelişmiş ülkelerde daha çok görülen bir başka risk grubu damar içi uyuşturucu kullananlardır. Bu duruma ortak enjektör kullanımı yol açmaktadır, iyice sterilize edilmemiş aletlerle dövme yaptıranlar da perkütan bulaşma açısından risk taşırlar. Bu tip bulaşma yoluna risk grubu olarak verilebilecek bir başka örnek sağlık personelidir(37). Sağlık personelinde HBV ile karşılaşma oranı, hastayla temastan çok kanla temas etme oranıyla paralel olarak artış göstermektedir. Bu nedenle kanla doğrudan teması daha fazla olan cerrahlar, diş hekimleri, hemşireler, hastabakıcılar, laboratuvar teknisyenleri ve ilk yardım çalışanları daha yüksek risk altındadırlar(42). HBeAg pozitif bir kana deri yoluyla temas eden bir sağlık personeline HBV bulaşma olasılığı yaklaşık % 30'dur. Cerrahi girişimlerin % 5-10'un da kaza ile perkütan yaralanma olmaktadır (37).

HBV infeksiyonu bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları Tablo 1'de özetlenmiştir .

**Tablo1. HBV enfeksiyonu bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları (37)**

#### **Perkütan (parenteral) bulaşma**

- ❖ Çoğul transfüzyon yapılan hastalar
- ❖ Hemodiyaliz hastaları
- ❖ Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- ❖ Dövme yaptıranlar
- ❖ Sağlık personeli
  - Cerrahlar

- Diş hekimleri
- Hemşireler
- Hastabakıcılar
- Laboratuvar teknisyenleri
- İlk yardım çalışanları

### **Cinsel temasla bulaşma**

- ❖ Erkek eşcinseller
- ❖ HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
- ❖ Hayat kadınları
- ❖ Çok partnerli heteroseksüeller

### **Perinatal bulaşma**

- ❖ HBV taşıyıcı annelerin bebekleri

### **Horizontal bulaşma**

- ❖ Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayanlar.
- ❖ Mental özürlüler

### **Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı**

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre %0,1-20 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır (Tablo2)(10,37). Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve AntiHBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır.

**Tablo 2. Dünyada HBV'nun endemisitesi (37)**

	<u>Endemisite bölgeleri</u>		
	Düşük	Orta	Yüksek
HBsAg pozitifliği	<%2	%2-10	<%10
Anti-HBs pozitifliği	%5-10	%20-60	% 70-90
Enfeksiyonun alındığı yaş	Erişkin	Yenidoğan Çocuk Erişkin	Yenidoğan Erken çocukluk
Başlıca bulaşma yolu	Cinsel Perkütan	Horizontal	Perinatal Horizontal
Coğrafi bölgeler	Kuzey Avrupa Batı Avrupa Kuzey Amerika Avustralya Yeni Zelanda	Güney Avrupa Doğu Avrupa Güney Amerika Orta Amerika Ortadoğu Orta Asya ' Japonya	Afrika Güneydoğu Asya Çin Pasifik adaları Alaska Amazon

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBV taşıyıcılık prevalansı %2'den azdır. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmamaktadır. Cinsel temas, en önemli bulaşma nedenidir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılmasına karşın perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma, HBV taşıyıcılığına önemli ölçüde kaynaklık eder. Düşük endemisite profili, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde genel popülasyonda Hepatit B insidansı düşüktür. Ancak, eşcinseller, çok partnerli heteroseksüeller, damar içi uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve Eskimolar, Yeni Zelanda Maorileri, Avustralya yerlileri, ABD zencileri gibi bazı etnik gruplarda enfeksiyon sık görülmektedir .

Orta endemisite profili Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu'da izlenmektedir. Bu grupta, toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2-10 arasında değişmekte olup ve erişkinlerin % 20-60'ı anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon genellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaşma yolu horizontal olmakla birlikte; diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol oynar. Özellikle Akdeniz havzasında perinatal bulaşma, taşıyıcı annelerdeki düşük orandaki HBe-Ag pozitifliği nedeniyle daha nadirdir .

Afrika ve Asya gibi yüksek endemisite gösteren bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. Toplumun %10'dan fazlası HBV ile kronik olarak enfektedir ve erişkinlerin %70'den fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon kanıtı (anti-HBs) taşırlar. Bu bölgelerde yaşayan insanlar, 10-20 yaşları arasında %50'nin üzerinde anti-HBs pozitif hale gelirler.Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya horizontal bulaşma ana bulaşma yoludur(10,37). Risk grupları ile normal popülasyon HBV prevalansları arasındaki fark, endemisite oranı yükseldikçe azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre 3-5 kat fazla iken, orta-yüksek endemisite bölgelerinde birbirine yakındır (37).

### **Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı**

Türkiye orta düzeyde endemisite gösteren bölgeler arasında olup, doğu bölgelerine gidildikçe taşıyıcılık oranı %10 üzerine çıkabilmektedir (20).

Ülkemizde 1972 yılından günümüze dek donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalanslarının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki

HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden, özellikle Diyarbakır'dan genellikle %10'un üzerinde değerler bildirilmektedir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve Türkiye'de 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir(37).

Ülkemizde yeni doğan bebeklerde rutin olarak uygulanan Hepatit B aşılarının HBsAg prevalansındaki azalmada etkisi olduğu, aşılama programına yurt çapında ancak 1998 yılında başlanmış olması nedeniyle, düşünülmemektedir.

Tek başına HBsAg seropozitifliğinin bilinmesi bize ancak taşıyıcılar hakkında fikir verebilir. HBV enfeksiyonu için seropozitifliğin bilinmesinde önemli olan göstergeler: HBsAg'ye ek olarak, anti-HBs ve anti-HBc'dir. Hepatit göstergelerini belirlemeye yarayan ELISA kitlerinin yurtdışından ithal edilmesi nedeniyle, tüm göstergelerin araştırıldığı seroepidemiolojik çalışmalar, Türkiye'nin ekonomik şartlarına uygun olmayan maliyeti yüksek çalışmalardır. Bu nedenle, kişide HBsAg ve anti-HBs göstergelerinin birlikte belirlenmesi yerine, inceleme yapılacak grubun önce Anti-HBc yönünden taranması, anti-HBc pozitif bulunanlarda HBsAg'ne bakılması, HBsAg negatif bulunanlarda ise anti-HBs göstergesinin aranması hem daha ekonomik, hem de sağlıklı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu şekilde yapılan taramalarda tek başına HBsAg veya anti-HBs pozitiflikleri belirlenmemektedir. Tek başına HBsAg veya anti-HBs pozitiflikleri ise nadir görülmektedir. HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte incelendiği çalışmalarda ise tek başına anti-HBc pozitifliği durumunu saptamak olanaksızdır. Tek başına anti-HBc varlığı ise daha sık görülmektedir .

Yapılan çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma, 1190 olguyu kapsayan, % 7.1 HBsAg ve % 21.9 anti-HBs seropozitifliği bulan Pasha ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre, anti-HBs pozitifliği oranı % 20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg ve anti-HBs pozitifliği) % 25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir(37).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan mevzuat gereğince Türkiye genelinde sıfır yaş grubu bebeklere ve risk grubu olarak tanımlanmış kişilere Bakanlık tarafından temin edilerek ücretsiz olarak tüm Sağlık Ocaklarında ücretsiz olarak hepatit B aşısı uygulanmaktadır( 47).█

## 2.4. PATOLOJİ

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü, birbirleri ile yakından ilişkili hücrelerdir. Embriyonik hayatta ortak bir progenitörden orijin aldığı düşünülen bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı progenitör hücrenin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal tract bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin proliferasyonları uyarıldığında önce oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir .

Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir .

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferasyon olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler

hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir .

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış bir çok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (17).

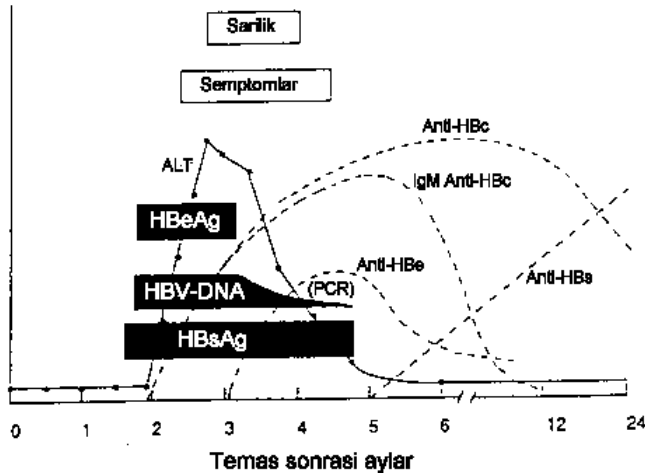
## **2.5. KLİNİK BULGULAR**

### **2.5.1. AKUT HEPATİT B**

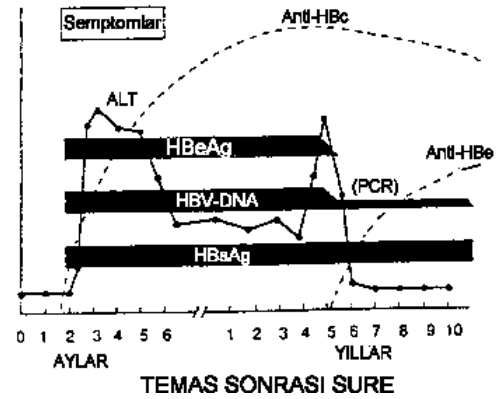
Akut hepatit, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7) hafta sonradır. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha asemptomatik ve hafif geçer. Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV almış olan erişkinlerin % 5-20'sinde kinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Preikterik dönemde semptomlar genellikle 3-20 gün sürer. Serum bilirubin düzeyi % 2.5-3 mg.'dan fazla olursa sklerada ikter görülür. Tipik semptomları, halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder (4). Tabloya öksürük, nezle, artralji, çocuklarda ishal gibi belirtiler eklenebilir. Prodrom döneminin sonlarında vücut ısısında yükselme saptanabilir. Az sayıda hastada serum hastalığı benzeri ateş, artrit, ve döküntü triadı görülen bir sendrom gözlenir (31). Bu tablo, HBV'ye bağlı olarak gelişen immün kompleks ile ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değişiklik bırakmadan hızla ortadan kaybolur, nadiren haftalar ya da aylarca sürebilir. Akut hepatit B'li çocuklarda muhtemelen bu sendrom ile ilişkili bir hastalık papüler akrodermatit (Gianotti hastalığı) olarak tanımlanmıştır.

Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır ve 4 haftayı nadiren aşar (4). Hastaların yaklaşık % 80'inde hepatomegali saptanır. Karaciğer palpasyonla hafif duyarlı, düzgün kenarlı ve sert kıvamdadır. Splenomegali % 5-15 oranında hastada gözlelenebilir (2).

Akut hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, yineleyen, kolestatik ve fulminan formu da görülebilir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Hastalar yoğun ve uzun süren sarılık ve kaşıntıdan yakınırılar ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 dolayındadır (2).



Şekil 3 . Akut HBV enfeksiyonunun seyri(37)



Şekil 4. Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi(37)

### 2.5.2. KRONİK HEPATİT B

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski % 5 civarındadır (4). Serumda HBsAg altı aydan daha uzun sürdüğünde kronik hepatit B tanısı alır (12). HBsAg pozitif ancak serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (26). Kronik B hepatitli hastalar genellikle teminal dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik seyrederek. En sık yakınma, günün sonuna doğru ortaya çıkabilen yorgunluktur. Daha ender olarak, sağ

üst kadranda ağrısı, bulantı ve iştahsızlık görülebilir. Hastalığın akut alevlenmelerinde ya da siroz geliştiğinde sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar ve kilo kaybı görülebilir(32). Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda ekstrahepatik bulgular da görülebilir (2).

Kronik HBsAg taşıyıcılarının yılda yalnızca % 1-2'sinin HBsAg negatif olmaları tahmin edilmektedir. HBeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HBeAg-AntiHBe serokonversiyonunun yıllık % 2.7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir. Taşıyıcılarda genellikle Anti-HBc pozitifdir. HBeAg'nin pozitif, Anti-HBe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg'nin negatif ve Anti-HBe'nin pozitif olması, replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak bazı durumlarda Anti-HBe pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın pozitif olması, mutant bir HBV enfeksiyonunu gösterir. Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Anti-HBe pozitif olgularda % 20, HBeAg pozitif olgularda % 80 oranında HBV-DNA'nın gösterilmesi HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyon varlığını göstermesi bakımından, özellikle kronik hepatitlerde PCR ile HBV-DNA bakılmasını zorunlu hale getirmiştir (4).

### **2.5.3. EKSTRAHEPATİK BULGULAR**

Virüslerin immünolojik mekanizmaları bozarak bazı sebebi bilinmeyen hastalıklara ve tümörlere sebep olabildiği moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik özellikleri ve seyri değişkenlik gösterebilir. Bunların bir kısmı HBV enfeksiyonuna ikincil gelişen ekstrahepatik komplikasyonlara bağlıdır (18). Bu hastalıkların etkenleri çoğu zaman birden fazla olduğu için kavram olarak "viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar" olarak isimlendirilmişlerdir. HBV genellikle sitopatik değildir. Hepatositlerde replike olduğu halde karaciğer lezyonlarını immün sistem aracılığı ile yapar. Hepatotrop virüslerin akut döneminde ortaya çıkan ekstrahepatik değişiklikler genellikle kronikleşmez ve kendi kendini sınırlar ancak HBV, HBV+HDV, HCV'nin kronik enfeksiyonlarında oluşan ekstrahepatik sendromlar kronik ve kalıcıdır (38).

Akut B Hepatitinde ekstrahepatik sendromlar (38) :

1. Serum Hastalığına Benzer Sendrom : Ateş, deri döküntüsü ve/veya ürtiker, artrit, artralji ile karakterizedir. Preikterik dönemde çoğu kez 2-7 gün sürer, kronikleşmez.
2. Papüller Akrodermatitis (Gianotti-Crosti Sendromu) : Akut B enfeksiyonu geçiren çocuklarda görülür. Cilt lezyonları, liken planus ve Henoch-Schönlein ile karışabilir. 2-3 ay sürebilir ancak kronikleşme nadirdir.
3. Akut B hepatitinde böbreklerde immün komplekslere bağlı lezyonlar olabilir ve geçicidir.

Kronik Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili sendromlar (38) :

1. Poliartiritis Nodosa (PAN) : PAN çeşitli sistemleri tutan nekrotizan bir vaskülitir. Santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunda mortalite yüksektir. HBV ile oluşan PAN patogenezi HBsAg içeren immün komplekslere bağlanmaktadır.
2. HBV'ye Bağlı Glomerülonefrit : Membranöz glomerülonefrit (MGN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) görülebilir. MGN, HBV'nin renal tutulumunda en sık görülen tiptir. Özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görülür. Hastaların serumlarında HBsAg, HBeAg pozitifdir. C3, C4 düzeyleri düşüktür. Çocuklarda MGN, 6 ay ile 2 yıl arasında düzelir. Erişkinlerde, çocuklarda olduğu kadar benign değildir. MPGN daha çok erişkinlerde görülür. HBsAg, böbrek kapiller duvarlarında ve mezengiumda depolanır. Tedaviye dirençlidir.
3. HBV'ye Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobülinemi (EMK) : HCV'ye bağlı olanlara göre nadirdir. HBV'de EMK, immün kompleks vaskülitisi ya da MPGN ile birlikte görülen nadir bir komplikasyondur.

## 2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Akut B hepatiti hepatoselüler nekroz ile seyreden bir hastalıktır. İlk patolojik bulgu: transferazların yükselmesi olup, sıklıkla da en son düzelen bulgudur. Transaminazların yükselmesi enfeksiyonun geç inkübasyon döneminde başlar ve genellikle sarılık döneminde tepe düzeye ulaşır. AST/ALT oranı tipik olarak 1'den küçüktür. Bilirubin düzeyi nadiren 20 mg/dl'yi geçer. Alkalen fosfataz 3 kata kadar yükselebilir. Hipoalbuminemi ve protrombin

zamanında uzama mevcut ise subfulminan veya fulminan hastalık düşünülmelidir. Akut viral Hepatit B enfeksiyonu geçiren hastalarda 6-12 ay içinde HBsAg ve anti-HBs tekrar edilmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBs pozitif saptanan olgularda ileri tetkik gerekmemektedir. HBsAg'nin 6 aydan uzun bir sürede serumda saptanması durumunda kronik hepatit B tanısı konur (12).

Kronik B hepatitinde serolojik tablo değişken olabilir. HBeAg veya anti-HBe' den biri pozitif olabilir. HBV DNA olguların hepsinde saptanamaz. Anti HBe pozitif hastaların % 20'si; HBe Ag pozitif olguların %80'i, HBV DNA müspet olduğu için viral replikasyonu değerlendirmede PCR kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde de artan HBeAg (-) / antiHBe (+) pre-core mutant kronik B hepatit vakalarında özellikle PCR ile HBV DNA takip edilmelidir (31). Serum transaminaz düzeyleri tamamen normal olabilir. Ancak çoğu olguda hafiften orta düzeye doğru yükselmiş bulunur. Splenomegali varlığında lökopeni ya da trombositopeni geliştiğinde karaciğer hastalığının siroza doğru ilerlediği düşünülmelidir (12).

## 2.8. KORUNMA YÖNTEMLERİ

Günümüz koşullarında tedavinin yeterli olmayışı profilaksiyi tümüyle ön plana çıkarmıştır(41). HBV enfeksiyonlarından aşı veya gamaglobülin ile aktif veya pasif bağışıklama yöntemleri kullanarak korunmak olasıdır.

*Aktif korunma:* Hepatit B aşısı insanlarda ortaya çıkan kansere karşı ilk ve tek aşıdır (10). HBV ve HDV geçişini önlemekte en önemli araç aşılamadır. HBV aşısı kullanımına ilk 1980-1981'de plasma aşıları ile başlanmıştır Rekombinant aşılar 1986 yılında kullanıma girmiştir(27). Aşılar HBV'nin yüzey Ag'den oluşur. HBV'den aktif olarak korunmak üzere aşılar geliştirilmiştir. Birçok ülkede tercih edilen ikinci jenerasyon olarak ta nitelendirilen rekombinan aşılar *Saccharomyces cerevisiae* türü maya mantarlarının genlerine HBsAg geninin rekombine edilmesiyle elde edilirler. Aşı deltoid kası içine erişkinlere 20 mcg, 10 yaşından küçüklere 10 mcg dozunda, dializ hastaları ve diğer immün sistemi baskılanmış kişilerde 40mcg uygulanır. HBV ile temas etmemiş kişiler için bir aşılamaya kürü 0,1,6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz aşıdan oluşur. İdeal olanı üçüncü aşıdan sonra hasta kanında antiHBs oluşumunu kontrol etmek, antikor yanıtı saptanamaz ise bir doz daha aşı daha yapmaktır. HBV ile temas edenler için daha çok 4 doz aşıdan oluşan şema önerilmektedir. Bu aşılamaya rejiminde 0,1,2 ve 12. aylarda uygulanan aşıların daha çabuk antikor yanıtı sağladığı bildirilmektedir. Bağışıklık ortalama 2-7 yıl sürmektedir.Yüksek titrede antikor yanıtı saptanan bireylerde aşının koruyuculuğunun daha uzun sürmektedir(22). Düşük doz aşılamaya ile elde edilen antikor titresi yeterli düzeyde koruma sağlamamaktadır(25). Hepatit B aşısı

inaktif bir aşı olup difteri-tetanoz-boğmaca, hemofilus influenza b, kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve oral polio aşısı ile beraber yapılabilir. Aynı seansta başka aşı da yapılıyorsa farklı kollara uygulanmalıdırlar. Eylül 2005 tarihinde yapılan Bağışıklama Danışma Kurulu'nda 2006 yılında Haemophilus influenza tip b (Hib) ve Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşılarının rutin aşı takvimine eklenmiş ve aralık 2005 tarihinde BDK toplantısında uygulanacak yeni aşı takvimi belirlenmiştir (48).

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞI TAKVİMİ**  
(01/01/2006 da Başlayan Yeni Düzenlemeye Göre)

I : İlk Aşı    II : 2. Aşılar    III : 3. Aşılar    R : Rapel

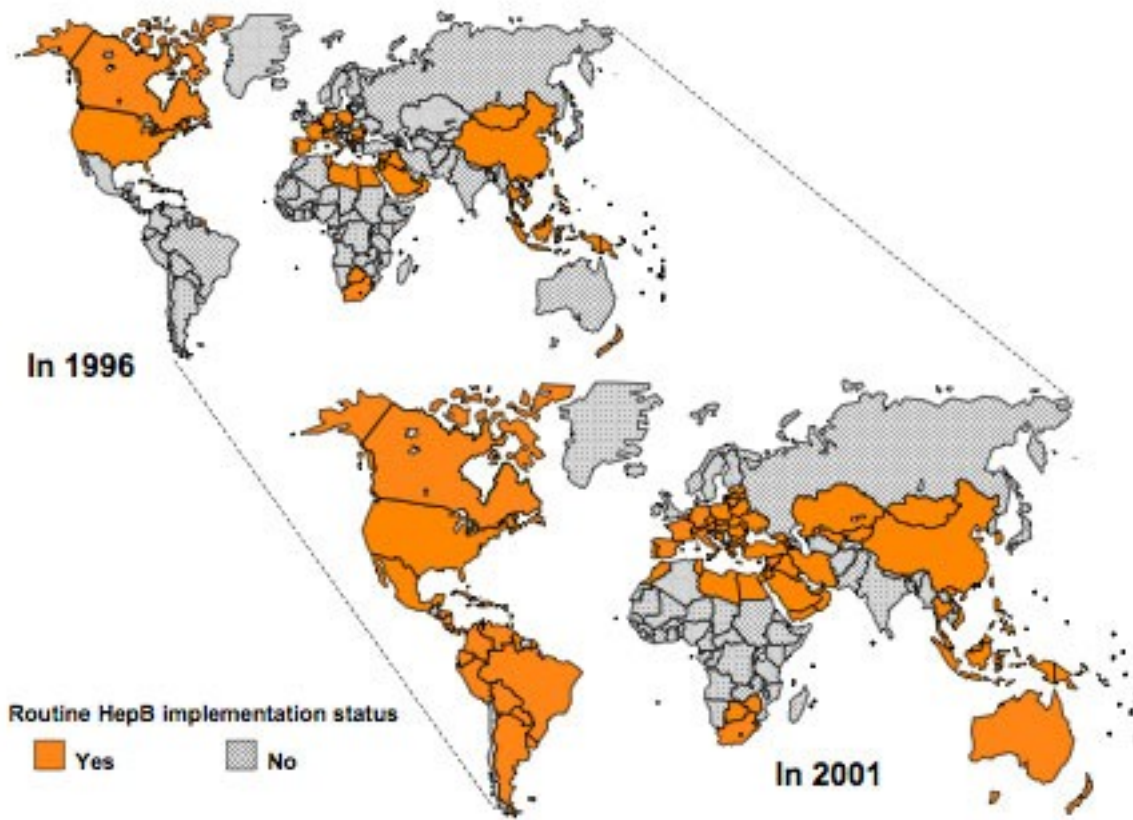
AŞILAR	Doğumda (İlk 72 saat içinde)	2.ayın sonu	3.ayın sonu	4.ayın sonu	9.ayın sonu	12.ay	16-24 aylar	1.sınıf	8.sınıf
BCG		I						R	
DBT		I	II	III			R		
Hib (H.Influenza)		I	II	III			R		
Polio(OPV)		I	II	III			R	R	
Kızamık Kızamıkçık Kabakulak						I		R	
Hepatit B	I	II			III				I-II-III
Td								+	+

**Şekil5. 2006 Aşı takvimi(48)**

*Pasif korunma:* Bu amaç için önerilen HBIG (Hepatit B immünglobülini) yüzey antijenine karşı oluşturulmuş poliklonal hiperimmün antikordur(3).Hepatit aşısı ile aşılanmış veya HBV enfeksiyonunun konvalesans döneminde olan ve bu nedenle kanında yüksek titrede anti HBs içeren ancak HBsAg taşımayan bireylere ait plazmaların göllendirilmesiyle hazırlanır. HBIG uygulaması için en önemli endikasyon HBV ile akut temas sonrasıdır(22). HBIG 0,06ml/kg veya çocuklara 400İÜ, büyüklere 800İÜ dozunda ve kas içi uygulanır. Bu 2-6 ay süren bağışıklık sağlar. En iyi korunma temastan hemen sonra HBİG yapılması ile sağlanır. Teması izleyen 3-7.günlerde preparatın koruyucu değerinin belirgin bir şekilde azaldığı bildirilmektedir. HBİG verilen kişilere yine temastan sonra 7 gün içinde hepatit B aşısının uygulanması gerekmektedir.HBİG'nin diğer bir kullanım alanı ise HBsAg pozitif

anneden doğan bebeklerdir. Doğumu izleyen 12 saat içinde HBİG 400İÜ(0,5ml) ve hepatit B aşısı 10mcg kas içine uygulanmalıdır. Aşı 1. ve 6. aylarda yenilenir (22).

Bir doz HBIg ve HBV aşılama doğumdan sonra 24 saat içinde verildiğinde % 85-95 efektif, hepatit B aşısı tek başına doğumdan 24 saat sonra uygulanması da perinatal Hepatit B enfeksiyonundan korunmada % 70-95 efektiftir (10).



**Şekil 6. Ülkelerin ulusal bağışıklama sisteminde hepatit B aşısının kullanımının yaygınlaşması (10).**

## 2.9. GEBE VE HBV:

Viral hepatitler önceden normal olan bir gebede akut viral hepatit şeklinde veya kronik viral hepatitli bir kadının gebeliğinde oluşabilir(50). HBV gebelerin %0,1'inde bulunmaktadır. Gebeliğin sonuna doğru fetusların %5'i transplasental kanama nedeniyle enfekte olur. HBsAg pozitif çoğu genç kadın sağlıklı taşıyıcıdır. Konjenital anomali veya teratojenik etkisi yoktur. HBV plasentadan geçemez. İntrauterin HBV enfeksiyonu, düşük tehdidinde olduğu gibi, tranplasental kaçaklar dışında nadirdir (45). Ancak üçüncü trimesterde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren anneden bebeğe transmisyon %65-100 arasında değişmektedir. Amniosentez ile geçiş nadirdir(46). Doğum şeklinin HBV'nin dikey geçişini engellemede anlamlı etkisi yoktur. Sezaryen ile doğum aşılmanın etkisiz olduğu geçiş insidansını azaltmaz. Hastaların çoğu gebelikte ve doğumda karaciğer fonksiyon bozukluğu veya dekompanse karaciğer hastalığı gelişmesi açısından düşük riske sahiptir. Yenidoğanınaktif ve pasif immünizasyonu ile HBsAg(+) olguların%85-95'deenfeksiyonu önlemeyi sağlayabilir(5).HBIG ve HBV aşılarıyla uygun immünoproflaksi yapılan kronik HBV taşıyıcısı annenin sütü ile beslenme ilave geçiş riski taşımaz. Kronik HBV enfeksiyonları gebeliğin seyrinde çok az etkiye sahiptir ve serum aminotransferaz düzeylerinde ciddi değişiklikler görülmez.HBeAg pozitif anneler yüksek viremiye sahiptir ve dikey geçiş için riski HBeAg negatif annelere göre daha fazladır(24). Eğer tedavi edilmezse HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerin %90'ı virüsle enfekte olurken HBeAg negatif anneden doğan bebeklerin %10'u enfekte olur. Kronik taşıyıcılık için interferon tedavisi gebelikte kullanılmaz (45).

## 3. YÖNTEM VE GEREÇ

Bu Tez çalışmasında, Kasım 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran, yaş aralığı 18-40 arasında değişen 197 gebenin HBV ile karşılaşma oranları ve karşılaşanlardaki muhtemel risk faktörlerinin HBV enfeksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Başvuran tüm gebelere risk faktörlerini sorgulayan anket formu doldurulmuş, rutin I.trimester tetkikleri yapılırken HBsAg ve AntiHBs testleri çalışılmıştır. Anket formundaki sorular yaş, oturduğu bölge,mesleği, önceden geçirilmiş sarılık öyküsü, ailede geçirilmiş sarılık öyküsü, diş tedavisi, kan transfüzyonu, sosyo ekonomik düzeyi belirlemek için eğitim durumu, gebelik sayısı, gelir düzeyi soruldu. Gelir düzeyi belirlenirken 2005 Ocak ayı itibarı ile asgari ücretin

altında geliri olanlar düşük, asgari ücret ve iki katı arası geliri olanlar orta, asgari ücretin iki katının üzerinde geliri olanlar iyi ekonomik düzeyde olarak gruplandı. HBsAg ve anti HBs belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında HBsAg Dia Sorin marker kiti ve Etimax 3000 mikro Eliza cihazı ile çalışıldı. Veriler bilgisayar ortamında değerlendirilerek tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizleri yapıldı. Karşılaştırmalı istatistiksel analizlerden non parametrik bir test olan bağımsız gruplarda sayımların karşılaştırılmasının yapıldığı  $\chi^2$  (ki kare) testi uygulandı ve  $p < 0,05$  olduğu durumda aradaki fark anlamlı kabul edildi. Tez çalışması kesitsel tipte bir çalışmadır.

#### 4. BULGULAR

Bu Tez çalışmasına alınan, yaş aralığı 15-40 arasında değişen 197 gebenin yapılan rutin tetkikleri sırasında 3'ünde(%1,5) HBsAg , 35'inde (%17,8) anti-HBs pozitif bulundu. Toplam HBV ile karşılaşma oranı %19,3 olarak saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3. Çalışma grubundaki gebelerde incelenen HBV'ye ilişkin temel serolojik göstergeler, 2005**

Serolojik gösterge	Pozitif	
	n	%
HBsAg	3	1,5
Anti HBs	35	17,8
Toplam seropozitiflik	38	19,3

Yaş dağılımını 5'er yıllık gruplara bölündü ve her bir gruptaki anti HBsAg pozitiflik dağılımına bakıldı. HBsAg pozitifliği sayısı karşılaştırmalı analiz yapabilecek kadar yüksek olmadığından analizler anti-HBs ile yapıldı Yaş dağılımına göre antiHBs pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. HBsAg hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı, 2005**

Olguların Yaş Aralıkları (Yıl)	HBV ile karşılaşma(%)	
	Hasta sayısı(%)	HBV ile karşılaşma(%)
15-19	23(11,7)	4(17,3)
20-24	71(36,1)	16(22,5)
25-29	56(28,4)	7(12,5)
30-34	27(13,7)	5(18,5)
35-39	20(10,1)	6(30)
<b>Toplam</b>	<b>197(100)</b>	<b>38(19,3)</b>

Çalışmaya alınan tüm gebelerde eğitim düzeyleri sorgulanmıştır. Genellikle yüksek öğrenim görmemiş ve eğitim seviyeleri birbirine yakın bulunmuştur. Çoğunluğu ilkokul mezunu idi

(%64,9). Öğrenim görmemiş 33 gebenin 8'i (%24,2) HBV ile karşılaşırken 25'i (%75,8) HBV ile karşılaşmamıştır. İlkokul mezunu 128 gebenin 25'i (% 19,5) HBV ile karşılaşırken 103'ü (%80,5) HBV ile karşılaşmamıştır. Ortaokul mezunu 18 gebenin 3'ü (%16,6) HBV ile karşılaşırken 24'ü (%83,4) HBV ile karşılaşmamıştır. Lise mezunu 17 gebenin 2'si (%11,8) HBV ile karşılaşırken 15'i (%88,9) HBV ile karşılaşmamıştır. Gebelerden sadece biri üniversite mezunuydu ve HBV ile karşılaşma göstergeleri negatif bulunmuştur(Tablo 5)\*.

**Tablo 5. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşma durumunun öğrenim düzeyi ile ilişkisi,2005**

Okuma yazma oranı	HBV ile karşılaşma			
	(+) (+)		(-) (-)	
	n	%	N	%
Okuma yazma bilmeyen (n=33)	8	24,2	25	75,8
İlkokul mezunu (n=128)	25	19,5	103	80,5
Ortaokul mezunu (n=18)	3	16,6	15	83,4
Lise ve üniversite mezunu (n=18)	2	11,1	16	88,9
<b>Toplam (n=197)</b>	<b>38</b>	<b>19,2</b>	<b>159</b>	<b>80,8</b>

\*Üniversite mezunu bir kişi olmasından dolayı tabloda lise mezunları grubuna eklenmiştir.

HBV ile karşılaşanlardan HBsAg pozitif üç gebeden biri ilkokul,biri ortaokul biri de lise mezunu idi. Anti HBs pozitifliği en fazla ilkokul mezunu olan gruptaydı (Tablo 6). Öğrenim düzeyi ile antiHBs arasında karşılaştırmalı analizlerden  $\chi^2$  testi uygulandı. Anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşanların serolojik göstergelerinin öğrenim düzeyi ile ilişkisi,2005**

	HBV ile karşılaşma	
	HBsAg (+)	AntiHBs(+)
	n	n
Okuma yazma bilmeyen	0	8
İlkokul mezunu	1	24
Ortaokul mezunu	1	2
Lise mezunu ve uni	1	1
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>35</b>

Çalışma grubuna alınan gebelerin hepsi şehirde oturuyorlardı. Kırsal alandan gelen gebe yoktu. Gebelerin 191'i (%96,9) ev hanımıydı. Çalışan kadınların sadece biri riskli meslek grubundaydı (hemşire) ve HBsAg sonucu pozitifti. Gelir düzeyleriyle ilgili soruya 47'si (%23,8) kötü, 127'si (%64,5) orta, 23'ü (%11,7) ise iyi düzeyde olarak cevap verdi. Sırasıyla HBV ile karşılaşma 14,22,2 olarak bulundu. (Tablo 7) .

**Tablo.7 Çalışma grubunda HBV ile karşılaşma durumunun gelir düzeyi ile ilişkisi,2005**

Gelir düzeyi	HBV ile karşılaşma			
	(+)		(-)	
	n	%	n	%
<b>Kötü (n=47)</b>	14	29,8	33	70,2
<b>Orta (n=127)</b>	22	17,3	105	82,7
<b>İyi (n=23)</b>	2	8,7	21	91,3
<b>Toplam (n=197)</b>	38	19,3	159	80,7

HBsAg pozitifliği sayısı karşılaştırmalı analiz yapabilecek kadar yüksek olmadığından analizler anti-HBs ile yapıldı. Gelir durumuyla anti HBs arasında karşılaştırmalı analizlerden  $\chi^2$  testi uygulandı. Gelir durumu iyi olanlarda anlamlı derecede antiHBs düşük bulundu ( $p=0,02$ ).

**Tablo 8. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşanların serolojik göstergelerinin gelir düzeyi ile ilişkisi,2005**

Gelir düzeyi	HBV ile karşılaşma	
	HBsAg (+)	AntiHBs(+)
	n	n
<b>Kötü (n=14)</b>	0	14
<b>Orta (n=22)</b>	2	20
<b>İyi (n=2)</b>	1	1
<b>Toplam (n=38)</b>	3	35

Özgeçmişlerinde sarılık geçirdiğini söyleyenlerin sayısı 20 idi (%10,1). Ancak ne tip sarılık olduğunu bilmiyorlardı. Bu gebelerin 3'ü (%1,5) hayatlarının bir döneminde HBV ile karşılaşmışlardı.

Risk faktörü olarak gebelerde parite sayısına bakıldı. Multipar ve primipar olmanın HBV ile karşılaşma riskini arttırıp arttırmadığı değerlendirildi. Gebelik sayısı bir ve üzerinde olan kadın sayısı 130 olarak bulunmuştur. Bu grupta 24 gebede (%12,1) anti-HBs pozitif, 2 gebede (%1,1) HBsAg pozitif bulunmuş; toplam HBV ile karşılaşma oranı %19,3 olarak tespit edilmiştir(Tablo 9 ).

**Tablo 9. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşma durumunun parite ile ilişkisi, 2005**

Parite	HBV ile karşılaşma			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
<b>Primipar (n=67)</b>	12	17,9	55	82,1
<b>Multipar (n=130)</b>	26	19,3	104	80,7
<b>Toplam (N=197)</b>	38	19,3	159	80,7

**Tablo 10. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşanların serolojik göstergelerinin parite ile ilişkisi, 2005**

Parite	HBV ile karşılaşma	
	HBsAg (+)	AntiHBs(+)
	n	n
<b>Primipar</b>	1	11
<b>Multipar</b>	2	24
<b>Toplam</b>	3	35

**Tablo 11. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşma durumunun operasyon anamnezi ile ilişkisi, 2005**

Operasyon Anamnezi	HBV ile karşılaşma			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
<b>Var (n=54)</b>	8	14,8	46	85,2
<b>Yok (n=143)</b>	30	20,9	113	79,1
<b>Toplam (N=197)</b>	38	19,3	159	80,7

Çalışmaya aldığımız gebelerde operasyon anamnezi sorgulandı ve operasyon geçirmiş olanlardaki HBV ile karşılaşma sıklığının operasyon geçirmemiş gruptan farklı olup olmadığı araştırıldı. HBsAg pozitifliği sayısı karşılaştırmalı analiz yapabilecek kadar yüksek olmadığından analizler anti-HBs ile yapıldı. Operasyon anamnezi ile antiHBs arasında karşılaştırmalı analizlerden  $\chi^2$  testi uygulandı. Anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşanların serolojik göstergelerinin operasyon anamnezi ile ilişkisi,2005**

Operasyon anamnezi	HBV ile karşılaşma	
	HBsAg (+)	AntiHBs(+)
	n	n
Var (n=54)	0	8
Yok (n=143)	3	27
<b>Toplam (N=197)</b>	<b>3</b>	<b>35</b>

Çalışma grubuna alınan 130 kişinin anamnezinde diş tedavi öyküsü vardı. Bunların sadece birinde HBsAg ve 25'inde (%19,2)AntiHBs pozitifliği saptandı. HBsAg pozitifliği sayısı karşılaştırmalı analiz yapabilecek kadar yüksek olmadığından analizler anti-HBs ile yapıldı. Diş çekimi ile antiHBs arasında karşılaştırmalı analizlerden  $\chi^2$  testi uygulandı. Anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Aynı amaçla kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı sorgulandı. Ancak sadece bir gebede transfüzyon öyküsü vardı ve hepatit B göstergeleri negatifti.

**Tablo 13. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşma durumunun diş çekimi ve tedavisi ile ilişkisi,2005**

Diş tedavisi ve çekimi	HBV ile karşılaşma			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
Var (n=130)	26	20	104	80
Yok (n=67)	12	17,9	55	82,1
<b>Toplam (N=197)</b>	<b>38</b>	<b>19,3</b>	<b>159</b>	<b>80,7</b>

**Tablo 14. Çalışma grubunda HBV ile karşılaşanların serolojik göstergelerinin dış çekimi ve tedavisi ile ilişkisi,2005**

Dış tedavisi ve çekimi	HBV ile karşılaşma	
	HBsAg (+)	AntiHBs(+)
	n	n
<b>Var(n=130)</b>	1	25
<b>Yok (n=67)</b>	2	10
<b>Toplam(N=197)</b>	3	35

## 5. TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan HBV enfeksiyonu ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kan donörlerinin hepatit yönünden taranması, tek kullanımlık enjektörlerin kullanımı parenteral bulaşı nispeten azaltmıştır. Hepatit B'yi önlemeye yönelik bir sağlık politikası olarak 1998 yılından bu yana “0” yaş grubuna HBV aşısı uygulanmaktadır. Yenidoğan çocukların aşı programına alınmasının gelecekte ülkemizde de HBV sıklığını azaltması beklenmektedir. Perinatal yolla bulaşı önlemeye yönelik olarak ise gebelerde HBV taranması bir çok merkezde yapılmaktadır. Perinatal bulaş çocuklarda taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer karsinomu gibi sorunlara yol açmaktadır. Ancak halen çeşitli çalışmalarda ülkemizin farklı bölgelerinde ve farklı popülasyonlarda değişik yüzdeler verilmekle beraber HBsAg pozitifliği ortalama % 7.1 olarak kabul edilmektedir (9). HBV ile karşılaşma (HBsAg pozitif veya anti-HBs pozitif) oranına bakıldığında ise bu %25-60 arasında değişmektedir(37). Bu oranlar nüfusumuzun yarısından fazlasının HBV ile karşılaştığını göstermektedir.

Donör dışı normal popülasyonda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çalışmaların çoğu, şehirlerde yaşayan erişkinler arasında yapılmıştır. Toplumun genelini oluşturan normal popülasyona ait gerçek/doğru prevalansı bulabilmek için, kentsel ve kırsal alanda yaşayan nüfusun tüm yaş gruplarına ve cinse göre gruplandırılarak taranması gerekir. Kentten ve kırsal kesimden olguları bir arada inceleyen az sayıdaki çalışmaların bir kısmında belirgin seropozitivite farkının olmadığı, bir kısmında da HBsAg pozitifliğinin kırsal kesimde kentlere göre düşük bulunduğu belirtilmektedir. Bu çalışmaların genel sonuçlarına göre, HBsAg sıklığının % 1.1-12.4 arasında değişmekte olduğunun belirlenmesine karşın, bu konuda ayrıntılı araştırma yapılmasına gereksinim vardır. Bu grupta yapılan çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma Sarpel ve ark tarafından 3544 olguyu kapsamaktadır ve HBsAg seropozitifliği % 4.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca aynı yaş gruplarından olup sosyo-ekonomik gruplara göre HBsAg durumunu inceleyen bazı çalışmalar da yapılmış ve sosyo-ekonomik düzeyin düşmesine paralel olarak HBsAg pozitifliğinin arttığı saptanmıştır (9).

1998 yılında tüm Türkiye'de yapılan kan donörlerine ait verilerin metaanalizinde toplam 612 221 kişide %5,7 HbsAg pozitif olarak bulunmuş (30). Çalışmalarda anti Hbs'ye daha az bakılmış ve aynı derlemede donör dışı normal popülasyonda yapılan çalışmaların metaanalizinde 4027 kişide %34,6 oranında pozitiflik saptanmıştır(30). Bulunan oranlar çalışma

sayılarına ve çalışmaların yapıldığı bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte ülkemizde HBV ile karşılaşma oranının ülkemizde oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

2001 yılında Sümer ve arkadaşları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran donörlerde HBsAg pozitiflik yüzdesini 2,6 olarak bulmuşlar. Aynı çalışmada kart testle çalışılan döneme ait pozitiflik oranı ELISA ile çalışılan dönemden istatistiki olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

2004 yılında Elazığ'dan Özden ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada 4468 kan donöründe HbsAg bakılmış ve pozitiflik oranı %1,7 bulunmuş(43). Pamukkale Üniversitesi'nden Gez ve arkadaşlarının aynı yıl yayınladıkları çalışmada ise 10 866 kan donöründe HbsAg pozitiflik oranı %1.1 bulunmuş(44). Kan donörleri toplum genelini tümüyle yansıtmada önceki yıllara göre HBsAg pozitiflik oranında azalma olduğunu söyleyebiliriz.

Ülkemizde HBV'nin orta endemisitede bulunması doğurganlık çağındaki kadınlarda vertikal geçişle doğacak bebekleri riskli hale getirmektedir. Toplumda taşıyıcıların yaklaşık yarısı HBV'yi perinatal dönemde almaktadır(36). HBsAg pozitif gebelerde HBeAg'nin de pozitif olması kanda vireminin yüksek olmasıyla perinatal geçiş oranını yükseltmektedir. Anti HBe pozitif olanların daha düşük viremisi ve dolayısıyla düşük bulaştırıcılığı mevcuttur.

İtalya'dan Magia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1596 gebede HBsAg varlığını araştırılmış ve %2.6 oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunan annelerin bebeklerinden % 89.2'sine immunprofilaksi protokolü uygulanabilmiştir. (Doğumu takiben ilk 24 saat içinde spesifik immunglobulin ve HBV aşısı (40).

Arnavutluk'ta Ivic ve arkadaşlarının 1999'da 400 gebede HBsAg taramışlar ve Taşıyıcılık oranını %0,75 saptamaları üzerine risk faktörlerine ve coğrafi verilerine dayanarak rutin gebelik tetkiklerinde HBsAg bakılmasını önermemişlerdir(23).

Jensen ve arkadaşlarının düşük endemisite bölgesinde yer alan Danimarka'da yaptıkları çalışmada 4098 gebenin 18'de HBsAg pozitif olarak saptanmıştır(19).

Surya ve arkadaşlarının Endonezya'da yaptıkları 2003 yılına ait bir çalışmada 2450 gebe kadında HBsAg taranmış ve %1.9 oranında pozitiflik saptanmıştır. 10 yıl önceye ait sörveyans sonucunda saptanan HbsAg pozitiflik oranına (%2,6) göre anlamlı derecede düşme olduğu saptanmıştır.(15)

Yunanistan'dan 2005 yılında yayımlanan bir başka çalışmada Ioannis ve arkadaşları doğurganlık döneminde 13581 kadında HBV taraması yapmışlar ve HBsAg oranını %1,156 bulmuşlardır. Bu oranların çalışmaya alınan kadınların ırklarına göre değiştiği saptanmıştır. Arnavut'larda HBsAg pozitifliği %5,1, Asya'lılarda %4.2, Doğu Avrupa'lılarda %1.14

bulunmuş, Afrika'lılarda %0,36, Yunanistan'lı kadınlarda ise %0,29 bulunmuştur. HBsAg pozitif olanların HBeAg oranı %4.45 bulunmuş , büyük çoğunluğu ise anti HBe pozitif olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada HBV DNA düzeyleri de kontrol edilmiş ve sadece iki gebe kadının serumunda yüksek seviyede bulunduğu bildirilmiştir(6). HBV'nin endemik görüldüğü Vietnam'da yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif annelerin bebeklerinde sadece aşının etkisi %84, HBeAg pozitif olan annelerin bebeklerinde ise %100 olarak bildirilmiştir(39). Ioannis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HBV DNA seviyesi yüksek olan gebelerden birinin HBeAg pozitif diğerinin negatif olduğu saptanmış. HBIG maliyeti de göz önüne alındığında konuyu destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Türkiye'de gebelerde yapılan çalışmalara baktığımızda oranların toplum genelinden farklı olmadığını görüyoruz. Erensoy ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 760 gebenin 32'sinde(%4,2) HBsAg pozitif bulunmuş , bunların beşinde HBeAg pozitif saptanmıştır (29). Tekeli ve arkadaşlarının 741 gebede yaptıkları taramada ise 33 gebede(%4,45) HBsAg pozitif, sadece birinde HBeAg (%0,13) pozitif bulunmuştur(2).

GATA'nın yaptığı çalışmada ise 2831 gebede HBsAg araştırılmış 60 olguda (%2,12) pozitif bulunmuştur. Karaca ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmada 460 gebe 22 gebenin HBsAg sonucu pozitif bulunmuş, bu gebelerde anti HDV araştırılmış ve hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır(13).Aslan ve arkadaşlarının Şanlıurfa'da yaptıkları bir başka çalışmada 450 gebede HBsAg %4,6 , anti HBs %21,1 , iki gebede HBeAg pozitif bulunmuştur(36). Afyon bölgesinde Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 244 gebe kadında HBsAg pozitifliği %2.9 , anti HBs pozitifliği %18.4 bulunmuştur(9). Oranlardaki farklar bölgelere göre HBV görülme sıklığının değiştiğini göstermektedir.

Bizim yaptığımız tez çalışmasında 197 kişilik gebe grubunda HBsAg %1,52, anti HBs ise %17,7 bulunmuştur. Bulunan oranlar metaanaliz raporlarında bildirilen oranlardan düşük olmakla birlikte Özden ve arkadaşlarının kan donörlerinde bulduğu %1,7'lik orana benzerdir. Çalışma grubumuzun nispeten az olması, HBV taraması yaptığımız grubun genellikle şehirde yaşayan popülasyon olması sayıyı göreceli düşük olarak bulmamızı sağlamış olabilir. Son yıllarda aşılama programının uygulanması , HBV 'ye yönelik önlemler , özellikle şehirde yaşayan insanların bu konuda nispeten daha bilinçli olmaları da HBV ile karşılaşmayı azaltan faktörler olabilir.

HBV ile karşılaşmış kişilerde bununla ilişkili olabilecek riskli durumların ilişkisine baktığımızda istatistiki olarak anlamlı fark bulamasak da çalışmamızda HBsAg pozitif bulunanlarda HBeAg ve Anti HBe testlerine bakılmadan doğum sonrası HBV aşısı ve HBIG

ile aktif-pasif bağışıklama yapılmaktadır. HBeAg pozitif olanlarda viral yükün yüksek olması nedeniyle geçiş oranının yüksek olduğu düşünölmekle beraber önerilen HBeAg 'ye bakmadan ilk 24 saatte aktif ve pasif bağışıklamanın yapılmasıdır. Üstelik ölkemizde mutant suşlarla enfeksiyonun daha yaygın olduğu göz önüne alındığında aksini ispatlayan çalışmalar yapılanda dek tüm gebelerde HBV taramasının yapılması ve HBsAg pozitif bulunan tüm annelerin bebeklerine HBIG ve aşı yapılması uygun olacaktır.

Türkiye'de çocuk yaş grubunda, HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar oldukça yetersizdir (37). Yapılan sınırlı sayıdaki araştırmalardan elde edilen verilere göre, ölkemiz çocuklarında HBsAg pozitifliği % 2.0-12.1 oranları arasındadır (9). Toplam olgu sayısı 495 olan ve 2-12 yaş arasındaki çocukları kapsayan bir çalışmada HBsAg seroprevalansı % 4.9 olarak belirlenmiştir (10). Fakat bu çalışmalara bakarak ölkemizde HBV enfeksiyonunun hangi yaşlarda alındığını ve başlıca bulaşma yollarını söylemek zordur .

## SONUÇ:

Çalışmamızda Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran gebe kadınlarda rutin 1 trimestir kontrolleri sırasında HBsAg ve anti HBs tetkikleri yapılarak HBV ile karşılaşma oranlarına bakılmış, risk faktörlerini araştırmak için anket formu doldurulmuştur.

- 197 gebe çalışmaya alındı.
- 3(%1.5) gebede HBsAg pozitif bulundu.
- 35(%17.8) gebede anti HBs pozitif bulundu.
- Toplam HBV ile karşılaşma oranı %19.3'dü.
- Eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında okur-yazar olmayan grupta HBV ile karşılaşma oranı %24.2 ile diğer gruplardan yüksek bulundu.
- Yaş grupları dağılımına göre HBV ile karşılaşma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ancak 35-39 yaş grubunda bulunan %30 oranındaki HBV ile karşılaşma oranı diğer yaş gruplarından daha yüksekti. Bu farkın yıllara göre HBV ile karşılaşma riskini artırabileceği düşünüldü.
- Anket formunda yaşadıkları yer sorgulandı. Gebelerin tümünün şehirde yaşıyor olması nedeniyle kırsal alanda yaşamının HBV ile karşılaşmaya etkisine bakılmadı.
- HBV ile karşılaşmanın gelir düzeyleri ile ilişkisine bakıldı. HBV ile karşılaşmanın gelir düzeyleri ile ilişkisine bakıldı. Gelir düzeyleri karşılaştırıldığında gelir durumu iyi olanlar ile antiHBs arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ( $p=0,02$ ). Gelir düzeyi iyi olanların anlamlı derecede anti HBs oranı düşük bulundu
- Primipar gebelerde HBV ile karşılaşma oranı %17.9 , multipar gebelerde %19.3 bulundu. Sonuçlar benzerdi.

## Öneriler

Türkiye'nin orta endemik bölgede bulunması nedeniyle Sağlık Ocakları, AÇS/AP Merkezleri, Üreme Sağlığı Merkezleri gibi 1. Basamak sağlık kurumlarında başta HBV enfeksiyonları olmak üzere Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlara bulaşma ve korunma

yollarına ilişkin özellikle ergenler, evlilik öncesi çiftler ve hizmet almaya gelmiş herkese danışmanlık eğitimleri düzenlenebilir.

Özellikle riskli gruplara, ki bu Tez çalışmasında orta ve kötü gelir düzeyinde Anti HBs Pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasından yola çıkarak, düşük sosyoekonomik düzeyde yaşanların daha fazla risk altında oldukları göz önüne alınarak; konuya ilişkin halk eğitimleri planlamak, afiş ve broşür dağıtmak, görsel ve basılı medyada konuya daha çok yer ayrılmasını sağlamak yolu ile toplumu bilinçlendirme yönünde önemli adımlar atılabilir.

Birinci, ikinci ve üçüncü basamakta yapılan gebe takiplerinde HBV ile karşılaşma konusuna sağlık çalışanlarının duyarlılığı artırılarak, gebe takiplerinin kaliteli ve düzenli hale getirilmesi konusuna özen gösterilebilir. Düzenli gebe takiplerinde tespit edilen HBsAg Pozitif kadınlardan doğacak bebekleri korumak amacıyla doğum sonrasında bebeğe yapılacak aşı, immunglobülin gibi girişimler konusunda aile bilgilendirilerek, doğum sonrası bu girişimlerin uygulanması ve takibi sağlanabilir.

İkinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında Nüfus Planlaması Polikliniklerinde hizmet almaya gelen herkese konuya yönelik danışmanlık hizmeti verilebilir.

Evlilik öncesi sağlık kurul raporlarında HBsAg pozitif olgular özel eğitime alınarak partnerlerine yönelik korunma yolları anlatılabilir.

## **ÖZET:**

HBV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı %60-90 arasındadır ve tedavi edilmedikleri takdirde %90'dan fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmakta, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde yüksek oranda kronik hepatit ve hepatoseluler karsinom riski taşımaktadırlar. Ülkemizin HBV açısından orta endemik bölgeler arasında bulunmasından yola çıkarak bu tez çalışmasında gebe kadınlarda HBV ile karşılaşma oranını ve bunun risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Çalışmamızda Kasım 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran, yaş aralığı 18-40 arasında değişen ve gebeliklerinin 1. trimesterinde olan 197 gebenin HBV ile karşılaşma oranları ve karşılaşanlardaki muhtemel risk faktörlerinin HBV enfeksiyonu ile ilişkisi araştırıldı.

Başvuran tüm gebelere risk faktörlerini sorgulayan anket formu dolduruldu. Rutin I.trimester tetkikleri yapılırken HBsAg ve AntiHBs testleri çalışıldı. Veriler bilgisayar ortamında değerlendirilerek istatistiksel analizleri yapıldı. HBs Ag ile karşılaşanların sayısının az olması nedeniyle karşılaştırılmalı istatistiksel analizler sadece anti HBs üzerinden yapılmıştır.

Gebelerin 3'ünde(%1,5) HBsAg , 35'inde (%17,8) anti-HBs pozitif bulundu. Toplam HBV ile karşılaşma oranı %19,3 olarak saptandı.Yaş grupları, eğitim düzeyleri, geçirdikleri operasyonlar, diş tedavileriyle HBV ile karşılaşma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sosyoekonomik düzeylerine bakıldığında ise orta ve kötü gelir düzeyinde anti-HBs pozitifliğinin anlamlı olduğu saptandı.

Çalışmamızda bulduğumuz %1.5 oranındaki HBsAg pozitifliği Türkiye'de yapılmış benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında nispeten düşük olmakla birlikte çalışma grubumuzun sayıca az ve şehirde yaşayan gebeler olması sonucu etkilemiş olabilir. Gebe kadınların serolojik durumları bilinmediğinde perinatal bulaşın yüksek orandaki olumsuz sonuçları nedeniyle tüm gebelerin HBV yönünden rutin olarak taranması, konuyla ilgili halk eğitimleri önerilir.

**Anahtar kelimeler:** Gebe,HBV, HBsAg, anti-HBs

## SUMMARY

The probability of infection in infants born of mothers infected with HBV is between 60 – 90%. Moreover, unless treated, over 90% of infected babies become chronic carriers and bear high risk of developing chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in later years. As Turkey is in the semi-endemic region with respect to HBV, the purpose of this thesis is to study the likelihood of HBV infection in pregnant women and the correlation between the infection and risk factors.

In our study, 197 women aged 18-40 and in their first trimester of pregnancy were examined upon visiting the Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği (Taksim Education and Research Hospital Maternal Clinic). The rate of HBV occurrence in the subjects, as well as the correlation between HBV infection and risk factors were studied. All subjects filled out a questionnaire investigating the risk factors. During routine first trimester examination, HBsAg and Anti-HBs tests were done. Subsequently, a computer-based statistical analysis of the data was done.

3 of the subjects (1.5%) were HBsAg- positive, and 35 subjects (17.8%) were Anti-HBs- positive. Total probability of HBV occurrence was 19.3%. Correlation between the occurrence of HBV and age groups, educational level, past operations, dental treatments were found to be insignificant. There was significant correlation with socioeconomic level.

1.5% occurrence of HBsAg discovered in this study is small in comparison to other studies conducted in Turkey; however, the result may have been affected by the small size of the study group and the urban background of the subjects. As the consequences of perinatal infection are grave and unavoidable without serological information, it is suggested that public education programs be arranged and all pregnant women be tested routinely for HBV.

**Key words:** Pregnant, HBV, HBsAg, anti-HBs

- 1 Özdemir S, Kural Sezer E, Sonsuz A, Başaranoğlu M, Şentürk H, Özbay G, Akın P. Ülkemizde asemptomatik "sağlıklı"HBsAg taşıyıcılığı. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1998; 29(3):983.
- 2 Mıstık R, İsmail B. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003'te*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2003: p.9-55.
- 3 Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(10):973-8.
- 4 Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003'te*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.86-120.
- 5 Özdemir S, Akın P. Gebelikte karaciğer hastalıkları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 35(3):131-139.
- 6 Elefsiniotis IS, Glynou I, Magaziotou I, Pantazis KD, Fotos NV, Kada HH, Saroglou G. HBeAg negative serological status and low virol replication levels characterize chronic hepatit infected women reproductive age in Greece: A one-year prospective single center study. *World Journal of Gastroenterology* 2005 August; 11(31):4879-4882.
- 7 Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serelogick markes in babies born to hepatitis B surface positive mothers. *World Journal of Gastroenterology* 2005 June; 11(23):3582-3585.
- 8 Bernard PH. Hepatit Band C Virolojik Tests: Interpretation and practical results in women. *Gynecol Obstet Fertit* 2005 Jun; 33(6):423-8.
- 9 Yılmaz M, Altındış M, Cevrioğlu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırthan E. Afyon Bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004 Mayıs; 5:49-53.
- 10 World Health Organization. Hepatitis B. 2002.2;. [www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002/en/](http://www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002/en/)
- 11 Dündar IH, İnal AS. Geçmişten günümüze viral hepatit. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). *Viral Hepatit 2005'te*. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: p.10-20.
- 12 Awaidy SA, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H, Al Mualla A, Al Busaiedy S, Al Amiry A, Farah Z, Al Marrie A, Bock HL, Al-Shaar I, Shah S. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Omani Quatar and the United Arab Emirates.
- 13 Karaca Ç, Karaca N, Usta T, Demir K, Kaymakoğlu S, Beşışık F, Sıdal B. Gebe popülasyonunda hepatit B, C, D virüs enfeksiyonu sıklığı ve hepatit C virüsünün perinatal yolla geçiş oranı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2(3):122-124.
- 14 Dündar Hİ, İnal AS. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005:10-20.
- 15 Surya IG, Kornia K, Suwardewa TG, Mulyanto, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J Med Virol* 2005 Apr; 75(4):499-503.
- 16 *Viral Hepatit Dergisi* 1996: (1);40-43
- 17 Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478.
- 18 Kabakuş N, Kansız F, Çıtak Kurt N, Aydın M, Yoldaş T. Kronik hepatit B virus enfeksiyonuna eşlik eden kronik enflamatuvar demiyelinizian pozitif. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47(3):194-196.
- 19 Jensen L, Heilmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, Krogsgaard K. Efficiency of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country?. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(6-7):378-82.
- 20 Ersoy Y, Ilgar M, Güneş G. Malatya yöresinde ebelerin hepatit B yönünden bilgi düzeyleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12(3):159-162.
- 21 Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak F (Editörler). *Günümüzde virüs hepatitleri'nde*. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: p.21-30.
- 22 Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Serter D (Editör). *Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları'nda*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: p.175-206.
- 23 Ivic I, Banovic I, Bradaric N. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Split region. *European Journal of Epidemiology* 1999; 15:589-590.
- 24 Sloan D, Ramsay M, Prasad L, Gelb D, Teo CG. Prevention of perinatal transmission of hepatitis

- B to babies at high risk:an evaluation. Vaccine.2005??????
- 25 Onağ A, Bakkaloğlu B, Oksel F, Vurgun N, Taneli B. Düşük doz hepatit B aşılması ve sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):19-22.
- 26 Şenol E, Aktaş F. Aseptomatik hepatit B yüzey antijen (HBsAg) taşıyıcılarının izlemlerinde karşılaşılan sorunlar ve prognos. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):28-31.
- 27 Cengiz L, Koçak İ, Reisli İ, Cengiz TA. HBsAg pozitif annelerde doğan bebeklerin Gen Hev AC-B aşılama programı sonuçlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):23-27.
- 28 Türkdoğan KM, Berktaş M, Tuncer I, Akdeniz H, Algül E, Şeker M. Van Bölgesinde viral hepatit B seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):38-39.
- 29 Harma M, Harma M, Kafalı H, Güngen N, Demir N. Gebelerde hepatit B taşıyıcılığı ve yenidoğana vertikal geçiş. *Perinatoloji Dergisi* 2003; 11(1-2):29-32.
- 30 Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: bir metaanaliz 1.Baskı. İstanbul 1998:10-39
- 31 Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1279-1297.
- 32 Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1297-1331.
- 33 Özden H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1):1-18.
- 34 Alkan G N, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1):56-58.
- 35 Pasha A. Yeni hepatit virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). *Viral Hepatit 2005'te*. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası; 2005: p.22-42.
- 36 Aslan G, ulukanlıgil M, Harma M, Seyrek A, Taşçı S. Şanlıurfa'da gebelerde HBV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2001(2)324-326
- 37 Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003'te*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.121-134.
- 38 Uzanalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003'de*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.309-314.
- 39 Milne A, West DJ, Chinh DV, Moyes CD, Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants. *J Med Virol* 2002; 67: 327-333
- 40 Masia G, Minerba L, Aresu C, Burundu A, Campanelli C, Pedron M, Rose G, Tiroto MT, Coppola RC. Frequency of the screening for HBV infection in pregnant women and application of immunoprophylaxis in Newborns to HBV carrier women. *Ig Sanita Pubbl* 2003 Nov-Dec; 59(6):373-82
- 41 Saltoğlu N, Çetiner S, Taşova Y, Güler Ö, Alpaslan N, Dündar İH. Hepatit B virüs ile bazı immün parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1):16-21.
- 42 Sünbül M, Saniç A, Eroğlu C, Akçam Z, Hökelek M, Leblebicioğlu. Sağlık personelinde hepatit B göstergelerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1):22-24.
- 43 Özden M, Denk A, Almış H, Kılıç SS. Kan donörlerinde HBsAG ve Anti-HCV seropozitifliği. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi; 2004 Kasım 24-28; Ankara, Türkiye. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*; 2004.
- 44 Gez S, Demirel Gez A, Akdağ B. Kan ve aferez donörlerine serolojik bakış. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi; 2004 Kasım 24-28; Ankara, Türkiye. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*; 2004.
- 45 Kurt M, Tayfur Ö, Harmancı Ö, Batman F. Gebelikle ilgili karaciğer hastalıkları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:53-64.
- 46 Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL. Transmission mere-enfant du virus de l'hépatite B. Etat du probleme et prevention. *Arch Pediatr* 2000; 7:879-82.
- 47 T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı hk. 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge. 21.06.2000 tarih ve 8942 sayılı genelge.
- 48 T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı takvimi değişikliği. 21.06.2000 tarih ve 8942 sayılı genelge.

## ANKET FORMU

<b>ADI SOYADI</b>		<b>DOĞUM YERİ:</b>				
<b>SEMT</b>						
<b>YAŞ GRUBU</b>						
15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	
<b>EĞİTİM DURUMU</b>						
OKUR-YAZAR DEĞİL	OKUR-YAZAR	İLKOKUL	ORTA	LİSE		
ÜNİVERSİTE						
<b>GELİR DURUMU</b>						
İYİ		ORTA			KÖTÜ	
<b>MESLEK</b>						
EV HANIMI		RİSKLİ MESLEK			DİĞER	
<b>SARILIK</b>				GEÇİRMİŞ		GEÇİRMEMİŞ
<b>AİLEDE</b>		<b>HEPATİT B</b>		VAR		YOK
<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>						
OPERASYON				VAR		YOK
KAN TRANSFÜZYONU				VAR		YOK
DİŞ ÇEKİMİ -TEDAVİSİ				VAR		YOK
<b>DİĞER</b>						
<b>GRAVİDA</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>≥4</b>	
<b>PARİTA</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>≥4</b>	
<b>ABORTUS</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>≥4</b>	
<b>KÜRTAJ</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>≥4</b>	