

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ  
KOORDİNATÖR ŞEF: PROF. DR. MUSTAFA YAYLACI

**DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM  
ARAŞTIRMA HASTANESİ GEBE  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN GEBELERDE  
HEPATİT-B SEROPREVALANSI**

**AİLE HEKİMLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

(TEZ DANIŞMANI: OP.DR.OLUŞ APİ)

**DR. MURAT BEKTAŞ**

**İstanbul- 2008**

## TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarım Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörü sayın Prof. Dr. Mustafa Yaylacı' ya, eski koordinatörümüz sayın Prof. Dr. Ayça Vitrinel' e, 3.Genel Cerrahi klinik şefi sayın Doç. Dr. Necmi Kurt'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum klinik şefleri sayın Doç. Dr. Orhan Ünal ve sayın Doç. Dr. M. Cem Turan'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefleri Doç. Dr. Gülnur Tokuç ve Uzm. Dr. Yasemin Akın'a, Dahiliye klinik şefleri Sayın Mustafa Yaylacı ve Sayın Uzm. Dr. Ali Yayla'ya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Mecit Çalışkan'a, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm klinik şef yardımcıları, baş asistanları, uzmanları, asistan ve hemşire arkadaşlarıma tez çalışmalarım esnasında bana destek olan değerli arkadaşım sayın Dr. Fulya Bayer' e ve özellikle tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Sayın Op. Dr. Oluş Api' ye, son olarak da aileme, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen biricik eşim Meral Bektaş' a, asistanlığımın son aylarında aramıza katılan ve bana her türlü sıkıntıyı unutturan neşe kaynağımız biricik oğlumuz Metehan'a teşekkür ederim.

Dr. Murat BEKTAŞ

İstanbul- 2008

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. TARİHÇE	
2.2. HEPATİT A	
2.3. HEPATİT D	
2.4. HEPATİT E	
2.5. HEPATİT G	
2.6. TTV	
2.7. SENV	
2.8. HEPATİT C	
2.9. HEPATİT B	
2.9.1. SEROLOJİ VE VİROLOJİ	
2.9.2. EPİDEMİYOLOJİ	
2.9.3. PATOLOJİ	
2.9.4. KLİNİK BULGULAR	
2.9.4.1 AKUT HEPATİT B	
2.9.4.2. KRONİK HEPATİT B	
2.9.4.3. OCCULT HBV İNFEKSİYONU	
2.9.5. LABORATUVAR BULGULARI	
2.9.6. KORUNMA YÖNTEMLERİ	
2.9.7. GEBE VE HBV	

## 2.10. HIV

3. YÖNTEM VE GEREÇ.....	64
4. BULGULAR.....	66
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ.....	81
7. ÖZET.....	84
8. KAYNAKLAR.....	85

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ILO: Uluslar arası Çalışma Örgütü

AÇS/AP Merkezleri: Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezleri

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

HAV: Hepatit A virusu

HCV: Hepatit C Virus

HCC: Hepatoselüler Karsinoma

HBV: Hepatit B Virus

HBeAg: Hepatit B Virus e Antijeni

HBsAg: Hepatit B Virus Yüzey Antijeni

HBcAg: Hepatit B Virus core antijeni

HBIG: Hepatit B İmmün Globülin

HDV: Hepatit D Virüsü

HEV: Hepatit E Virüsü

HGV: Hepatit G Virüsü

TTV: TT Virüs (Transfusion Transmitted Virus)

SEN-V: SEN Virus

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipokrat'ın daha 5. yüzyılda tarif ettiği sarılık belirtisi, halen dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Viral hepatitler, tüm dünyada görülen, geçmişte olduğu gibi günümüzde de önemini sürdüren infeksiyon hastalıklarıdır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Viral hepatitler ülkemizde en sık görülen infeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle HBV ülkemiz için önemli bir sorundur (1,2).

Akut viral hepatit karaciğerde nekroinflamatuvar cevap ile karakterize kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Etiyolojik olarak Hepatit A, B, C, D, E virüsü gibi bilinen etkenlerin yanı sıra son yıllarda G, Transfusion Transmitted Virus (TTV), SEN-V gibi viral hepatit etkenlerinin varlığından da söz edilmektedir. Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, suçiçeği virüsü, coxsackie B virüsü, adenovirüsler de viral hepatit yapan diğer viral etkenlerdir (3).

Günümüzde viral hepatite yol açtığı bilinen 5 etken hepatit A, B, C, D ve E virusları, hem genom yapıları hem de oluşturdukları hastalık açısından çok iyi tanımlanmış durumdadır. Geliştirilen duyarlı serolojik testlere karşın toplumdan kazanılan hepatitlerin % 20'sinde, posttransfüzyonel hepatitlerinse % 10 kadarında etken hala bilinmemektedir. Son yıllarda, özellikle güçlü moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak, etiyojisi belirsiz hepatitlerden sorumlu olabilecek yeni viruslar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sayesinde HGV, TTV, SANBAN virus, YONBAN virus, TLMV, SEN virus, SNTV gibi yeni viruslar tanımlanmıştır (4,5).

Dünyada 2 milyar insan HBV ile infekte olup bunların 400 milyonunda kronik infeksiyon vardır (6). Yaşayanların 1/3'ü HBV açısından seropozitifdir (antijen veya antikor pozitif). 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 (7). Dünya Sağlık örgütünün raporuna göre Avrupa'da her yıl yaklaşık 1

milyon insan HBV ile infekte olmakta, bunların 90.000 kadarı kronikleşmektedir. Siroz ve hepatoselüler karsinoma etyolojisinde HBV halen birinci sıradaki yerini korumaktadır. Diğer taraftan HBV ile yarışan ve muhtemelen yakın bir zamanda birinci sıraya geçecek olan HCV ise 170 milyon kişinin kâbusu olmuştur (6).

Ülkemizde de yaklaşık olarak benzer oranlar söz konusudur. Ülkemizde yaşayanların ~%5'i (3,5–4 milyon kişi) HBsAg taşıyıcısı olup, yaşayan nüfusun 1/3'ü seropozitifdir. HAV infeksiyonunun ülkemizde geçirilme sıklığı yetişkin yaş grubunda % 80'lerin üzerinde ve HCV'nün ise yaklaşık olarak tüm insanlarımızın % 1'ini etkilediği göz önüne alınacak olursa viral hepatitlerin ülkemiz için çok önemli infeksiyon hastalıkları olduğu görülecektir. Ayrıca ülkemizde Kronik Hepatit (KH) sonucu her yıl yaklaşık 10.000–15.000 kişinin siroz ve komplikasyonlarından, 5000 kişinin de HSK (Hepatosellüler karsinoma) nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir. Kronik Hepatit B (KHB) ve Kronik Hepatit C (KHC) tedavilerinin de çok pahalı ve etkinliklerinin arzu edilen düzeylerde olmaması nedeni ile çok önemli bir sağlık sorunu ile karşı karşıya olduğumuz açıktır (8.9).

Gebe kadınlarda en sık görülen ciddi karaciğer hastalığı hepatittir. Perinatal bulaşma paterni, HBV için sık, HCV için ise nadirdir. Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra virus ile infekte maternal sıvılarla, bebeğin temasıyla olur. Doğum sırasında bulaş, cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas ve plasenta hasarı sonucu fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelir. HBV'nin intrauterin bulaşma oranı ise nadirdir. Perinatal bulaşma, yüksek oranda HBV taşıyıcılığına neden olduğundan çok önemlidir. Örneğin Güneydoğu Asya'daki HBV taşıyıcılarının yarısından, anneden çocuğa bulaş sorumludur. Yenidoğan döneminde virüsün alınması, immün sistemin henüz immatür olması nedeniyle çoğunlukla kronikleşmeyle sonlanmaktadır. Özellikle infekte anneden doğan bebeklerin % 60-90'ı HBV infeksiyonu geçirmekte ve bu bebeklerin % 95'inden fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmaktadır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat HCV veya HBV taşıyan annelerin bebeklerinde anne sütünün ilave bir risk oluşturmadığı tespit edilmiştir (10.11).

Sonuç olarak; böylesine önemli ve yaygın bir hastalığın, Türkiye'deki epidemiyolojisini bilmek, morbidite hızındaki değişiklikleri tespit etmek, hastalığın toplumumuzdaki kronikleşme oranını belirleyebilmek ve HBV'nin ülkemiz için başlıca bulaş yolları ile infeksiyonun alındığı yaş grupları hakkında yorum yapabilmek, ayrıca hastalığın eradikasyonunda gerekli tedbirleri alabilmek için, Hepatit B konusunda ülkemizde yapılan dağınık ve nispeten küçük sayılara dayalı çalışmaların büyütülmesine ve bunların birbirine eklenmesine gerek vardır.

Bu tez çalışmasında; HBV ile infekte anneden doğan bebeklerde infeksiyon oranının yüksek olması ve ülkemizin HBV açısından orta endemik bölgeler arasında bulunmasından yola çıkarak, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran gebe kadınlarda HBV infeksiyonu prevalansını saptamayı, çeşitli sosyal ve ekonomik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi, elde edilen veriler ışığında, profilaksi için en akılcı yaklaşımın belirlenmesini amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

Viral hepatit esas olarak karaciğeri etkileyen karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğer inflamasyonu ile giden sistemik bir infeksiyondur. Akut hepatit tablosuna sıklıkla virüsler, ilaçlar ve alkol yol açar. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit de diğer akut hepatit nedenleri arasındadır. Akut hepatite yol açan nedenler arasında en sık karşılaşılanı viral hepatitlerdir. Viral etkene göre değişen inkübasyon döneminin ardından, özellikle karaciğer hasarına ait semptom, klinik ve laboratuvar bulguları izlenir (8.10).

## 2.1.TARİHÇE

Viral hepatitler tarihi insanlık tarihi kadar eski olup ilk kez milattan önce 5. Yüzyılda ilk kez Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür (12).

Bu salgınların çoğu muhtemelen Hepatit A Virüsü'ne (HAV) bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (13).

1883 yılında Lurman tarafından ilk kez doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu 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 (18). Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarıhumma 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 (9).

1947 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde bulaşıcı hepatit "infeksiyöz hepatit" olarak isimlendirilirken, İngiltere Sağlık bakanlığı aynı yıl kan plazma ve serum naklinde sonra gelişen sarılıkları "homolog serum sarılığı" adı altında toplamış, McCallum 1947 yılında infeksiyöz hepatit için "Hepatit A" serum hepatiti için ise "Hepatit B" deyimlerini kullanmıştır (14).

Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (9).

1965 yılı HBV'nin tarihçesinde bir dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında 1965 yılında öncesi "gümüş çağ" sonrası ise "altın çağ" olarak adlandırılmaktadır. Blumberg ve arkadaşlarının 1965 yılında Avustralya'lı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen, "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını verdikleri antijeni saptamalarıyla virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. 1970 yılına gelindiğinde Dane ve arkadaşları HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskobik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 milimetre çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraları kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (14).

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 (10).

1967 de akut hepatit geçiren G.B adlı bir cerrahın serumu, marmosetlere enjekte edilmiş ve hayvanlarda sarılık geliştiği gözlenmiş, ancak bunun nedeninin hayvan kaynaklı bir virusun reaktivasyonu mu yoksa insan kaynaklı bir virus mu olduğu tam anlaşılamamıştır. 1995 yılında Simons ve arkadaşları bu serum üzerinde bir takım araştırmalar yapmışlar ve Hepatit GB virusunu tanımlamışlardır. Bu çalışmalar sırasında viruslar küçük primatlara inokule edilmiş ve hepatit gelişmiştir. Seri pasajlar sonunda 2 genomik RNA partikülü klonlanmıştır (GBV-A, GBV-B) (15).

TT- virus; İlk olarak 1997 yılında Japonya'da Nishizawa ve arkadaşları tarafından etiyolojisi bilinmeyen bir akut posttransfüzyonel hepatit olgusunun serumundan izole edilmiştir ve hastanın isminin baş harfleri (TT) kullanılarak adlandırılmıştır (16).

SEN-V yeni tanımlanan bir virustur. HIV ile infekte bir hastanın plazmasından elde edilmiştir ve virusa hastanın isminin baş harfleri verilmiştir. Circoviridae ailesinden bir DNA virusu olup, sekiz izolatu vardır (A-H) (17).

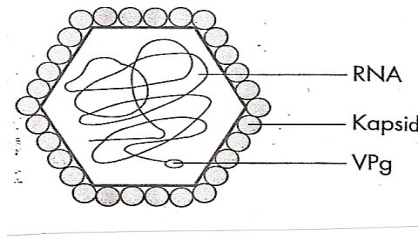
Gelişen moleküler biyoloji teknikleri sayesinde, neredeyse her yıl yeni tanımlanan hepatit viruslarından bahsedilmektedir. Hastalıkla olan ilişkileri kesinlik kazanamadığından, belki de bakteriler için geçerli olan normal flora kavramı ileride viruslar için de geçerli olacaktır.

## 2.2. HEPATİT A VİRÜSÜ

HAV infeksiyonu Picornaviridea ailesi üyesi olan Hepatit A virusunun etken olduğu karaciğerin akut bir infeksiyonudur. Diğer dokular da virüsten etkilenebilse de klinik görünüm hemen tamamen karaciğer iltihabına bağlıdır. İnfeksiyon asemptomatikten fulminan hepatite kadar farklı tablolara sebep olabilirken kronikleşme özelliği yoktur (2).

Picornaviridea ailesi; Enterovirüs, Rhinovirüs, Aphovirüs ve Hepatovirüs genuslarını içerir. HAV, Hepatovirüs genusunun tek üyesidir. Önceleri Enterovirüs Tip 72 olarak klasifiye edilmiştir. Fakat daha sonra moleküler, biyokimyasal ve biyofiziksel farklılıkları nedeniyle ayrı bir genus içinde tanımlanmıştır (2.18).

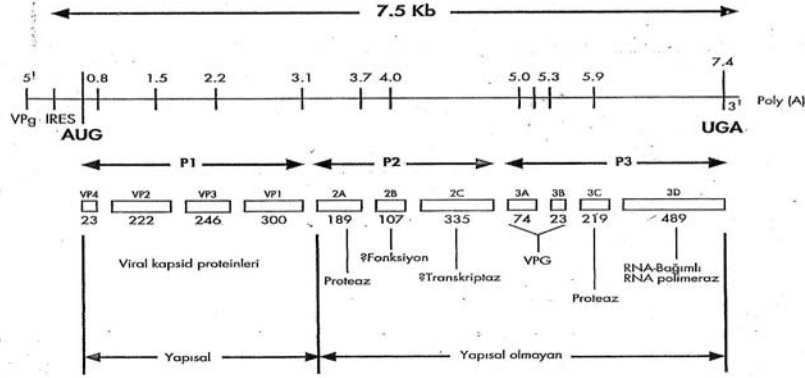
HAV, yaklaşık 27–28 nm çapında, lineer pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA içeren, zarfsız bir virüstür. Viral partiküller sferik, kapsomerleri kübik simetride dizilim gösterir (Şekil-1) (2,19.20).



**Şekil 1: Hepatit A virüsünün şematik görünümü**

Hepatit A virüsünün genomunun RNA içerdiğini ilk kez Provost ve arkadaşları pürifiye Hepatit A' nın acridine-orange'la, portakal sarısı-kırmızı renge boyandığını göstererek kanıtlamaya çalışmışlardır (19).

Hepatit A virüs genomu 2,25x10<sup>6</sup> dalton molekül ağırlığında, 7478 nükleotitten oluşan tek iplikçikli lineer RNA içerir (2). HAV genomu düşük G+C oranına sahiptir (%38) (Şekil-2).



**Şekil 2: Hepatit A virüs genomu**

HAV, mide asit pH'ına dayanıklılığı olduğundan, gastrointestinal mukozadan geçip, karaciğere ulaşır. Hepatositler içerisine reseptöre bağlı endositoz mekanizmasıyla alınır. Kapsidinden ayrılan RNA genomu, hem viral proteinlerin translasyonunu hem de genomik pozitif sarmallı RNA için aracı olan negatif RNA sarmalını oluşturur. Genomdaki 2A'nın proteaz, 2C'nin transkriptaz, 3D'nin RNA polimeraz, 3A, 3B (VPg)'nin de RNA sentezinin başlatılmasında ve RNA'nın viryon içine paketlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (2,20).

İnfekte karaciğerde HAV replikasyonunun çoğunluğu periportal alandaki hepatositlerde oluşmaktadır. Karaciğer haricinde diğer insan dokularında da hepatit A'nın replikasyonuna dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, geçişte fekal oral yolun en önemli yol olması gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin HAV'a duyarlı olması gerektiğini düşündürür. Bazı hayvan deneylerinde orofarinks, tonsiller doku ve ince barsağın üst kısmında virüsün replikasyonuna dair kanıtlar elde edilmiştir (19,20).

HAV virüs izolasyonu, ilk kez 1950 yılında Henle tarafından, civciv embriyosunda, sonra da civcivin amniyotik kavitesinde üretilmiştir. Daha sonra fetal maymun böbrek doku hücreleri, insan diploid akciğer hücre kültürlerinde üretilmiştir. Hücre kültüründe virüsün sitoplazmada ilk 12-18 saat içinde ortaya çıktığı, antijen miktarının 4 gün süre ile düzenli arttığı ve

sonrasında giderek azaldığı ortaya konmuştur. Virüs kültürlerde yavaş replike olduğu için, tanıma hücre kültürlerinden izolasyonun değeri yoktur (12.19.20).

HAV, diğer picornavirüslere kıyasla ısıya daha dayanıklıdır. Kurumuş formları oda ısısında haftalar boyunca infektivitesini muhafaza eder. —20 derecede yıllarca canlılığını korur. Kaynatmakla 5 dakikada harap olurken, 60 derecede 10–12 saat bekletmekle kısmi inaktivasyona uğrar. Süt kaymağı veya köpüğü gibi yağ tabakasının yoğun olduğu ortamlarda, inaktivasyon için daha uzun süreler gerekir. 25 derecede %42 nemli ortamda inaktive edilebilmesi için en az bir ay gereklidir. Deneysel olarak duyarlı hücrelerde HAV'ın değerlendirildiği çalışmalarda 70 derecede 4 dakikada, 80 derecede 5 saniyede, 85 derecede derhal tam inaktivasyon gözlenmiştir (2.19.20).

Hepatit A virüsü tüm dünyada yaygın olup, gelişmekte olan ülkelerde diğer enterik virüslerde olduğu gibi çocukluk çağının tipik bir hastalığıdır. Hastalığın bildirimini tam yapılmaması, anikterik ve asemptomatik infeksiyonun fazla görülmesi nedeniyle tam bir insidans saptamak mümkün olmamaktadır. Kalabalık ortamlar ve kötü hijyen ile yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının azalması; yüksek kalitede su temini, el temizliğinin iyi yapılması ve insan atıklarının gerekli şekilde yok edilmesi ile açıklanabilir. HAV seroprevalansı; yaş, sosyoekonomik durum ve gelişmişlik düzeyi ile paraleldir (2.10.12).

Viral hepatit A' nın en düşük insidansı İskandinav ülkelerinde görülürken, bu ülkeleri Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir. Akdeniz kıyısı, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlarda ise en sık olarak izlenmektedir. Frösner, 1979 yılında yedi Avrupa ülkesinde seroprevalansı; Norveç'te % 17, İsveç'te % 13, İsviçre'de % 39, Hollanda'da % 52, Batı Almanya'da % 55, Fransa'da % 75, Yunanistan'da % 82 olarak tespit etmiş ve Batı Avrupa'daki yüksek değerlerin İtalya, Yunanistan ve Türkiye'den gelen işçilerin çocuklarından kaynaklandığını vurgulamıştır (2,19).

Daha önce yapılan seroprevalans araştırmaları ile yeni yapılan araştırma sonuçları karşılaştırıldığında Avrupa, Amerika, Ortadoğu ve bazı Uzakdoğu ve Afrika ülkelerinde infeksiyon geçirme yaşının erken çocukluktan geç çocukluk, hatta geç erişkinlik dönemine kaymakta olduğunu göstermektedir. Bu kayma, ülkelerin sosyoekonomik düzeylerindeki ilerleme ile açıklanmaktadır (2.20).

Genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir (19.20):

- 1-Kişiden kişiye:
- 2-Besinler ve su yoluyla bulaşma
- 3-Parenteral yol ile bulaşma
- 4-Prenatal geçiş
- 5-Diğer geçiş yolları

Ülkemizde 39 akut viral hepatit A' lı hastada bulaş yolları araştırıldığında; % 53,9'unda bulaş yolu tespit edilemezken, hepatitli hasta ile temas % 12,8, yatılı okul ve misafirhanede kalma % 10,2, kampta yaşama % 7,7, diş çekimi % 5,1, şüpheli enjeksiyon % 5,1, operasyon % 2,6 olarak bulunmuştur (19).

Fekal-oral yolla bulaşan virüs, 2–7 haftalık bir inkübasyon dönemi geçirmektir. Sarılık gelişiminden önce başlayan fekal virüs atılımı, HAV alındıktan sonraki 2–3 haftada artar ve klinik semptomlar ortaya çıkmaya başladığında maksimuma ulaşmış olur. Genellikle hepatit doruk noktasına geldiğinde, gaitada virüs bulunmaz. Klinik başlamadan hemen önce kısa süreli viremi oluşur. Vireminin paterni, fekal virüs atılım paterniyle paralellik gösterir. Bu yakın ilişki, vireminin kaynağının da büyük olasılıkla karaciğer olduğunun işaretidir (2.20).

Histopatolojik olarak hepatositlerde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu, parankim hücre dejenerasyonu, Kuppfer hücrelerinde proliferasyon ve safra yollarında staz gözlenir (2.20).

Karaciğerdeki bulguların 8–12 haftada düzelmekle birlikte bu Aralık 6–18 hafta arasında değişmektedir. Ancak konak direncinin düşük olduğu olgularda, özellikle ileri yaşlarda hepatik nekroz ilerleyerek fulminan bir gidiş gösterir, tam karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Hepatit A infeksiyonu kronikleşmez (19.20).

Hepatit A' nın inkübasyon periyodu 15–50 gün arasında değişmekle beraber ortalama 28 gündür (1.3.19.21).

Tipik hepatit A, üç şekilde seyreder (1.3.19.20.21):

1-Belirtisiz Hepatit A: Tarama sırasında anti-HAV IgM pozitifliği ile tanı konulur.

2-Subklinik Hepatit A: Tarama sırasında anti-HAV IgM pozitifliği yanında, transaminaz değerleri yüksekliği de vardır.

3-Klinik Hepatit A: laboratuvar değerleri pozitifliği yanında, klinik belirtiler de mevcuttur. İkteri bulunanlar ikterik, ikteri bulunmayanlar ise anikterik Hepatit A olarak değerlendirilir.

Değişik klinik şekiller görülse de hastalık genellikle benignedir. Hastalığın ciddiyet derecesini etkileyen en önemli faktör; yaştır. Beş yaşın altındaki vakaların % 90'ı sessiz seyreder; fakat yaşla birlikte semptomlar artar (3.19.21).

Sarılığın başlangıcına kadar 1–7 gün süren prodromal dönemde, ateş (nadiren 40 dereceye çıkabilir), kırgınlık, hafif baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık vardır. Yağlı yiyecekler bulantı hissi yaratır ve sigaraya karşı isteksizlik oluşur. Hastalığın ilk spesifik bulgusu olan idrar renginde koyulaşmayı sıklıkla, soluk veya kül rengi dışkı, skleraların sarı renk alması, cilt ve mukoz membranların sararması takip eder (1).

Klinik iyileşme, tipik bir akut viral hepatit olgusunda yaşa göre değişmekle birlikte, belirtilerin ortaya çıkışından 1 hafta ila 8 hafta kadar sonra gelişir. Biyokimyasal düzelme 3–16 hafta, histolojik iyileşme ise 6–18 hafta sonra olur (1.3.19.21).

Hepatit A' nın komplikasyonları: Kolestaz, üst GIS kanaması, trombositopenik purpura, Guillain-Barre sendromu, kırmızı hücre hiperplazisi, otoimmün hemolitik anemi, transvers miyelit, optik nörit, akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, otoimmün hepatit, akut pankreatit, plevral efüzyon, rubelliform döküntüler (19.20.21).

## 2.3 HEPATİT D

Hepatit Delta virusu (HDV) ilk defa 1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları tarafından keşfedildi (22). HDV 36–43 nm çapında olup HBV' ye benzemektedir. Ancak HBV'nin 27 nm lik nükleokapsidine karşın HDV' nin 19 nm nükleokapsidi mevcuttur ve nükleokapsid RNA ile bir fosfoprotein olan delta antijeninden oluşur (23). HDV nin keşfi yeni olmasına rağmen 2.Dünya savaşı dönemlerinde saklanmış olan serum ve doku örneklerinde viryon gösterilmiştir. HDV infeksiyon etkeni HBV ile anlam kazanmaktadır. HBV' den tamamen farklı olan bu virus replikasyonu için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV, moleküler biyolojik araştırmalarla elde edilen bilgilerin ışığında sınıflandırmada bazıları yüksek bitkiler için patojen olan satelit virusların da içinde bulunduğu bir familyanın üyesidir (23).

HDV viryon partikülleri yaklaşık 36 nm çapında RNA genomu ve HDAG ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir. HDV sirküler negatif tek iplikçikli RNA genomu içerir. HDV 1700 bp içeren insan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip defektif bir RNA virusudur. Genomun % 70' i çift haldedir. Genomik RNA ve komplementer antijenom spontan kırılma ve spontan bağlanma reaksiyonlarının yürütülmesi için ribozom fonksiyonu görür (24).

İnfekte hücrede yaklaşık 300.000 viral genomik RNA ve bunun dışında iki farklı RNA içerir. Birincisi viral genomik RNA'nın komplementeri olup antijenom olarak adlandırılır ve hücrede 50.000 kopya bulunur. İkincisi ise delta antijeninin kodlayan 800 bp'lik polyadenile olmuş mRNA'dır ve hücrede 600 kopya bulunur. Delta antijeni HDV' nin yaptığı tek proteindir. Hem genomik hem de antijenomik formlar karaciğerde gösterilebilirken serumda sadece antijenomik form bulunabilir (23.24)

HDV' nin hayat siklusuna baktığımızda konağa giriş HBV'den derive olmuş viral zarf ile olur. Viral RNA konak hücre çekirdeğinde komplementer pozitif RNA kullanılarak replike olur. Replikasyonda hücrenin RNA Polimeraz-II enzimi rol alır. Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu enzim RNA kalıbını kullanarak işlemi yürütür. Bu işlemlerin viral RNA yapısına bağlı olabileceği ancak HDAG' ne bağlı olmadığı görülmektedir. Delta

antijeninin kısa formu (HDAg-S) genom replikasyonunun ilerlemesi için gerekli iken, büyük formu (HDAg-L) genom replikasyonunu inhibe eder. Ancak viryon partiküllerinin taşınmasında ve bir araya getirilmesinde ihtiyaç duyulur. Fakat yine de bu iki proteinin fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir (23.24).

Epidemiyolojisine baktığımızda HDV enfeksiyonu tüm dünyada görülmektedir. Ancak prevalans ılıman ve soğuk iklimli bölgelerde çok düşük, tropikal/subtropikal bölgelerde orta sıklıkta ve daha sık olmak üzere değişmektedir. HDV enfeksiyonunun toplumdaki yaygınlığının önemli bir belirteci kuşkusuz HBV enfeksiyonunun görülme sıklığıdır. Ancak unutulmamalıdır ki kimi toplumlarda HBV enfeksiyonunun yaygın olmasına karşın HDV enfeksiyonu ihmal edilebilir düzeydedir. HDV enfeksiyonunun değişik özelliklerini açıklamada HDV nin moleküler epidemiyolojisi önemli bir ilgi odağı oluşturmuştur. HDV RNA'nın PCR ile sekans analizi ile üç majör genotip tanımlanmıştır. Bu genotipler farklı coğrafik ve demografik dağılım göstermektedir. Farklı genotipler ile hastalığın ağırlığı ile ilişkiyi ortaya koyacak veriler elde edilmiştir. Genotip-1 yaygın genotip olup Avrupa ve kuzey Amerika'da dominanttır. Genotip 2 özellikle Japonya ve Taiwan'da yaygındır. Taiwan'da izole edilen suşların "Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)" analizi yeni bir genotip ya da genotip-2' nin yeni bir subtipini ortaya çıkarmıştır. Genotip-3 Güney Amerika'nın kuzey bölümünde görülen enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu bölgedeki epidemilerde izole edilen HBV' nin F genotip'idir (25).

Akdeniz havzasında İtalya'da HDV prevalansı kronik HBsAg taşıyıcılarında belirgin azalma göstermiştir. HDV' nin dolaşımı İtalya'da her yıl % 15,4 düşerek çarpıcı biçimde azalmıştır. Bu azalma gençler arasındaki Kronik HDV enfeksiyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu da yakın gelecekte HDV enfeksiyonunun tamamen kontrol altına alınabileceği umudunu vermektedir (26).

Dünyada HDV infeksiyonunun yaygınlığı HBV yaygınlığına bağlı olarak dört grupta toplanmıştır (Tablo-1).

**Tablo 1: Dünyada HDV İnfeksiyonu Yaygınlığı**

HDV endemisitesi	Aseptomatik HBV taşıyıcılarında	Kronik HBV infeksiyonlarında
Çok düşük	% 0-2	% 10
Düşük	% 3-9	% 10-25
Orta	% 10-19	% 30-60
Yüksek	% 20	% >60

Yüksek endemite bölgeleri olarak; İtalya'nın güney bölgesi, Afrika'da Kenya ve Nijerya, Güney Amerika'nın Amazon Havzası, Venezüella ve Kolombiya, Doğu Avrupa'da Romanya bildirilmiştir (2).

Ülkemiz HDV infeksiyonu yönünden asemptomatik taşıyıcılardaki seroprevalansı ile düşük endemite, Kronik HBV infeksiyonlu olgulardaki seroprevalansı ile orta endemite grubuna girmektedir (10).

Bulaşmada önde gelen yol parenteral yoldur. İlaç bağımlılarında, hemofiliyatlarda ve kan ürünleri kullananlarda HBV infeksiyonunun yaygın olması bu görüşü desteklemektedir. Son zamanlarda kan donörlerinin HBV yönünden taranması ve HBV aşısının kullanıma girmesi posttransfüzyon Hepatit D riskini de azaltmıştır ve D Hepatiti ilaç bağımlıları arasında azalmıştır. Cinsel ilişki, dövme, vücut deldirme diğer bulaş yollarıdır. HDV nin bir diğer bulaş yolu transplantasyondan sonra karaciğer greftinde görülen infeksiyondur. Bu yolla kazanılan infeksiyonda HDV' de erken replikasyon görülürken HBV replikasyonu minimal düzeydedir. Başlangıçta greft infeksiyonu klinik olarak sessiz olup biyokimyasal ve histolojik bulgu yoktur. Ancak HBV'ye ilişkin antijenik ve genetik göstergeler belirince HDV replikasyonu hızlanmaktadır (25). HDV' nin perinatal bulaşı nadirdir ve toplum genelinde büyük öneme sahip değildir. Vertikal geçiş sıklığının ise annenin HBeAg pozitifliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (24).

HDV infeksiyonu koinfeksiyon veya süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. HDV HBV ile birlikte koinfeksiyon veya HBsAg taşıyıcı kişilerde sonradan eklenerek süperinfeksiyona sebep olur. Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonun klinik formları birbirinden farklı değildir.

Fakat uzun dönem etkileri açısından farklılık arz ederler. İnfeksiyonun inkübasyon süresi 2–7 hafta arasında değişir. Akut HDV infeksiyonu diğer hepatit viruslarının yaptığı tabloya benzer. Halsizlik, bitkinlik, sarılık başlıca yakınmalardır. Sıklıkla bifazik seyir görülebilir ve transaminazlar 2–5 hafta ara ile iki defa yükselme gösterir. Genel olarak birinci yükselme HBV, ikinci yükselme HDV infeksiyonuna bağlanmaktadır (27).

Hastalıkta akut infeksiyon tablosu 2–10 hafta içerisinde spontan kaybolur. Koinfeksiyonda fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV infeksiyonuna göre daha fazladır. Fulminan hepatit olgularının % 3–25' inden HDV sorumludur (24).

Koinfeksiyon sırasında HDV, HBV' nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumda HBsAg kaybolabilir. Akut HBV-HDV koinfeksiyonunda HBsAg nin kaybolması halinde tanı anti HBcAg IGM pozitifliği ile konur. Koinfeksiyonda kronikleşme % 2–7' dir (27).

Süperinfeksiyon asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında veya kronik hepatitlerde akut delta infeksiyonu görülmesidir. Kronik aktif hepatit ve sirozu olan hastalarda asemptomatik taşıyıcılara göre Süperinfeksiyon riski daha fazladır. Süperinfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısadır (27). Süperinfeksiyonda HDVAg ve HDV RNA' sı serumda saptanabilir. Anti Delta antikor pozitifdir.

HDV infeksiyonunun etkili bir tedavisi olmadığından korunmaya önem verilmelidir. HBV aşısı kullanılarak HBV infeksiyonunu önleme ile HDV infeksiyonundan da korunulabilir. Bir çok ülkede Hepatit B' ye karşı geniş çaplı aşılama kampanyaları devam etmektedir. Bunun sonucu olarak HBV ve HDV infeksiyonu sıklığında azalma beklenmektedir. Deneysel çalışmalarda HDV aşılarının koruyucu etkinliği gösterilememiştir. HDV'den korunma da temel prensip Hepatit B infeksiyonu geçirmemiş veya bağışık olmayanların aşılanması, kronik hepatit B hastalarının ise cinsel temasla geçiş ve kontamine iğne kullanımı gibi riskli davranışlar konusunda eğitilmeleridir. Bu hastaların cinsel partnerleri taranmalı gerekli aşılamalar yapılmalıdır (27).

## 2.4 HEPATİT-E

Hepatit-E virusu (HEV), sıklıkla fekal-oral yolla bulaşan bir akut viral hepatit etkenidir. Hepatit-E infeksiyonu birçok tropikal ve subtropikal ülkede çeşitli büyüklüklerde epidemiler şeklinde veya sporadik olarak görülür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen akut viral hepatitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (28).

Hepatit-E virusu (HEV) ilk defa 1983 yılında ne A ne de B virusu kaynaklı olmadığı bilinen hepatitli olguların dışkı örneği filtratlarının maymunlara deneysel olarak damar içi yolla verilmesi ile oluşturulan infeksiyon modelinde tanımlanmıştır.

HEV, küçük küre şeklinde ve zarfsız bir virusdur (29). Dışkı örnekleri, karaciğer biyopsileri, hayvan çalışmaları gibi değişik kaynaklardan elde edilen virus partiküllerinin büyüklüğü 27–34 nm' dir (29.30).

Viryon ikozahedral simetrik bir yapıya sahip olup, virus yüzeyinde elektron mikroskobu ile dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar gözlenmektedir. HEV, bu yönüyle yine bir calisivirus olan norwalk virusu ile yakın benzerlik gösterir. Fakat moleküler klonlama çalışmaları sonucunda HEV' nun genom organizasyonunun norwalk virusundan daha farklı olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber HEV' nun yapısal olmayan proteinlerinden en az birisinin, calisiviruslardan daha çok alpha virüslere benzediği ve yine replikasyon stratejilerinin de alphavirus'larla benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. HEV, morfolojik ve biyofiziksel özellikleri ile Calisiviridae içerisinde heparnavirus cins grubunun tek üyesi olarak belirlenmiştir. HEV' in epidemiyolojik açıdan önemli olabilecek bir özelliği dondurma, eritme, diyaliz, tuz solüsyonları, sedimentasyon gibi rutin laboratuvar uygulamalarıyla bütünlüğü kolayca bozulabilirken, oldukça elverişsiz faktörlerin bulunduğu (güneş ışığı, yüksek sıcaklık, düşük osmotik basınç gibi) ortamlarda stabil kalmasıdır (31).

HEV, tek bir serotip halindedir. Konvansiyonel serolojik testlerle HEV partikülleri ve HEV spesifik rekombinan antijenleri virus ya da serumların coğrafi orijininden bağımsız olarak konvelasan reaksiyon vermektedir. Bir yerde izole edilen HEV' le infekte maymunlar başka yerdeki HEV izolatlarına karşı da direnç kazanmaktadır (32).

Hepatit E sosyoekonomik ve hijyen koşulları kötü olan birçok tropikal ve subtropikal ülkede görülmektedir. Hepatit E' nin endemik olduğu bölgeler Hindistan, Pakistan, Nepal, Myanmar (Burma), Çin, Doğu Afrika, Somali, Sudan ve Merkez Asya'dır. Başka birçok bölgede de küçük salgınlar gözlenmiştir (32.33).

HEV infeksiyonu, genellikle insan yoğunluğunun fazla olduğu bölgelerde oluşmaktadır. Bu nedenle ova ve vadiler dağlık bölgelerden daha fazla etkilenmektedir (32). Salgınlar tek kaynaktan infeksiyonun yayıldığı birkaç vakadan, daha uzun zaman periyodunda ortaya çıkan genellikle kontamine su kaynaklı birkaç bin vakaya kadar değişebilir (31).

**Tablo-2: Türkiye'de Anti HEV Seropozitifliği (31).**

Yöre	Araştırmacı	Örnek (Sayı)	Anti HEV(+) %
Trabzon	Aydın ve ark.	100	3.0
İstanbul	Badur ve ark.	1580	5.3
İstanbul	Thomas ve ark.	1350	5.9
Ankara	Çetinkaya ve ark.	13351	7.6
Adana	Erdurak ve ark.	100	7.0
İzmir	Özacar ve ark.	112	3.5
Bursa.	Mıstık ve ark.	66	9.0
Antalya	Gültekin ve ark.	167	11.1
Malatya	Sönmez ve ark.	150	9.3
Erzurum	Taşyaran ve ark.	180	6.1
Diyarbakır	Ayaz ve ark.	382	12.8
Van	Yavuz ve ark.	91	4.3

HEV infeksiyonunun çoğunlukla fekal-oral bulaştığı kabul edilmektedir. Bu geçiş yolu, HEV infeksiyonlu hastaların dışkı filtratları gönüllü kişilere ağız yolu ile verilerek kanıtlanmıştır. HEV infeksiyonunun hemen bütün salgınları kontamine su kullanımı ile ortaya çıkmıştır (32).

Yiyecek kaynaklı salgınlar daha az görülmekte ve daha az sayıda insanı etkilemektedir. Büyük epidemiler sırasında veya sonrasında insandan insana bulaşma olabilmektedir. Fakat bu geçiş yolu diğer enterik geçişli viral infeksiyonlara göre daha düşük orandadır (31). HEV'

in kan yoluyla geçişinin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Bazı yayınlar HEV-RNA'nın 6–16 hafta kadar kanda saptanabildiğini göstermektedir (34). HEV' in seksüel yolla geçişi konusunda veri azdır. Homoseksüel erkekler arasında AntiHEV antikoru % 20,4 vakada pozitif bulunmuştur. Bu da homoseksüel erkeklerde infeksiyonun bulaşıcılığının kolaylaşabileceğini düşündürmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda ise Anti-HEV antikoru varlığı açısından genel popülasyondan farklılık saptanmamıştır (29).

Hepatit E ile infekte olmuş gebelerde fulminan hepatit sık gelişir ve mortalite hızı yüksektir. Hepatit E' li gebe kadınlarda intrauterin infeksiyon gelişebilmekte ve perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Abortus sıklığı, ölü doğum ve neonatal ölüm oranı HEV ile infekte gebe kadınlar arasında yüksek bulunmuştur (31).

Hepatit E' nin diğer akut hepatitlerde olduğu gibi spesifik bir tedavisi yoktur. Enzimlerin yüksek olduğu dönemde aktivite kısıtlanabilir. Gebe hastalar, mortalite riski bakımından yakından takip edilmelidir (31).

## **2.5 HEPATİT G VİRUS**

1967 yılında akut hepatit geçiren G.B adlı bir cerrahın serumu, Denhardt ve arkadaşları tarafından marmosetlere inoküle edilmiş ve hayvanlarda sarılık geliştiği gözlenmiş ancak bunun nedeninin hayvan kaynaklı bir virusun reaktivasyonu mu yoksa insan kaynaklı bir virus mu olduğu tam anlaşılamamıştır (35).

1995 yılında Simons ve arkadaşları bu serum üzerinde bir takım araştırmalar yapmışlar ve Hepatit GB virusunu tanımlamışlardır. Bu çalışmalar sırasında viruslar küçük primatlara inoküle edilmiş ve hepatit gelişmiştir. Seri pasajlar sonunda 2 genomik RNA partikülü klonlanmıştır (GBV-A, GBV-B). Aynı dönemde Afrika' da yapılan bir diğer çalışmada GBV-

A, GBV-B, HCV-1 nükleotid dizileri ile sırasıyla % 59, % 53, % 48 oranında benzerlik gösteren başka bir virus bulunmuş ve virusa GBV-C adı verilmiştir. Günümüzde GBV-A ve GBV-B' nin tamarin virusları oldukları, GBV-C' nin ise insan virusu olduğu sanılmaktadır. Günümüzde bu virus için Hepatit G virus (HGV) tanımlanması tercih edilmektedir. Flaviviridae ailesinden, yaklaşık 9400 nükleotidli, tek sarmallı pozitif RNA virusudur. HGV/GBV-C' nin genomik organizasyonu HCV' ye benzer. Büyük bir poliproteini kodlayan bir açık okuma çerçevesi ile 5'- ve 3'- uçlarında yer alan kodlanmayan bölgeler (5'NCR ve 3NCR) bulunur. Genomda yüksek düzeyde korunan üç motif bulunur; helikaz, iki proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz motifleri. HCV' den farklı olarak tam bir çekirdek proteinini kodlayan dizi bulunmamıştır (35.36).

Ancak Xiang ve arkadaşları plazma dansite analizlerinde HCV' ye benzer şekilde çok düşük dansiteli viryon partikülleri ve 1.18 g/ml' lik nükleokapsid bulunduğunu bildirmişlerdir (37).

Virusun parenteral yolla bulaştığı bilinmektedir. GBV-C/HGV, infeksiyonu hafif seyretmekte ve spontan iyileşmektedir. Kronik hepatit veya karaciğer hasarına yol açtığına dair veriler yetersizdir. Kronik hepatit C tedavisinde uygulanan interferon tedavisinin GBV-C/HGV replikasyonunu baskıladığı ancak tedavinin kesilmesinden sonra reaktif olabileceği gösterilmiştir. Ancak klinik ve biyokimyasal iyileşme GBV-C/HGV viremi ile değil HCV viremi ile ilişkilidir. Bu nedenle salt GBV-C/HGV tedavisi düşünmek yersizdir. Aynı şekilde donörlerin taranması da önerilmemektedir. Ancak kan yoluyla bulaşan ve prevelansı HCV' den daha yüksek olan bu virusun transfüzyon dışı durumlarda saptanması, bu yolla bulaşan etkenlere karşı önlemlerde eksik olduğunun göstergesidir. Bu durumda kaynağın araştırılması ve genel önlemlerin gözden geçirilmesi önemlidir (36).

## 2.6 TT VİRUS

1997 yılında Japonya' da etiyolojisi bilinmeyen bir akut posttransfüzyonel hepatit olgusunun serumunda saptanmış ve hastanın isminin baş harfleri olan (TT) kullanılarak adlandırılmıştır. Circoviridae ailesinden tek sarmallı bir DNA virusudur. Bilinen en az 29 genotipi vardır ve bir hastanın serumunda birden fazla TTV genotipi bulunabilir. Tanı için serum örneğinde TTV-DNA aranması gerekmektedir. TTV' nin sağlıklı bireylerde ve kan donörlerinde yüksek oranda saptanması, bulaş yolunun parenteral yolla sınırlı kalmadığını göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, virusun, fekal-oral yoldan ya da tükürükle, hatta cinsel yolla bulaştığını göstermektedir. Virus kanda çoğalır, karaciğerden safra içine, sekresyonlarla feçese yayılır. TTV enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülür. Virusun sağlıklı bireylerde yüksek oranda saptanması asemptomatik virus taşıyıcılığı olduğunu gösterir. Yapılan araştırmalarda sağlıklı kan donörlerinde TTV DNA pozitifliği Fransa' da % 2, A.B.D' de % 13, Gambiya'da % 83, Japonya' da % 17–93 olarak saptanmıştır. Ülkemizde kan donörlerinde yapılan çalışmalarda TTV- DNA pozitiflikleri ise İzmir'de % 51,6, İstanbul' da % 4,5 ve % 31, Bursa' da % 9,6, Ankara' da % 0,5 oranlarında bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye' de hemodiyaliz hastalarında % 7,5, fulminan hepatit olgularında % 80, kronik B hepatitinde % 13,6, kronik C hepatitinde % 7,2, kriptojenik kronik aktif hepatitte %38, kriptojenik karaciğer sirozunda %20,5, talasemililerde % 79,6 ve HIV (+) olgularda %50 gibi farklı oranlarda TTV DNA pozitiflikleri saptanmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuç, etiyolojisi belirsiz karaciğer hastalıkları olan hastalarla, etiyolojisi belirli karaciğer hastalığı olanlardaki TTV DNA seroprevalansı arasında fark olmadığıdır (36.38).

## 2.7 SEN-V

HIV ile infekte bir damar içi uyuşturucu madde kullanan hastanın plazmasından elde edilmiştir ve virusa hastanın isminin baş harfleri (SEN) verilmiştir. Circoviridae ailesinde sınıflandırılan tek zincirli, yaklaşık 3600–3900 nükleotid uzunluğunda dairesel DNA'sı olan en az üç ORF bulunan küçük zarfsız bir virus olarak tanımlanmıştır. Bu virusla infekte olan

kişilerin çoğunda hepatit gelişmemektedir. Hepatit B ve C ile koinfeksiyonları sık olduğundan bulaş yollarının benzer oldukları düşünülebilir. Parenteral geçişinin olduğu bilinmektedir. Anneden bebeğe geçiş gösterilmiştir. Kan donörlerinde yapılan çalışmalarda ABD' de % 2, Japonya' da % 10 SEN-V pozitifliği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında % 68, talasemi hastalarında % 90, parenteral ilaç kullananlarda % 54 pozitiflik saptanmıştır. Virusun hepatit B ya da C ile olan koinfeksiyonlarında karaciğer hasarını arttırdığına dair bir bulguya rastlanmamıştır (36.39.40).

## **2.8. HEPATİT C VİRÜSÜ**

Hepatit C Virus (HCV) küresel, kılıflı (zarflı) ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir RNA virüsüdür. Klonlanan HCV genomlarının nükleotid ve aminoasit sekanslarının incelenmesi, bu virüsün yeni bir etken olduğunun belirlenmesinin yanı sıra onun hem hayvan pestivirüslerine (bovine diarrhoea virüs, Hog cholera virus) hem de insan flaviviruslarına ve yenilerde bulunan hepatit G virusu (HGV)' na akraba olabileceğini göstermiştir. Günümüzde HCV Flavivirus ailesi içerisinde Hepacivirus adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (41.42).

HCV genomu tek bir geniş açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) içeren kabaca 9600 nükleotidlik tek, pozitif sarmallı bir RNA' dan ibarettir. Bu genom hem RNA yapısal elemanlarını hem de HCV proteinlerini kodlayan bilgiyi içerir. Duyarlı bir hücreye girdikten sonra genomu oluşturan RNA partikülden salınır, ribozomlara bağlanır ve translasyona uğrar (43).

HCV' nin pozitif duyarlı bir RNA virusu olarak değerlendirilmesinin nedeni viryonun tümüyle bir haberci (Messenger) RNA (mRNA) olarak işlev görmek üzere donanmış tek sarmallı bir RNA içermesidir. Memeli mRNA' larına benzemeksizin, virusun genomu ne 5' cap-yapısına ne de 3' ucunda bir poly (A) sekansına sahiptir. Buna karşılık genom 5' ve 3'

uçlarında translasyona uğramayan bölgelere (NTR nontranslated region) sahiptir ki bunlar stabil sekonder ve tersiyer yapıları şekillendirirler. 5'NTR, ORF' nin başlama kodonunun hemen proksimalinde ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir internal ribosome entry site (IRES)'e sahiptir ve böylelikle de bir cap yapısına sahip olmadığı halde ORF' nin translasyonu başarılıdır (43) .

HCV RNA'sının replikasyonuna ilişkin aşamalar henüz ayrıntılı olarak tanımlanmamış; kimi hayvan modelleri ya da hücre kültürleri/dizilerinde çalışmalardan elde edilen verilere öneri modeller geliştirilmiştir (44).

RNA replikasyon sürecinde NSB RNA'ya bağımlı RNA polimeraz anahtar bir rol oynar. Pürifiye rekombinan enzimin, viral ya da hücrel kofaktörlerin yokluğunda sentetik tam uzunlukta bir genomu kopya etme yeteneğinde olduğu gösterilmiştir (44).

Virusun yaşam döngüsünde ilk adım viryonun konak hücre zarına tutunmasıdır. HCV reseptörünün doğası ve virusun konak hücreye girişiyle ilgili olarak çok az şey bilinmektedir. HCV nin reseptörü olarak LDL reseptörü ya da CD81 reseptörünü kullandığı ileri sürülmüştür (44).

Virusun tutunması ve penetrasyonundan sonra virus RNA'sı nükleokapsidden sitoplâzmaya salınır. 5' NTR deki IRES tarafından yönlendirilen virus genomu translasyona uğrar ve poliprotein bireysel proteinlere parçalanır. HCV proteinlerinin hücre içerisinde belli bir düzeye gelmesi bir bölüm HCV RNA'sının translasyon işleminden replikasyon sürecine kaymasına neden olur. Pozitif sarmallı RNA genomu, negatif sarmallı RNA araçlarına kopya edilir ki bunlar da çok miktarda pozitif sarmallı progenin sentezinde bir kalıp görevi üstlenirler. Bu pozitif sarmallar ya infeksiyöz partiküller halinde paketlenir ve dolaşıma salınırlar veya daha çok miktarda HCV proteini üretimi için haberci RNA olarak hizmet ederler ya da RNA replikasyonunun sonraki döngülerini başlatırlar. E proteinleri golgi cisimciğinden daha öteye transport edilmediklerinden virusun nükleokapsidleri hücre içi membran kompartmanlarının lümenlerinin içerisine tomurcuklanma yoluyla kılıflarını kazanırlar (45).

Duyarlı testlerin geliştirilmesinden sonra yapılan anti-HCV seroprevalans çalışmaları HCV enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olarak görülebildiğini ancak dağılımın benzeşir olmadığını göstermektedir (46).

İnfeksiyon prevalansı genel olarak % 3 dolaylarında gözüküyorken bu oran İngiltere ve İskandinavya'da % 0,01–0,1, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, orta ve Güney Amerika'n birçok bölgesi ve Afrika'da kimi bölgelerde % 0,02–0,5 ve Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz, Asya'da % 1–5 düzeylerindedir. Şimdiye dek en yüksek oranlar % 17–26 olarak Mısır'dan bildirilmiştir. Günümüzde dünyada yaklaşık 300 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (46).

Seroprevalans çalışmaları genellikle sağlıklı kan donörlerinde yapılmakta olup risk gruplarındaki prevalans hızlarını göstermemektedir. Ülkemizde sağlıklı kişiler ya da kan donörlerinde yapılan seroprevalans çalışmaları anti-HCV pozitifliğinin % 0,3–1,7 arasında değiştiğini göstermektedir (10).

### **Akut Hepatit C**

Hepatit C nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni Akut Hepatit C (AHC) olgularının çoğunun anikterik seyretmesidir. Global olarak AHC' nin ikterik olanları % 25' in altındadır. Bu olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılamamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle, ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu dönemde tanı HCV-RNA'nın tespit edilmesi ile mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir yöntemdir. AHC nin inkübasyon periyodu 6–8 haftadır. Kan ve kan ürünleri ile bulaşan Hepatit C' nin inkübasyon periyodu daha kısadır; 2–4 hafta. AHC' de serum ALT düzeyi genellikle 600 U/L yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha uzun sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama % 25 inde iyileşme olup olay kronikleşmezken % 25 inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastaların serum Alanin aminotransfera (ALT) düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine

inmemektedir (Fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir. Kronik Hepatit C (KHC) tanısı konulan hastaların çoğunda akut hepatit hikâyesi yoktur (47).

## **Kronik Hepatit C**

Eğer olay dekompanze siroz veya Hepatosellüler karsinoma (HSK) aşamasına gelmemişse, kronik hepatit C (KHC) tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında bu tanı ya kan bağıışı esnasında ya da check-up amacıyla yapılan bir tetkikte veya herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konmaktadır. Dolayısıyla Kronik Hepatit C tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur. Kan bağıışı esnasında yapılan tetkiklerde saptanan anti-HCV pozitifliklerinin yarısından fazlasında serum ALT düzeyleri normal sınırlardadır. Ve normal olanların da yarısından fazlasında da serumda HCV-RNA yoktur (47).

Sonuçta bu şekilde anti-HCV pozitif bulunanların bir kısmında aktif infeksiyon yoktur. HCV-RNA pozitif bulunan, yani aktif infeksiyonu olanların ise hemen hepsinde serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olsa bile karaciğerde histolojik değişiklikler mevcuttur (47).

Hatta az sayıda da olsa siroz bulunabilmektedir. Serum ALT düzeyi geçici de olsa yüksek olan bir şahsın tetkikleri arasında anti-HCV mutlaka yer almalıdır. Bu yüksekliği izah edebilecek herhangi bir neden örneğin alkol alımı, Hepatit –B taşıyıcılığı; gereksinimi ortadan kaldırmaz. KHC tespit edilen hastalarda Hepatit B ve A markerleri bakılmalı eğer negatiflik söz konusu ise aşılama yapılmalıdır. KHC tanısı konulan kişi kadın ise ve serum gama-globülin düzeyi bariz yüksekse otoimmünite markerlerinin (ANA, anti-SMA, antiLKM) istenmesi gerekir. Böyle hastaların bir kısmında otoimmün hepatit olabilir ve KHC tanısıyla interferon tedavisi başlanmasıyla iyileşme bir yana alevlenme olabilmektedir. Siroz aşamasına gelmemiş bir KHC' li hasta, yukarıda da belirtildiği gibi genellikle asemptomatik olmakla birlikte, halsizlik çabuk yorulma kuşkulu ağrılar ve dispepsi gibi yakınmalar da olabilir. Eğer

Hepatit C ile ilişkili olduğu düşünölen ekstrahepatik hastalıkları (kriyoglobulinemi, liken planus.) varsa bunlara ait yakınmalar da bulunacaktır. Histolojik olarak siroz saptanmış olmasına rağmen dekompanzasyon gelişmemiş hastaların önemli bir kısmında ise yukarıdaki yakınmalar bulunabilmektedir. Dekompanze siroz aşamasında ise yakınmalar herhangi bir dekompanze sirozdan farklı değildir (47).

İlginç olarak bu hastalarda dekompanze dönemde dahi anoreksi yoktur. Anoreksinin varlığı Hepatosellöler karsinomayı düşöndürmelidir. Ölkemizde KHC tanısı konulan hastaların %30'unda kan veya kan ürünü transfüzyonu hikâyesi mevcuttur (48).

Hepatit C den kuşulanılan kişilere her hastaya olduğu gibi ciddi bir fizik muayene yapılaması ihmal edilmemelidir. Bu muayene de kronik karaciğer hastalığınıun periferik bulguları (palmar eritem, spider angioma, jinekomasti, ekimozlar, kas atrofisi..) yanında hepatomegali, splenomegali, kolateraller, ascites gibi abdominal bulgular da dikkatle araştırılmalıdır. KHC de en sık rastalınılan buldu hepatomegalidir. KHC de görüntöleme yöntemleri genellikle tamamen normal bulunmaktadır. Siroz geliştiğinde ultrason ve bilgisayarlı tomografide karaciğer ströktüründe değişiklikler portal hipertansiyon geliştiğinde ise splenomegali, ascites gibi bulgular saptanabilir. Hafif bir splenomegaliye portal hipertansiyom gelişmeden de rastlanabilir. (KHC lihastalarda siroz gelişmeden raastalan trombositopeni bu şekilde açıklanabilir.) Bu görüntöle yöntemleri KHC ye bağlı siroz zemininde hepatosellöle mkarsinoma gelişimin saptamada faydalıdır. Sonuçta KHC nin tanısında ve izleminde laboratuvar tetkikleri ve histolojik inceleme ön plandadır (47).

Anti HCV pozitif bulunanların en az bir kez daha test edilmesi yine pozitif bulunanlarda serum ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz, gamaglutamil transpeptidaz, protombin zamanı tayini ve tam kan sayımı gerekmektedir. Bunlar normal bulunduğunda serum ALT düzeyinin üç kez tekrar edilmesi gerekir. Yine normal değerler tespit edilirse ve fizik muayenede özellik yoksa bu hastalardan HCV-RNA tetkiki gereksizdir. Eğer serum ALT yüksekse HCV-RNA tetkik edilmeli ve bu da pozitif bulunursa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi planlanmalıdır.

HCV-RNA negatif ise ALT yüksekliği Hepatit C dışı bir nedene bağlı olabilir. HCV-RNA tayininde PCR tekniği kullanılmaktadır ve bu teknik güvenilirliği ispatlanmış bir laboratuarda yapılmalıdır. Serum HCV-RNA düzeyi ve genotip tayini ise genellikle araştırma protokolleri çerçevesinde yapılmaktadır (47).

Kronik Hepatit C seyri üzerinde yoğun tartışmalar olmaktadır. İnfeksiyonun doğal seyrini tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20–50 yıllık takip gerekir. Ancak kısmen prospektif ve büyük oranda retrospektif araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV infeksiyonunun % 80 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da % 80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık % 20 sinde siroz gelişir ve sirotik evredeki Hepatit C' li hastalarda HCC insidansı % 3 civarındadır. Global olarak tüm KHC' lerin % 2 inde siroz gelişmektedir. Bu gelişme infeksiyöz etkenin alınmasından yaklaşık 20 yıl sonra olmaktadır. Siroz gelişenlerde dekompanzasyon ve terminal karaciğer yetersizlik riski yanında her yıl için % 1–5 HCC gelişme riski söz konusudur (47).

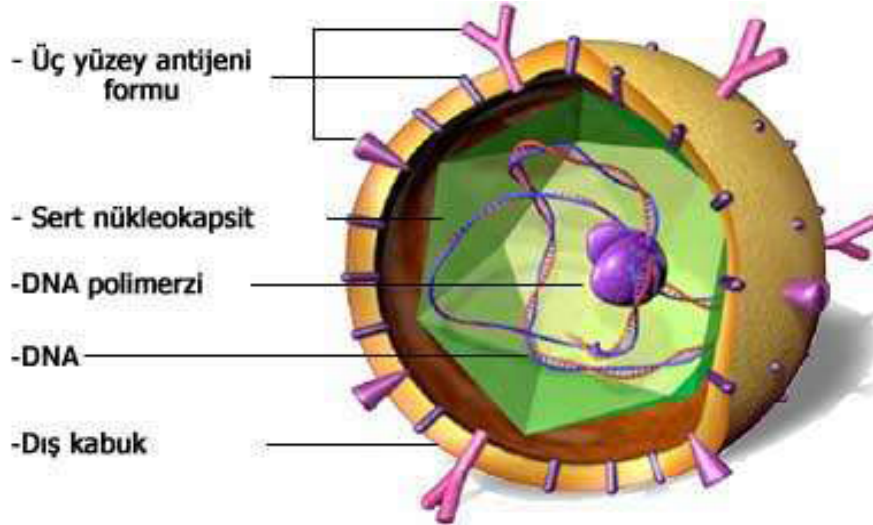
Bazı zellikler hastalığın doğal seyrini olumsuz etkilemekte ve siroza gidişi hızlandırmaktadır. Özellikle alkol kullanımı, erkek cinsiyet, ileri yaş (>40 yaş), ikili çl (HCV+HBV, HCV+HIV.) infeksiyonlar, kronik C hepatiti tanısı konulduğunda ciddi Histopatolojik bulguların olması olumsuz prognostik faktörlerdir ve siroz gidişi ihtimali yüksek ve hızlıdır (49).

Kadınlarda ve ocuklarda HCV infeksiyonu daha selim seyirlidir. Hem akut infeksiyondan iyileşme oranları daha yüksek (% 30–45) hem de siroza ilerleme riski (<% 10) daha düşüktür (47).

## 2.9. HEPATİT B

### 2.9.1. SEROLOJİ VE VİROLOJİ

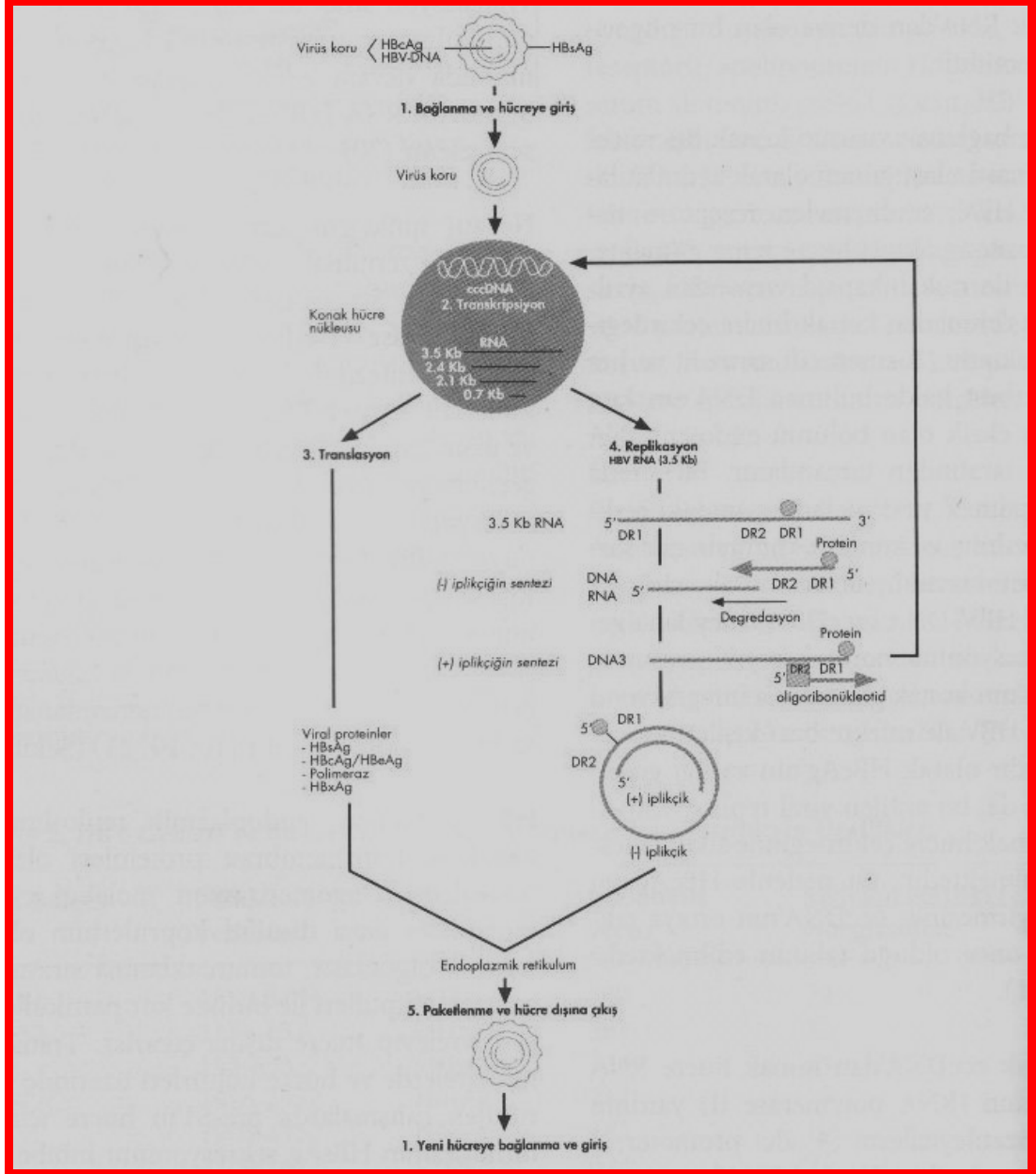
Hepadnaviridea ailesinin orthohepadnavirus genusunda yer alan Hepatit B virusu (HBV) epatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır (50). Elektron mikroskopunda HBV ile ilişkili 3 farklı partikül tespit edilmektedir. Bunlar; 42–47 nm çapında infektif özellikte, küresel hepatit B viryonu ( 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 (10).



Şekil-3: Hepatit B Viryonu Ve Yüzey Antijen Komponentleri (51).

HBV genomu 1974’de Williams S. Robinson tarafından izole edilmiştir (52). HBV genomu kısmen çift sarmallı sirküler DNA yapısındadır. Negatif polariteli ipçik tam bir halka oluşturur. Pozitif polariteli ipçik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunur. Negatif ve pozitif ipçiklerin 5’ ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutar. Her iki ipçik üzerinde

“direct repeats 1” (DR1) ve “direct repeats 2” (DR2) olarak tanımlanan 10–12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif ipçiğin 5’ ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçiğin 5’ ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılır (50).



**Şekil-4: Konak içerisinde HBV replikasyonunun aşamaları.**

HBV'nin 6 genotip, 12 subtipi vardır. Subtipler, HBsAg'nin yapısındaki küçük değişikliklere göre ayrılır. "a" determinantı tüm subtiplerde bulunur ve bağışıklığı sağlar, d/y ile w/r alt determinantları ise 12 serolojik alt tipi oluşturur (ayw, ayr, adw,...) (53).

Mutant viruslar: HBV ile infekte kişilerde infeksiyon yaşı büyüdükçe viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır. Deneysel olarak HBV' nin mutasyon hızı her infeksiyon yılında 10000 bp için bir nükleotid olarak hesaplanmıştır. Bu mutasyon hızı diğer DNA viruslarından 10–100 kez daha fazla olup HBV' nin RNA aracısı kullanarak revers transkripsiyonla replike olmasına bağlıdır (53).

HBV uzun yıllar kronik olarak kaldığından mutant kökenler zaman içerisinde birikmekte ve popülasyona hakim olmaktadır. Bunun yanında antiviral tedavi verilmesi gibi durumlarda "wild type" virusa göre replikasyon üstünlüğü olan mutant virusların seleksiyonu daha hızlı olmaktadır. Mutasyonlar; Precore/core geni mutasyonları, S geni mutasyonları, P geni mutasyonları, X geni mutasyonları olmak üzere dört grupta toplanabilir (53).

Virusun stabilitesi: 30–32 derecede saklandığında en az altı ay, -20 derecede ise 15 yıl infektivitesini korur. Çok yoğun olmayan virus; eter ve asit etkisinde altı saatte, 98 derecede bir dakikada veya 60 derecede 10 saatte infektivitesini yitirmektedir. Fakat HBsAg % 2,5 sodyum hiipoklorit varlığında üç dakikada antijenitesini yitirir. Serum içerisindeki virusun infektivitesi doğrudan kaynatmakla iki dakikada 121 derecede ve 0,5 atm basınç altında 20 dakikada, 160 derecede kuru sıcak hava ile bir saatte kaybolmaktadır. 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, % 0,1–2 gluteralehid, % 70 izopropil alkol, % 80 etil alkolde iki dakikada inaktive olur (54).

## **HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI**

### **HBsAg**

HBsAg HBV' nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir (51). 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, Amerika'da ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif infeksiyonun 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 infeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1–6 hafta en geç 20 hafta devam eder (9-11).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. 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 AntiHBs oluşmamaktadır. Kandaki AntiHBs titresi infeksiyondan sonraki 6–12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder. AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B' li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler. Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına AntiHBs pozitifliği saptanır (9-11).

### **HBcAg**

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt viryonun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir. İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (9-11).

## **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 antikorları tanıya yardımcıdır (55). Kronik infeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV infeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (9-11).

## **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. HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır. HBeAg' nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (9.11).

## **AntiHBe**

HBeAg' ye karşı oluşmuş antikordur. Akut infeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir. HBV infeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren viryonlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. İnkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar. PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metodudur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (9.11).

## 2.9.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada 350 milyondan fazla bireyin kronik hepatit B sorunu ile yaşadığını; her yıl yaklaşık bir milyon kişinin siroz ve hepatoselüler karsinoma olguları da dahil olmak üzere, hepatit B virusuna (HBV) bağlı çeşitli karaciğer hastalıkları nedeniyle kaybedildiklerini; dünya nüfusunun üçte birinin bu virus ile infekte olduğunu biliyoruz. Ancak bu denli yaygın olarak bulunan HBV infeksiyonlarının yerküredeki coğrafi dağılımları ve bulaş özellikleri bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir (10.56).

Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV' ye bağlı akut hepatitlerin ortalama % 5 kadarının kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün de siroza dönüştüğü; sirozlu vakalarda 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 gereği tartışmasızdır (56).

HBV taşıyıcılarının pek çoğu asemptomatiktir ve çoğu da hastalıklarının farkında olmaksızın hayatlarına devam etmektedirler. Taşıyıcılık HBsAg'nin 6 ayda uzun süre dolaşımda 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, infeksiyon yaşının küçük olması ve doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozukluğu bulunması önemli risk faktörleridir (56).

HBsAg taşıyıcılık oranı dünyada değişik popülasyonlarda % 0,1- 20 arasında değişmektedir. HBsAg taşıyıcılık insidansı bir toplumda infeksiyonun alınma yaşı ile ilişkilidir. Düşük endemik bölgelerde hastalık insidansı çoğunlukla adolesan çağındakilerde görülür (56).

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV' nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400–500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (56). Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut infeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar (56).

HBV; temel olarak parenteral yolla, infekte kan ve vücut sıvıları ile perkütan ve mukozal temas, infekte kişi ile cinsel temas, perinatal yolla ve horizontal olarak bulaşmaktadır (56).

HBV' nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak infekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (56).

1-Parenteral Yol: HBV infeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. İnfekte kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucu madde kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan delici-kesici aletler aracılığı ile bulaşma, 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 parenteral 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<sup>8</sup>-10<sup>10</sup> viryon, AntiHBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml' de 10<sup>1</sup>-10<sup>7</sup> viryon 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<sup>3</sup> 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 (56).

2-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 hikâyesi varlığında 23 kat, partner sayısı artışına paralel olarak ise 311 kat artmaktadır (56).

3-Perinatal Bulaşma; Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10–40, kronikleşme %40-70'dir. Taşıyıcı annelerde HBeAg pozitif ise çocuklarının infekte olma sıklığı % 70–90, kronikleşme % 90' dır. Enfeksiyonun kronikleşme riski çocuğun yaşı büyüdükçe azalmaktadır. 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 infekte 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, infekte 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 (56).

4-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' nin hepatositler yanı sıra perifer

kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Tükürük gibi vücut sıvılarının hasarlı deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. HBV' nin zekâ özürü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapishane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV' nin bulaşma oranını arttırmaktadır (56).

Türkiye'de HBV' nin 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 (56).

### **Risk Grupları:**

Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar; 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 ise damar içi uyuşturucu madde 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 (86). Sağlık personeline 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 (57). 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 (56).

### **Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevelansı**

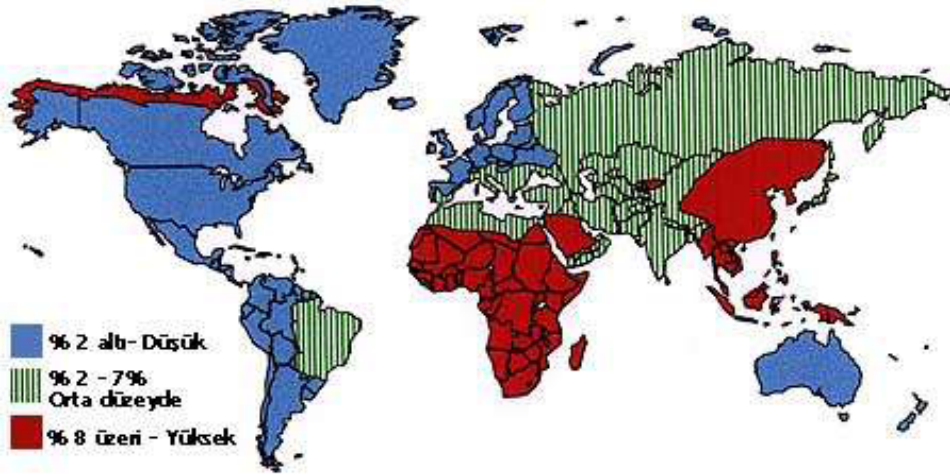
Tüm dünyada akut ve kronik HBV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı problemi olmasının yanında, tedavi giderleri ve büyük iş kayıplarına sebep olması nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5 inde kronik HBV enfeksiyonu vardır (yaklaşık 300 milyon kişi). Her yıl yaklaşık 500 bin–1 milyon kişi HBV ile ilişkili nedenlerle hayatlarını kaybetmektedir. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli Dünya'nın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Buna göre Dünya Ülkeleri 3 gruba ayrılmaktadır. HBV İnfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre % 0,1–20 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve AntiHBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır (56.58).

1-Yüksek Endemisite Ülkeleri; Toplumda HBsAg pozitifliği % 8' in üzerindedir. Dünya nüfusunun %45'i bu ülkelerde yaşamaktadır. Japonya ve Hindistan dışında kalan birçok Asya ülkesi, amazon bölgesi, pasifik adaları, Afrika Ülkeleri, Alaska, Avustralya ve Yeni Zellenda yerlileri bu grupta yer almaktadır. Yüksek endemisite ülkelerinde hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %60 dan fazladır. Birçok enfeksiyon kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Bu dönemde ki enfeksiyonların asemptomatik geçirilmesi nedeni ile akut hastalık tanısı az fakat kronik karaciğer hastalığı ve kanser oranı fazladır. Bu toplumlarda tüm hastalar içinde perinatal bulaşma gebelerdeki HBsAg pozitifliği oranına bağlıdır. Anne HBsAg ve HBeAg pozitif ise immünoprofilaksi uygulanmadığı takdirde bebek % 70–90 oranında infekte olmaktadır. Annenin HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif olduğu durumlarda ise bu oran % 5–20 ye düşmektedir. HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri doğumda infekte olmamışlarsa erken çocukluk döneminde yakın temas ile infekte olmaktadırlar. Güney Doğu Asya ülkelerinde HBsAg pozitif kadınların % 35–50 si HBeAg pozitifdir ve bu nedenle çocuklukta kronik HBV enfeksiyonlarının %30–50 si perinatal yolla kazanılmıştır. Afrika, Güney Amerika ve Orta Doğu ülkelerinde ise HBsAg pozitif kadınlarda HBeAg pozitifliği düşüktür ve bulaşma daha çok erken çocukluk

döneminde olmaktadır. Bu ülkelerde çocuklarda kronik infeksiyon gelişmesi % 1–2 oranındadır ve perinatal yolla bulaşma bu olguların %10–20 sinden sorumludur (56.58).

2-Orta Endemisite Ülkeleri: Dünya nüfusunun % 43 ü HBsAg pozitifliğinin % 2–7 arasında olduğu orta endemisite ülkelerinde yaşamaktadır. Bu ülkelerde yaşam boyu HBV ile karşılaşma riski % 20–60 arasındadır ve infeksiyon tüm yaş gruplarında görülür. İnfeksiyonların çoğu erişkin ve adolesanlarda oluşur ve bu nedenle akut infeksiyon görülür. Ek olarak kronik karaciğer hastalığı sıklığı da yüksektir. Gebe kadınlarda HBsAg pozitifliği % 2–7 arasındadır ve bunların % 20’den az bir kısmı HBeAg pozitifdir. Bu nedenle kronik infeksiyonların içinde perinatal infeksiyon daha seyrekdir (% 10–20). Orta endemisite ülkelerinde farklı etnik gruplarda ve bölgelerde erken çocukluk dönemindeki HBV infeksiyonu oldukça farklılık gösterir Erişkinlerdeki akut infeksiyonlar ise gelişmiş ülkelerde olduğu gibi damar içi uyuşturucu madde kullananlar ve riskli cinsel ilişkileri olanlarda, yani risk gruplarında görülür. Kuzey Afrika ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye’nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, doğu Avrupa ve Rusya orta endemisite ülkeleri arasında yer almaktadır (56)

3-Düşük Endemisite Bölgeleri: Toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2’nin altındadır. Dünya nüfusunun % 12’si bu bölgelerde yaşamaktadır. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri, Avustralya düşük endemisite ülkeleridir. Bu ülkelerde yaşam boyu HBV ile karşılaşma riski % 20’den azdır. İnfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür. ABD’de kronik HBV infeksiyonu prevalansı % 0,35 ve HBV ile karşılaşma oranı % 5’tir. Akut HBV infeksiyonu genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte kronik infeksiyonların üçte biri perinatal olarak veya erken çocuklukta kazanılmıştır. Bununla birlikte Alaska ve Pasifik adaları gibi infeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklarda daha yüksek infeksiyon oranları görülmektedir. ABD’de HBV aşısının lisansının alınmasından sonra 1988’de gebelerde HBsAg taraması ve bebeklerin aşılama programına başlanmış, 1995’de ise adolesan aşılama programı eklenmiştir. Bu uygulamalar ve güvenli cinsel ilişki eğitimiyle 1986 yılından sonra hastalık sıklığında üç kat azalma gözlenmiştir (56).



**Şekil-5: HBV prevalansının şematik olarak dağılımı.**

### **Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevelansı**

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

Ülkemizde HBV enfeksiyonu seroprevalansının araştırıldığı çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu grupta 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 (59). 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 (56).

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. Toplam seropozitivite oranı ise % 25–60 olduğuna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir (56). Ülkemizde yeni doğan bebeklerde rutin olarak uygulanan Hepatit B aşılarının HBsAg prevelansındaki azalmada etkisi olduğu, aşılama programına yurt çapında ancak 1998 yılında başlanmış olması nedeniyle, düşünülmemektedir (56).

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 (60).

### **2.9.3. PATOLOJİ**

Hepadnavirus infeksiyonlarının 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 infeksiyonlara 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 (11).

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 infeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler

yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogenez tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir (11.61).

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar; virusun direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virusun hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bu durumun aksi, HBV' ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük virus düzeyi fakat masif hepatoselüler nekroz vardır. Yenidoğanlarda virusa karşı immün yanıt gözlenmemesine rağmen fulminan hepatit tablosunda güçlü immün yanıt mevcuttur.

Yapılan araştırmalar virusun temizlenmesi ve karaciğer hasarının spesifik immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T-Hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T-Hücre yanıtları özellikle kor ve polimeraz proteinlerine karşı, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virusun temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD84 T-Hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. Buna karşın hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda humoral yanıtlar görülmektedir. Kronik enfeksiyonlarda HBsAg fazlalığı nedeni ile Anti-HBs antikorları saptanamamaktadır.

HBV enfeksiyonu patogenezi anlamak için yapılan hayvan deneylerindeki gözlemlere dayanarak virusun temizlenmesi ve virusla infekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte sitotoksik hücrelerin sayısı virusla infekte hücre sayısına oranla oldukça azdır. Bu nedenle virusun temizlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle TNF- $\alpha$  ve İnterferon gama HBV' nin temizlenmesinde etkili olmaktadır. Bu sitokinler iki ayrı yolu aktive ederek nükleokapsidlerin ve viral nükleik asitin

yıkılması sağlamaktadır. Bu sitokin yanıtları karaciğerde kuppffer hücreleri tarafından güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virusun temizlenmesini sağlamaktadır. Sitokinler konak savunmasında hem viral replikasyonu baskılayarak direkt olarak hem de immün yanıt tipini belirleyerek indirekt olarak rol almaktadırlar. Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalığın seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip-1 sitokin salınımı gereklidir. Akut yanıtta yetersizlik olduğunda enfeksiyon kronikleşmekte, bu durumda optimal düzeyden az olan inflamatuvar yanıt nedeni ile hepatik fibrozis aktive edilmektedir (53).

Akut enfeksiyonda immün sistemin birçok kolu virusu temizlemek için aktive olmaktadır. Transaminazların yükseldiği dönemde HBV proteinlerine karşı antikorlar sentezlenmeye başlanmış olmaktadır. Bunlar içinde en kritik olanı anti-HBs antikorlarıdır. Sınırlı akut enfeksiyon esnasında HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı güçlü CD44 T hücre yanıtları gelişmektedir. HBcAg' ye karşı MHC-II sınırlı CD4+ T hücre yanıtları HBV' nin serumdan temizlenmesi ile aynı dönemdedir ve vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti HBs sentezi T-Hücreye bağımlıdır ve zayıf T-Hücre yanıtlarında düşük titrede antikor sentezlenir. HBV spesifik CD4+ T-Hücreler aynı zamanda HBV spesifik sitotoksik T-Hücreleri (CTL) aktive ederler. HBV spesifik sitotoksik T-Hücre yanıtları da CD4+ hücre yanıtlarına paraleldir. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise hastaların periferik kanlarında gösterildiği gibi zayıf CD4+ T-Hücre yanıtı ve beraberinde zayıf CTL yanıtı vardır (62).

İyileşen HBV enfeksiyonlarında hücresel yanıtın gücü dışında, fonksiyonel karakterizasyonu da farklılık göstermektedir. İyileşen akut HBV enfeksiyonunda CD4+ T-Hücrelerde Tip-1 Sitokin yanıtı gözlenmekte buna karşın kronik enfeksiyonda Tip-2 sitokin yanıtı görülmektedir. HBV' ye karşı CD4+ T-hücre yanıtları ve sitokin profili genetik olarak kontrol edilmektedir. Bununla birlikte Tip-1 veya Tip-2 sitokin yanıtı oluşmasında antijenin tipi ve miktarı da etkili olmaktadır. Bu nedenle de HBV enfeksiyonunun erken döneminde fazla miktarda HBeAg ekspresyonunun olduğu kişilerde Tip-2 T-Hücre sitokin yanıtının gelişebileceği düşünülmektedir (53).

Sınırlı akut HBV infeksiyonunda; Tip-1 T-Hücre yanıtlarının yanında güçlü poliklonal ve multispesifik CTL yanıtları da gözlenmiştir. Kor, zarf ve polimeraz proteinlerinin birçok epitopuna karşı olan bu CTL yanıtları da virusun temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Fakat karaciğer gibi solid organlarda bu yanıtlarda çok sitokinler virusun temizlenmesini sağlamaktadır. Çünkü karaciğerin sıkı hücre yapısı CTL'lerin infekte hücelere ulaşmasını engellemektedir. TNF-alfa, HBV mRNA'sının yıkımını hızlandırmaktadır. Ayrıca "corepromoter" TNF-alfa, IFN-gama ve IFN-alfa ya duyarlıdır ve bu sitokinlerin varlığında inhibe olmaktadır (53).

HBV spesifik CTL'ler infeksiyonunun kontrolündeki rollerinin dışında karaciğerde oluşan doku hasarsından da sorumlu tutulmaktadır. Kronik HBV infeksiyonunda CTL yanıtları periferde zayıf olmasına karşın karaciğer içerisinde devam etmektedir. Histolojik olarak portal aralıklarda ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T-Hücrelerinin çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte hepatosit nekrozu görülmektedir. Bu sürekli ve etkin olmayan CTL yanıtı karaciğer hasarına neden olmaktadır. CTL, infekte hepatositi tanıyınca apoptotik sinyal göndermekte ve hepatositin ölümüne neden olmaktadır. Bu olay biyopsi örneklerinde apoptotik hepatositlerin, asidofilik "Councilman cisimcikleri" olarak görülmesiyle de histolojik olarak desteklenmektedir. CTL'ler daha sonra sitokinler aracılığı ile bölgeye makrofaj ve Natural Killer (NK) hücrelerini çağırır. Fazla miktarda HBsAg ekspresyon eden olgularda bunun sonucunda fulminan hepatit gelişmektedir (53).

**HBV İnfeksiyonunda İmmün Yanıttan Kaçma Mekanizmaları:** HBV infeksiyonunda immün sistem etkilerinden virusun kaçmasını sağlayacak pek çok karşı mekanizma geliştiği görülmüştür. HBV infeksiyonunda HBc, HBpol, ve HBx proteinleri sitokin genlerinin ekspresyonunu etkilemektedir. HBx proteini viral mRNA ekspresyonunu artırırken interlekin-6 inhibe ederek immün yanıtı etkilemektedir; ayrıca interlekin-8 ekspresyonunu da arttırmakta, bunun aracılığı ile IFN-alfa'yı inhibe etmektedir. HBx ayrıca hücrel transformasyonda rol oynayan TGF- $\beta$ 1'in büyüme inhibisyonu etkisine yanıtı da azaltmaktadır. HBV'nin immün yanıttan kaçmak için kullandığı mekanizmalardan biri de

lenfositlerde replike olabilmesidir. Bu hücrelerde apopitozisin indüklenmesi ile HBV' ye karşı immün yanıtta klonal anerji gelişebilmektedir (53).

HBV' nin immün yanıtta kaçmakta kullandığı mekanizmalar şöyle özetlenebilir (53):

1-Görünmeyen Virus (gizli bölgeler ve antijenik özellik kaybı): HBV' nin infekte ettiği hücreler immün yanıtın güçlkle ulaşabildiği vücut bölgelerinde olup CTL saldırısından kaçabilmektedir. Karaciğerin sıkışık parankim yapısı, pankreas ve böbrek dokuları; infekte hücrelerin CTL yanıtında korunmasını sağlamakta ve böylece viral perzistans gerçekleşmektedir. Ayrıca virusun precore/core genlerinde olan mutasyonlarla HBeAg sentezi durmakta, immün tanıma için oldukça önemli olan bu antijenin yokluğunda virusa karşı yanıtlar zayıflamaktadır. HBeAg sentezlenemeyen viruslar ise replikasyonunu sürdürmekte ve infeksiyon devam etmektedir.

2-Antikorlardan Kaçma: Akut HBV infeksiyonunda virusun temizlenmesinde etkin olan antikorlar; yüzey antijenlerine karşı oluşan nötralizan özellikteki antikorlardır. Yüzey antijenlerinde "a" determinantında değişikliğe neden olan mutasyonlar, virusun bu antikorların nötralizan etkisinden kaçmasını sağlamaktadır.

3-Antijen İşlenmesi ve T-lenfosit Sunumun Etkilenmesi: Viral antijenlerde değişikliğe yol açan mutasyonlar bu antijenlerin MHC antijenlerine bağlanmasını ve TCR ile bağlanma özgünlüğünü etkiler. HBc proteininde olan bazı mutasyonların, T-Hücre tanınmasını engellediği ve hatta farklı bağlanma bölgeleri nedeniyle değişik T-Hücre klonlarını aktive ederek immün yanıtı antagonize ettiği gösterilmiştir. Gene HBC proteini belli HLA epitoplarına bağlanabilen bölgeler içerebilmektedir. Bu durumda kişinin HLA tipine bağlı olarak immün yanıt değişebilmektedir.

4-Aktive T-Hücre Yanıtlarının Değiştirilmesi: Virus yükünün çok olduğu durumlar gibi immünodominant epitopların uzun süreli ya da maksimal T-Hücre uyarısı, T-Hücrelerde yanıtsızlığa ya da apopitozis sinyaline neden olabilir. Bu durumda subdominant epitoplarca

aktive edilen T-Hücre yanıtları enfeksiyonu kontrol etmeye çalışır. Fakat bu yanıtlar enfeksiyonun eliminasyonu için yeterli olmadığından kronik enfeksiyon meydana gelir. T-Hücre yanıtını değiştiren bir başka mekanizma da HBsAg spesifik CD8+ T hücrelerin CD4+ T-Hücre yanıtlarını baskılamasıdır. Ekzojen HBsAg birçok hücre tipinde MHC-I antijenleri ile işlenmekte ve ardından HBsAg spesifik CTL tarafından hücre öldürölmektedir.

5-İmmün Yanıtı Değiştiren Viral Proteinler: Daha çok sitokinler üzerinden immün yanıtları değiştirmektedirler. HBcAg, IFN-beta transkripsiyonunu inhibe etmekte; terminal kısmı IFN-alfa ve IFN-Beta'ya hücresele yanıtları inhibe etmektedir.

## **2.9.4. KLİNİK BULGULAR**

### **2.9.4.1 AKUT HEPATİT B**

Akut hepatit, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Akut hepatit B İnfeksiyonunun inkübasyon dönemi alınan virus miktarına ve kişinin immünite durumuna bağlı olarak oldukça geniş bir aralık gösterir, bu aralık 4–28 hafta olarak belirlenmiş fakat çoğu vakada bu aralık 60–180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1–7) hafta sonradır (63).

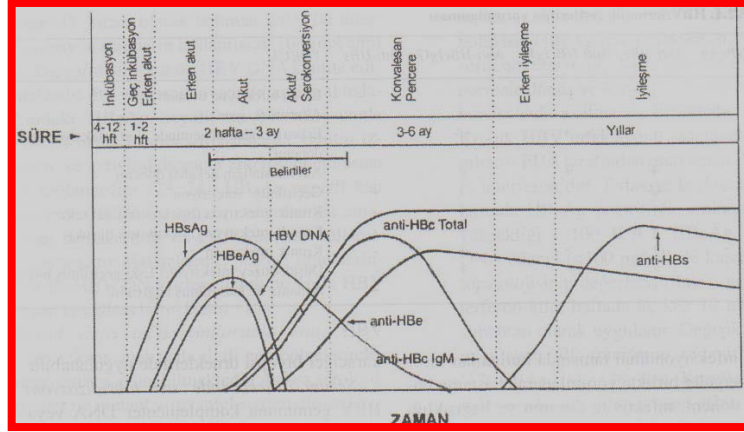
Viral hepatitler asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Semptomatik akut hepatit tablosunun görülmesi kişinin yaşı ile ilişkilidir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha asemptomatik ve hafif geçer. Hepatit B enfeksiyonunun; 4 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 klinik olarak

belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Serum bilirubin düzeyi % 2,5–3 mg.dan fazla olursa skleralarda ikter görülür. Tipik semptomları; halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder (63). Perikterik dönemde bu semptomlar 3–10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlık ile birlikte yemek ve sigara kokusu hastalarda bulantı oluşturur. 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 (63). 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. Çocukluk çağında yüzde, ekstremitelerde, kalçada kaşıntısız, simetrik yassı papüllerle seyreden, genellikle anikterik hepatitle giden papüler akrodermatit (Gianotti-Crosti sendromu) görülebilir (64).

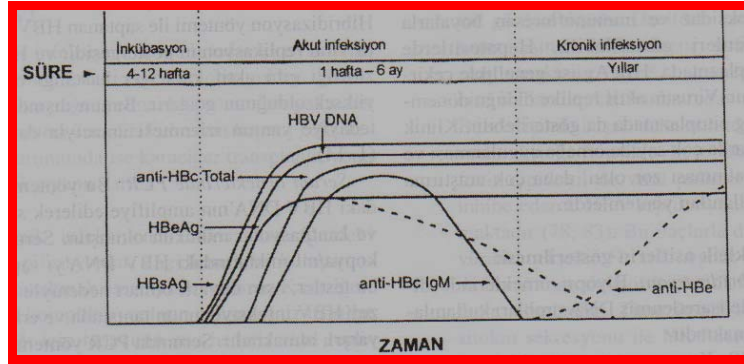
Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. İkterik vakalarda semptomlar ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya hızlıca düzelebilir. Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi genellikle 1–3 haftadır ve 4 haftayı nadiren aşar (63).

Fizik muayenede; sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, sklera, mukoza ve deride ikter, mevcuttur. Hastaların yaklaşık % 80'inde hepatomegali saptanır. Karaciğer palpasyonla hafif duyarlı, düzgün kenarlı ve sert kıvamdadır. Splenomegali % 5–15 oranında gözlenebilir (53). Servikal lenfadenopati özellikle post servikal bölgede tespit edilebilir. Geçici jinekomasti gözlenebilir fakat nadirdir.

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 yakınır ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Nadiren fulminan seyreden infeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir. Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 dolayındadır (53).



Şekil-6: İyileşme ile sonuçlanan Akut HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler.



Şekil-7: Akut Hepatiti izleyerek kronikleşen ve yıllar sonra replikatif dönemi sona eren HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler.

#### 2.9.4.2. KRONİK HEPATİT B

Akut infeksiyonu izleyerek olguların bir kısmında HBV' nin karaciğerden temizlenmesi başarılmaz. Serumda HBsAg altı aydan daha fazla süre sebat ettiğinde "Kronik Hepatit B" den söz edilir. (102). Kronik Hepatit B kriterleri; 1-HBsAg > 6 ay, 2- Serum HBV DNA pozitif, 3- ALT/AST değerlerinde sürekli veya aralıklı yükseklik, 4- Kc bx'de orta veya ciddi nekroinflamasyonla birlikte kronik hepatit olarak tarif edilmiştir (53).

Böyle hastalarda anti-HBs antikorları saptanamaz. HBsAg pozitif ancak serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (65). HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistemin durumu arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme % 80–90 oranında görülmektedir. Altı yaşın altında enfekte olanlarda kronikleşme oranı % 30, erişkinlerde ise % 5–10 civarındadır. Kronik enfeksiyon riski; hemodiyaliz hastaları, organ transplantasyon alıcıları ve kemoterapi hastalarında da yüksek olarak bulunmuştur. Kronik B hepatitli hastalar genellikle terminal 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 (66). Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda ekstrahepatik bulgular da görülebilir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar, “kronik persistan hepatit” olarak adlandırılır. Olguların % 25’ inde ise orta-belirgin derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside “piecemeal nekrozu”, lobüler inflamasyon ve asidofilik “councilman inklüzyon cisimcikleri” görülür. Böyle olgular da kronik aktif hepatit olarak tanımlanır. Kronik aktif hepatit olgularında kliniğin ağırlığına göre değişen sürelerde karaciğer sirozuna ilerleme görülebilir. Siroz gelişiminden sonra 5 yıllık sağkalım oranı % 50 olarak bildirilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz; aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile sıkı ilişkilidir. Kronik enfekte olguların yarısında aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferazları yüksek düzeydedir. Bu olguların % 15-20’sinde beş yıl içinde siroz gelişir. Kronik enfekte olguların her yıl % 7-20’sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBeAg negatifleşmesi karaciğer hastalığının alevlenmesi ile birlikte olur. HBeAg kaybı zaman zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HBeAg-AntiHBe serokonversiyonunun yıllık % 2,7–25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir. 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 (63). HBsAg'nin spontan kaybolması ise daha nadirdir. Kronik HBsAg taşıyıcılarının yılda yalnızca % 1-2'sinin HBsAg negatif olmaları tahmin edilmektedir. HBsAg'nin negatifleşmesine karşın bu hastalar ömür boyu infekte olarak kalırlar (67). 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 infeksiyonunu gösterir. Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Kronik HBV infeksiyonu olan hastaların normal aminotransferazlara ve normal karaciğer histolojisine sahip olan grubun prognozu daha iyidir. "Sağlıklı Taşıyıcı" olarak da adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olmakta, buna karşın HBsAg'nin spontan kaybolması % 15 gibi oranlara ulaşabilmektedir.

#### **2.9.4.3. OCCULT HBV İNFEKSİYONU**

Occult HBV infeksiyonu, HBsAg'nin tespit edilemediği HBV infeksiyonunun varlığı ile tanımlanır. HBsAg negatifken HBV infeksiyonunun göstergesi, serum veya karaciğerde HBV-DNA'nın tespit edilebilmesidir. Occult HBV infeksiyonu tanısında sensitif HBV-DNA PCR yöntemi kullanılır. Bu hastalarda serum HBV-DNA seviyesi genellikle 10 üzeri 4 kopya/ml' den düşüktür (68). Kronik hepatitis C, HCC ve hemodiyaliz hastalarında, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda, ilaç injeksiyon kullanıcıları ve HIV' lilerde ayrıca sık kan transfüzyonu yapılanlar (hemofili hastaları) ve kan donörlerinde occult HBV infeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında kesin prevalans bilinmemesine rağmen, occult HBV infeksiyonu kronik hepatitis C' li hastalarda sıktır (69). Kronik HCV infeksiyonlu hastalarda bildirilen anti-HBc prevalansı % 50-55'dir (68). Kronik hemodiyaliz hastaları ile ilgili yapılmış bir çalışmada, 67 hastada PCR ile serum ve PBMC' de HBV-DNA çalışılmıştır. Bu hastaların hepsinde serum HBsAg ve HBV-DNA negatif saptanırken, PBMC' de HBV-DNA 5 hastada (% 7,5) pozitif olarak bulunmuştur (70).

**Tablo–3. Serolojik Kan Testlerinin Muhtemel Sonuçları Ve Yorumlar (71).**

	<b>HBsAg</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>Anti-HBc</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Anti-HBe</b>
1	+	-	-	-	-
2	+	-	+	+	-
3	+	-	+	-	+
4	+	-	+	-	-
5	-	-	+	-	+/-
6	-	+	+	-	+/-
7	-	+	-	-	-

1. Çok erken evre akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV taşıyıcılığı (AntiHBc ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde).
2. Akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV taşıyıcılığı (oldukça infeksiyöz).
3. Akut HBV enfeksiyonu(geç evre) veya kronik HBV enfeksiyonu (düşük infektivite)
4. Akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV enfeksiyonu (bazen HBeAg/Anti-HBe’ de yükselme görülmez).
5. Pencere dönemi veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu(anti-HBs ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde).
6. Akut infeksiyon sonrası koruyuculuk veya infeksiyon geçmekte.
7. Akut infeksiyon sonrası koruyuculuk (antiHBc ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde) veya hepatit sonrası aşılanmış hasta (71).

### **2.9.5. 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 infeksiyonun 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. Hipoalbüminemi ve protrombinzamanında uzama mevcut ise subfulminan veya fulminan hastalık düşünülmelidir. Akut viral Hepatit B infeksiyonu 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 (72).

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. 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 (11.72).

### **2.9.6. KORUNMA YÖNTEMLERİ**

Günümüz koşullarında tedavinin yeterli olmayışı profilaksiyi tümüyle ön plana çıkarmıştır (53). Hastalıktan korunma ve bulaşmanın azaltılmasına yönelik önlemler etkili olmaktadır. Özgül korunmada pasif ve aktif immünizasyon uygulanabilir.

1-Pasif immünizasyon: Pasif olarak aktarılan anti-HBs antikorlarının akut hepatit B gelişmesini önlemesi gerçeğine dayanarak HBV ile temastan sonra pasif immünizasyon uygulanmaktadır. HBV ile temastan sonra kısa süre içinde yüksek titrede anti-HBs antikorlu içeren Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) uygulanması infeksiyondan korunmada etkili olmaktadır. HBIG; 100–200 IU/ml anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. HBV ile karşılaşma sonrasında HBV aşısı ile birlikte uygulanan HBIG; HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin korunmasında, HBsAg pozitif kan veya vücut sıvılarıyla perkütan veya mukozal temaslıların korunmasında ve HBsAg pozitif kişi ile cinsel temaslıların korunmasında etkili olmaktadır. Taşıyıcı anne bebeğine doğumdan sonra 12 saat içinde 100 IU, diğer temas olgularında ise ilk 48 saat içinde 800 IU intramuskuler olarak önerilmektedir. HBIG karaciğer transplantasyonu sonrasında HBV infeksiyonu rekürrensini engellemek için uzun süre uygulanmaktadır (73).

2-Aktif İmünizasyon: Hepatit B' ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971–1973 yıllarında, HBV serumunun kaba immünojen preparatları kullanılarak yapılmıştır (MS–2 suşu, subtip awy) (53). İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır. 1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan "Saccharomyces Cerevisae" genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir. Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılardan daha etkin ve güvenilir bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı (Engerix B, Smith Kline RIT) 1989'da FDA onayı almıştır. Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg (>%95) içerir. Bu aşılardan 10–40 mikrogram HBsAg/ml olarak paketlenmiştir. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir (53). Aşı deltoid kası içine erişkinlere 20 mcg, 10 yaşından küçükler için 10 mcg dozunda, diyaliz hastaları ve diğer immün sistemi baskılanmış kişiler için 40 mcg uygulanır. HBV ile temas etmemiş kişiler için bir aşı kurusu 0.1.6. Aylarda olmak üzere toplam 3 doz aşıdan oluşur. Primer aşılamadan sonra 10 IU/L' nin üzerinde anti-HBs yanıtı veren kişilerde klinik hastalık ve kronik infeksiyona karşı tam koruma sağlanmaktadır. 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 aşılamada rejiminde 0.1.2 ve 12. aylarda uygulanan aşılardan daha çabuk antikor yanıtı sağladığı bildirilmektedir. Bağışıklık

ortalama 2–7 yıl sürmektedir. Yüksek titrede antikor yanıtı saptanan bireylerde aşının koruyuculuğunun daha uzun sürmektedir. Düşük doz aşılama ile elde edilen antikor titresi yeterli düzeyde koruma sağlamamaktadır (74). Primer aşılama şeması ile elde edilen serokonversiyon oranı; HBsAg negatif annelerin bebekleri ve adolesanlarda % 95'in üzerindedir. 40 yaşın altındaki sağlıklı yetişkinlerde de bu oran % 90'ın üzerindeyken 40 yaş üzerinde düşmekte, 60 yaş grubunda % 75' e kadar azalmaktadır. Yaş dışında; sigara kullanımı, obezite, kronik hastalıklar, HIV enfeksiyonu gibi nedenler de serokonversiyon oranını düşürmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ise anti-HBs düzeyi 10 IU/L' nin üzerinde tutacak şekilde rapel aşılamaların yapılması önerilmektedir (53).

Aşının yan etkileri; En sık görülen yan etki enjeksiyon yerinde ağrı ve eritem (% 3–29), yorgunluk (% 5–15), baş ağrısı (% 5–9) ve hafif ateş (% 1–6) olarak saptanmıştır (71). Hepatit B aşısının bilinen tek kontrendikasyonu, koruyucu olarak içerdiği thimerasole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar şöyledir;

1- Sağlık personeli

2- Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar;

a- Hematoloji/Onkoloji ve hemodiyaliz ünitesi hastaları ve çalışanları

b- Sık ve/veya masif kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar(hemofili, talasemi vb.)

c- Mental retarde kişiler ve izlendikleri ünitelerde çalışanlar

d- Persistan antijenemisi olan kişilerin izlendiği ünitelerde çalışanlar veya aynı evde oturanlar

3- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar

a- Alaska Eskimoları,

b- Haitili ve Hintli göçmenler,

c- HBsAg pozitif anneden doğan bebekler,

d- Askeri personel

- e- Kan bankası çalışanları
- f- Seksüel yaşantıları nedeniyle yüksek risk taşıyanlar
- g- Mahkûmlar
- h- İntravenöz ilaç kullananlar (71).

**HBV Aşısı ve Gebelik:** Gebelik süresince aşılama önerilmiyorsa da, bilinen bir risk faktörü yoktur. Reddy ve arkadaşları 1994'de Japonya'da HBsAg negatif olan 15 gebeye 3 doz HBV aşısı yapmışlardır. Aşılanan hiç birinde yan etki gözlenmeyip, immünojenik cevap iyi olarak değerlendirilmiştir. Annelerdeki antikor titrasyonu doğum anında 178 mIU/ml ve 3 ay sonra ise 184 mIU/ml olarak ölçülmüş. Doğumda bu annelerin bebeklerine, plasenta yoluyla Anti-HBs antikorlarının pasif transferi % 100'imiş, ancak bu antikor seviyelerinin doğumdan sonra hızla düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile gebelik esnasında Hepatit B aşısının, hiçbir komplikasyona sebep olmadan yapılabileceğini, ayrıca ilk dönemde bebeklerin, transplasental olarak geçen Anti-HBs antikorları ile korundukları görülmektedir (71).

3-Bulaşmanın Azaltılmasına Yönelik Önlemler: gebelerin, kan ve kan ürünlerinin taranması, güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitimi, mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler hastalığın bulaşmasını azaltmada etkindir. Bu önlemler enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı ülkelerde daha etkili olmaktadır (53).

### 2.9.7. GEBELİK VE HBV

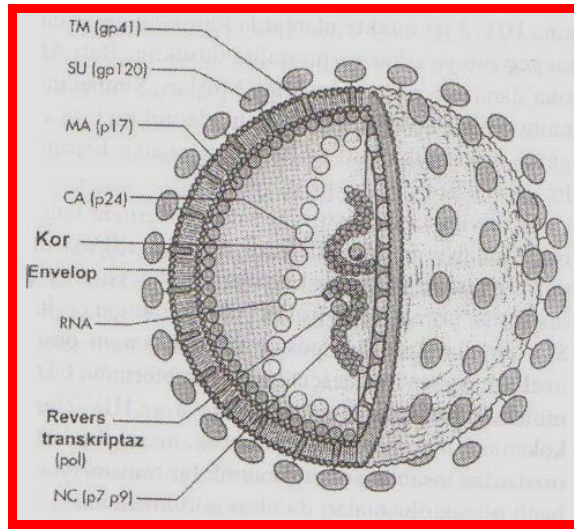
Gebe kadınlarda en sık görülen ciddi karaciğer hastalığı hepatittir. Viral hepatitler önceden normal olan bir gebede akut viral hepatit şeklinde veya kronik viral hepatitli bir kadının gebeliğinde oluşabilir. HBsAg taşıyıcılığının yaygın olarak görüldüğü toplumlarda virüsün anneden bebeğe geçişi önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Perinatal bulaşma yüksek oranda Hepatit B virüs taşıyıcılığına neden olduğundan çok önemlidir. HBV enfeksiyonunun gebe ve gebe olmayan kadınlarda birkaç istisna dışında aynıdır. Beslenme

durumu iyi olan gebe olan veya olmayan kadınlarda belirgin bir fark görülmemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan gebe annelerin yarıya yakını bu enfeksiyonu perinatal dönemde yeni doğanlarına bulaştırmaktadırlar. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğum sonrasında oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının infekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş esnasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle olmaktadır. Kordon kanında anti-HBc Ig' nin bulunmaması, enfeksiyonun intrauterin değil, travay sırasında veya doğumdan sonraki günlerde kazanıldığını göstermektedir (75).

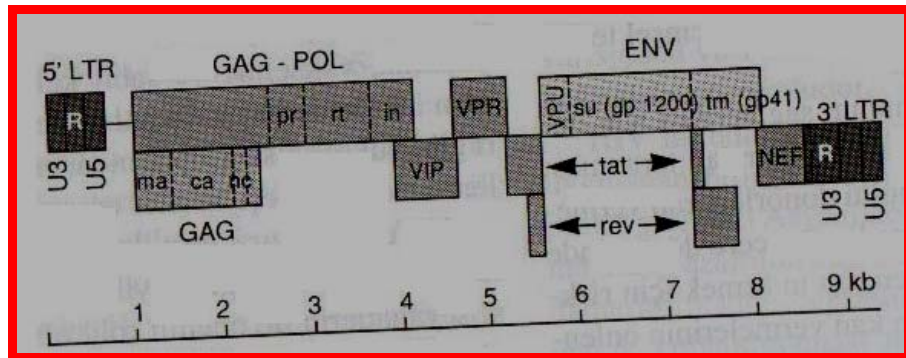
Akut hepatit B virüsü (HBV) gebelerin % 0,1' inde bulunmaktadır. Gebeliğin sonuna doğru fetüslerin %5'i transplasental kanama nedeniyle infekte olur. HBsAg pozitif çoğu genç kadın sağlıklı taşıyıcıdır. Konjenital anomali veya teratojenik etkisi yoktur. HBV plasentadan geçemez. İntrauterin HBV enfeksiyonu, düşük tehdidinde olduğu gibi, transplasental kaçaklar dışında nadirdir. 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 bozukluğunun veya dekompanse karaciğer hastalığı gelişmesi açısından düşük riske sahiptir. Eğer viral yük > 10 kopya/ mL olursa vajinal doğum ve anne sütü ile beslenmenin önerilmemesini düşünen yazarlar da vardır. HBV, plasenta koriyon anjiyopatisine ve böylece fetal distrese neden olabilir. Sadece HBV aşısının bütün yenidoğanlara yapılması enfeksiyonu etkili bir şekilde kontrol edebilir. HBsAg ve HBV aşılılarıyla uygun immünprofilaksi yapılan kronik HBV taşıyıcısı annenin sütü ile beslenme ilave geçiş riski taşımaz. Kronik hepatit B enfeksiyonları gebeliğin seyrinde çok az etkiye sahiptir ve serum aminotransferaz düzeylerinde ciddi değişikliklerle sonuçlanmaz. HBV' nin maternal-fetal geçişi dünyada kronik taşıyıcı vakaların çoğunda özellikle endemik alanlarda sorumludur. HBeAg pozitif anneler yüksek viremiye sahiptir ve dikey geçiş için riski HBeAg negatif annelere göre daha fazladır. Eğer tedavi edilmezse HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklerin % 90' ı virüsle infekte olurken, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerin % 10' u infekte olur. Serumunda HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere doğumda HBsAg ve HBV aşısı yapılmalı ve HBV aşısı doğumdan bir ve altı ay sonra tekrarlanmalıdır. Kronik taşıyıcılık için interferon tedavisi gebelikte kullanılmaz. Daha ileri verilere ihtiyaç olsa da lamivudin tedavisi her yenidoğanda HBV' nin perinatal transmisyonunu korumayabilir (76).

## 2.10 HIV

HIV 110 nm çapında sferik, koni şekilli nükleokapsitin lipitten yapılmış iki tabakalı zarfla çevrildiği bir virustur. Zarf üzerinde 72 adet çıkıntı yer alır. Bu uzantılar iki glikoproteinden oluşur. Bunlara gp120 ve gp41 adı verilir. HIV' in env geni tarafından kodlanan tek prekürsör protein gp160'dan oluşurlar. Gp41 iki tabakalı lipid içinde yer alan transmembran glikoproteindir. Gp120 ise gp41' e bağlıdır ve virusun yüzeyinde yer alır. Ana fonksiyonu uygun hücre yüzeyi reseptörlerini taşıyan hücreleri bağlamaktır (Şekil 14).



Şekil-8: HIV' in şematik yapısı



Şekil-9: HIV' in genomik yapısı

HIV enfeksiyonu; konak hücre DNA'sına yerleşen retrovirusların neden olduğu asemptomatik taşıyıcılık durumundan ağır düşünlük ve ölümcül hastalıklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile sonlanabilen bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyona bağlı olarak meydana gelen sekonder bir bağışıklık eksikliği sendromu olan AIDS (Acquired Immun Deficiency Syndrome) ise fırsatçı enfeksiyonlar, malignite, nörolojik işlev bozukluğu gibi durumlarla kendini belli eder (77).

HIV ile ilk defa enfekte olan pek çok kişide herhangi bir belirti meydana gelmemektedir. Bazılarında ise ateş, bas ağrısı, yorgunluk gibi grip benzeri belirtiler görülmekte ve birkaç hafta veya ay içerisinde belirtiler kaybolmaktadır. Bu süre boyunca HIV genital sıvıda fazla miktarda bulunmaktadır. Kişiler bu dönemde oldukça bulaştırıcıdırlar (78).

Yetişkinlerde HIV vücuda ilk alındıktan 10 yıl sonrasına kadar, HIV ile enfekte doğan bebeklerde ise 2 yıla kadar genelde inatçı ve şiddetli belirtiler, görülmemektedir. Bu döneme "asemptomatik" enfeksiyon dönemi denilmektedir. Bu dönemde virus çoğalarak bağışıklık sistemi hücrelerini enfekte edip öldürmektedir. En belirgin olarak immün sistemin kilit oyuncusu olan CD4 pozitif T hücreler etkilenmektedir. Bu etkilenimin devam ettiği süre arttıkça bağışıklık sisteminin hücreleri de yıkılarak; güçsüzlük, kilo kaybı, sık terleme ve ateş, sık ve inatçı oral, vajinal mantar enfeksiyonları, inatçı deri lezyonları, kadınlarda tedaviye cevap vermeyen pelvik inflamatuvar hastalık ve kısa süreli hafıza kaybı gibi daha belirgin belirtiler görülmektedir. Bazı kişilerde anogenital bölge veya ağızda şiddetli Herpes enfeksiyonları sık olarak görülmektedir. Çocuklarda ise enfeksiyon kendisini büyüme geriliği ve sık sık hastalanma periyotlarıyla göstermektedir (3). HIV ile enfekte kişilerde CD4 pozitif T hücre sayısı genellikle 200 hücre/ $\mu$ L' nin altına düşmüştür. (normal kişilerde  $>1000$  hücre/ $\mu$ L) (4). Durum böyle olunca savunmasız kalan vücutta fırsatçı enfeksiyonlar (bakteri, virus, mantar, parazit vb. kaynaklı) meydana gelmektedir.

Bunun sonucu olarak şu belirtiler görülmektedir:

- Fiziksel ve zihinsel aktiviteleri etkileyen, sebebi açıklanamayan aşırı bir yorgunluk,
- Zayıflama veya diyet gibi herhangi bir aktivite söz konusu olmadan iki aydan kısa bir sürede 7–10 kg. kilo kaybı,

- Birkaç haftanın sonunda ateşin açıklanamayacak bir şekilde 39°C' nin üstüne çıkması,
- Uyku sırasında kişinin üstünü sırlıslam edecek derecede terleme,
- Sebebi bilinmeyen bir şekilde vücuttaki salgı bezlerinin şişmesi (özellikle boğazda, boyunda ve koltuk altında bulunan lenf bezlerinin şişerek en geniş halini alması),
- Dilin üzerinde ve ağız içinde beyaz noktalar yada lekelerin oluşması,
- Israrla devam eden ishal,
- Herhangi bir solunum yolu enfeksiyonuyla meydana gelen ve çok uzun süren kuru öksürük,
- Özellikle öksürükle birlikte oluşan nefes darlığı,
- Deri üstünde veya altında oluşan kat kat, leke ve şişliklerin meydana gelmesi (77).

### **Ülkemizde HIV/AIDS Epidemiyolojisi**

Türkiye'de ilk AIDS vakası 1985 yılında görülmüştür. Aynı yıl bir de taşıyıcı tespit edilmiş, sonraki her yıl taşıyıcı ve AIDS vakalarının sayısı giderek artmıştır. Sağlık Bakanlığı Aralık 2003 verilerine göre ülkemizde 1712 HIV/AIDS vaka/taşıyıcı bulunmaktadır (122). Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de AIDS vaka/taşıyıcılığının en sık görülen yaş grubu 20–49 yas arasındır (% 72,7). Dikkati çeken başka bir durum ise 5–19 yas arası 60 vaka ve taşıyıcı bulunmasıdır (% 3,5). Cinsiyete göre dağılım erkeklerde % 68,6, kadınlarda % 31,4'tür (122). Türkiye'de AIDS vaka ve taşıyıcıları sürekli yaşadıkları yere göre incelendiğinde, ilk sırada 508 kişi ile (% 29,6) İstanbul, ikinci sırada 154 kişi ile (% 9) İzmir, üçüncü sırada 90 kişi ile (% 5,2) Ankara yer almaktadır (122). AIDS Savaşım Derneği' nin kaynaklarına göre ise; Haziran 2004 yılı itibariyle Türkiye'de toplam vaka/taşıyıcı sayısı 1802'ye ulaşmıştır ve virüse yakalananlar arasında ilk sırayı ev hanımları almaktadır (77).

## **HIV İnfeksiyonu ve AIDS Bulaş Yolları**

HIV infeksiyonu sadece erişkinleri değil, bebek, çocuk, genç, yaşlı demeden herkesi tehdit edebilen, henüz tam kürün sağlanabileceği tedavi ve aşısının bulunamadığı bir hastalıktır.

Kullanım şemaları karışık, yan etkileri fazla ve ekonomik olarak büyük yük getiren tedavi protokollerine rağmen, hastalıktan ölüm hemen tamamen ortadan kalkmış, HIV infeksiyonu ölümcül hastalık olmaktan çıkıp, yaşam boyu ilaç kullanımını gerektiren bir tür kronik hastalığa dönüşmüştür. HIV üç yolla bulaşabilmektedir: 1. Korunmasız yapılan her türlü cinsel temasla, 2. Kan ve kan ürünleriyle, 3. Anneden bebeğe gebelikte, doğumda veya emzirme sırasında bulaşabilmektedir (77). Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de en sık görülen bulaşma yolu korunmasız yapılan heteroseksüel cinsel temastır (% 50–60). İkinci sırada homoseksüel cinsel temas (% 7,9) ve üçüncü sırada damar içi uyuşturucu madde kullananların ortak paylaştığı enjektör (% 6,1) gelmektedir. Nereden bulaştığı tespit edilemeyen vakalar ise % 30' lük bir bölümü oluşturmaktadır. A.B.D.'de ise her yıl yaklaşık 40,000 yeni HIV İnfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bunların yaklaşık olarak % 70' i erkeklerde, % 30'u kadınlarda görülmektedir. Yeni infekte olanların yarısı 25 yaşından daha genç kişilerdir. Erkeklerdeki infeksiyonların yaklaşık % 60' ı homoseksüel cinsel ilişkilerden, % 25'i I.V. ilaç kullanımından ve % 15'i heteroseksüel cinsel ilişkilerden kaynaklanmaktadır (79.80). Bayanlar arasındaki yeni infeksiyonların % 75' inde sebep heteroseksüel cinsel ilişki, % 25' inde ise I.V. ilaç kullanımındadır (79.80). ABD'nde 1985'ten 2002'ye kadar bayanlarda HIV görülme oranı % 7' den % 26' ya çıkmıştır. 13 yaşından daha küçük yeni pediatrik AIDS vakalarının sayısı ise 1992'de 952 iken 2002'de 92'ye inmiştir. 31 Aralık 2002 tarihi itibariyle ABD'nde yaklaşık 501,669 kişi AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir (81).

### **HIV tanısında kullanılan testler;**

- Serolojik Testler
  - ELİZA
  - Western Blot
- Direk HIV tespit testleri
  - P24 Antijen tayin testleri

- PCR
- Virus tip 1 RNA tayini
- Virus kültürü

### **Anneden Bebeğe Geçiş için Korunma:**

Anneden bebeğe geiste önemli olan; HIV prevalansı yüksek olan bölgelerde doğurganlık yaşındaki ve HIV infeksiyon riski belirlenmiş olan kadınlara tüm bulaş yollarını ğretebilmektedir. Eğer kadın HIV pozitif ise doğum kontrol yöntemleri öğretilmeye çalışılmaktadır. Buna rağmen gebe kalan HIV pozitif kadınlara erken dönemde kürtaj yapılması pek çok ülke tarafından kabul edilmektedir. Eğer anne adayı bebeği doğurmakta ısrarlı ise gebeliğin son trimesterinde anneye, doğumdan sonra da bebeğe antiretroviral tedavi başlanmakta ve hasta yakın takibe alınmaktadır. Vajinal doğuma göre elektif sezaryen uygulanmasının bebeğe HIV geçişini 4–5 kat daha azalttığı belirtilmektedir. Anne sütü ile virüsün geçişi gösterildiğinden annenin bebeği emzirmemesi önerilmektedir (82).

### 3-YÖNTEM VE GEREÇ

Genel Türk toplumunda görülen % 1,7–21 HBsAg pozitifliği, % 20–60 AntiHBs pozitifliğinin (56), Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran popülasyondaki sıklığını araştırmak amacıyla ve en az % 5' lik farkın klinik olarak anlamlı olabileceği varsayımından yola çıkarak tip 2 hatanın ( $\beta$ ) (% 80 göç ile) ve tip 1 hatanın ( $\alpha$ ) 0.05 düzeyinde tutulduğunda araştırmaya 239 hasta alınması ön görülmüştür. Buradan yola çıkılarak bu tez çalışmasında, Mayıs 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Gebe Polikliniğine başvuran, yaş aralığı 17–44 arasında değişen toplam 236 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda, HBV ile karşılaşma oranları ve karşılaşanlardaki muhtemel risk faktörlerinin HBV infeksiyonu ile ilişkisi kesitsel olarak araştırılmıştır. Başvuran tüm gebelere risk faktörlerini sorgulayan anket formundaki sorular araştırmacı (MB) tarafından hastalara sorulmuş ve hastalardan alınan cevaplar yine aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Anket formunun tamamlanmasının ardından, hastalardan gebeliğe ilişkin istenen kan tetkiklerine ek olarak hastaların Hepatit B, Hepatit C ve HIV ile karşılaşma durumlarının serolojik tayini amacıyla HBsAg, AntiHBs, AntiHCV ve Anti HIV tetkikleri istenmiştir. Anket formundaki sorular sırasıyla şu demografik parametreleri sorgulamakta idi: yaş, doğum yeri, sağlık güvencesi, obstetrik anamnez ( Gravida, parite, abortus, küretaj sayısı), sezaryen doğum sayısı, vajinal yolla doğum sayısı, sarılık öyküsü, ailede sarılık öyküsü, yaşadığı bölge, öğrenim durumu, meslek, gelir düzeyi ( 500 YTL ücretin altında geliri olanlar düşük, 500–1000 YTL arası geliri olanlar orta, 1000–2000 YTL geliri olanlar iyi, >2000 YTL geliri olanlar çok iyi ekonomik düzeyde olarak gruplandı ), geçirilmiş operasyon öyküsü, diş tedavisi öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü, hepatit B aşılama durumu (Tablo–4). HBsAg, AntiHBs, AntiHCV ve AntiHIV belirteçleri hastanemiz Mikrobiyoloji ve ELISA laboratuvarında çalışılmıştır (HBsAg ve AntiHIV için Adaltis marker kiti, AntiHCV için Innogenetics marker kiti, AntiHBs için Diasorin-Liason marker kiti kullanılmıştır.). Sekiz hastanın anket formu doldurmalarına karşın hiç kan örneği vermedikleri tespit edilmiştir. Elli bir hastada AntiHBs çalışması, 6 hastada AntiHIV ve AntiHCV çalışması mikrobiyoloji laboratuvarında kit bittiğinden dolayı yapılamamıştır. Aşılama öyküsü olmayan, HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitif olan gebeler etkenle karşılaşmış olarak değerlendirilmiştir.



#### 4-BULGULAR

Bu tez çalışmasına en küçüğü 17, en büyüğü 44 yaşında 236 gebe dahil edilmiştir. Grubun yaş ortalaması 27,11 olup standart sapma  $\pm 5,41$  olarak hesaplanmıştır. (Tablo-5).

**Tablo-5: Çalışma Grubunun Demografik Parametreleri**

	Min.değer	Max. Değer	Ortalama $\pm$ SS
<b>Yaş</b>	17	44	27,11 $\pm$ 5,41
<b>Gravida</b>	1	4	2,16 $\pm$ 1,11
<b>Parite</b>	0	4	0,90 $\pm$ 1,01
<b>Yaşayan</b>	0	4	0,83 $\pm$ 0,92
<b>Abortus</b>	0	4	0,26 $\pm$ 0,58
<b>Küretaj</b>	0	4	0,13 $\pm$ 0,41

\* SS: Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin doğum yerleri sorgulandı, bölgesel olarak gruplandırıldı. Gebelerin ağırlıklı olarak % 25 Karadeniz Bölgesi, % 24,2 Marmara Bölgesi, %22,5 olarak da İçanadolu Bölgesi kökenli oldukları saptandı (Tablo-6).

**Tablo-6: Doğum Yeri Bölgesel Dağılımı**

	Sıklık	Yüzde (%)
<b>Marmara Bölgesi</b>	57/236	24,2
<b>Karadeniz Bölgesi</b>	59/236	25,0
<b>Ege Bölgesi</b>	3/236	1,3
<b>Akdeniz Bölgesi</b>	2/236	0,8
<b>Doğu Anadolu bölgesi</b>	45/236	19,1
<b>Güneydoğu Anadolu Bölgesi</b>	15/236	6,4
<b>İçanadolu Bölgesi</b>	53/236	22,4
<b>Yurtdışı</b>	2/236	0,8
<b>Toplam</b>	236/236	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin sağlık güvenceleri sorgulandı. Gebelerin büyük çoğunluğunun SSK'lı (% 75) oldukları saptandı (Tablo-7).

**Tablo-7: Sağlık Güvencesi Dağılımı**

	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Emekli Sandığı</b>	18/236	7,6
<b>SSK</b>	179/236	75,8
<b>Yeşil Kart</b>	31/236	13,2
<b>Bağkur</b>	7/236	3,0
<b>Ücretli</b>	1/236	0,4
<b>Toplam</b>	236	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin yaşadıkları bölge sorgulandı. Hepsi şehirde oturuyordu. Kırsal alandan gelen gebe mevcut değildi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniği'ne başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunun Kartal (% 41,9) ve Pendik (% 29,2) bölgesinde ikamet ettikleri tespit edildi (Tablo-8).

**Tablo-8: Yaşadığı Bölge Dağılımı**

	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Kartal</b>	99/236	41,9
<b>Pendik</b>	69/236	29,2
<b>Tuzla</b>	21/236	8,9
<b>Maltepe</b>	36/236	15,3
<b>Kadıköy</b>	2/236	0,8
<b>Gebze</b>	7/236	3,0
<b>Diğer</b>	2/236	0,8
<b>Toplam</b>	236/236	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin öğrenim durumları sorgulandı. Genellikle yüksek öğrenim görmemiş ve öğrenim seviyeleri birbirine yakın bulundu. Çoğunluğu ilköğretim mezunu idi (% 66,5). Gebelerin sadece 20'si (% 8,5) üniversite mezunu idi (Tablo–9).

**Tablo–9: Öğrenim Durumu**

	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Okur-Yazar Değil</b>	11/236	4,7
<b>İlköğretim</b>	157/236	66,5
<b>Lise</b>	48/236	20,3
<b>Üniversite</b>	20/236	8,5
<b>Toplam</b>	236/236	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin meslek durumları sorgulandı. Hastaların büyük bir çoğunluğunun (% 83,9) çalışmadığı tespit edildi. Riskli meslek gruplarına mensup 10 (% 4,2) hasta tespit edildi (Tablo–10).

**Tablo–10: Mesleki Dağılım**

	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde %</b>
<b>Ev hanımı</b>	198/236	83,9
<b>Öğretmen</b>	6/236	2,5
<b>Sağlık Personeli</b>	10/236	4,2
<b>İşçi</b>	10/236	4,2
<b>Diğer</b>	12/236	5,1
<b>Toplam</b>	236/236	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin gelir durumları sorgulandı. Gebelerin 65'i (%27,5) kötü (<500 YTL), 130'u (%55,1) orta (500–1000 YTL), 31'i (%13,1) iyi (1000–2000 YTL), 10'u (%4,2) çok iyi (>2000 YTL) olarak cevap verdi (Tablo–11).

**Tablo–11: Gelir Düzeyi Dağılımı**

	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>&lt;500 YTL(Kötü)</b>	65/236	27,5
<b>500–1000 YTL (Orta)</b>	130/236	55,1
<b>1000–2000 YTL (İyi)</b>	31/236	13,2
<b>&gt;2000 YTL (Çok iyi)</b>	10/236	4,2
<b>Toplam</b>	236/236	100,0

Hastalara rutin gebelik tetkikleri istenirken AntiHIV, AntiHCV tetkikleri de istendi. Hastaların hiçbirisinde AntiHIV pozitifliğine rastlanmadı. AntiHCV pozitifliği ise sadece bir hastada tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 236 gebenin yapılan tetkikleri sonucunda 9'unda (% 3,9) HBsAg, 37'sinde (% 20,9) AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi (8 hastada HBsAg, 59 hastada AntiHBsAg bakılmadı).

AntiHBs antikoru pozitif saptanan 4 hastanın aşılı oldukları tespit edildi. Aşılanmayan ve HBsAg ve/veya AntiHBs antikoru pozitif olan gebeler etkenle karşılaşmış olarak kabul edildi. Toplam HBV ile karşılaşma oranı % 18,4 olarak hesaplandı (Tablo–12).

**Tablo–12: Çalışma Grubundaki Gebelerde İncelenen HBV'ye İlişkin Temel Serolojik Göstergeler**

	<b>Pozitiflik</b>	
	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>HBsAg</b>	9/228	3,9
<b>AntiHBsAg</b>	37/177	20,9
<b>HBV Karşılaşma</b>	42/228	18,4

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin, operasyon, dış tedavisi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, sarılık geçirme, ailesinde sarılık geçirme öyküleri sorgulandı. Çalışmaya katılanların 74'ünde (% 31,3) operasyon öyküsü mevcut idi. Bunlardan 13'ü HBV ile karşılaşmış idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaya katılanların 148'inde (%62,7) dış tedavi öyküsü mevcut idi. Bunların 27'sinde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı amaçla kan ve kan ürünleri transfüzyon öyküsü sorgulandı. Dokuz gebede pozitif anamnez saptandı. Bunlardan sadece 3 gebede HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Özgeçmişlerinde sarılık geçirdiğini söyleyenlerin sayısı 18 idi (% 7,6). Ancak ne tip sarılık olduğunu bilmiyorlardı. Bu gebelerin 7'sinde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastaların soy geçmişlerinde sarılık öyküsü sorgulandı. 46 (% 19,4) gebenin ailelerinin herhangi bir ferdinde sarılık öyküsü tespit edildi. Aile öyküsü olan 12 gebede HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo–13).

**Tablo–13: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Tıbbi Öyküye (Operasyon, Dış Tedavisi, Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu, Sarılık Geçirme, Ailesinde Sarılık Geçirme) Göre Değerlendirilmesi.**

	HBV Karşılaşma (+)	HBV Karşılaşma (-)	P
<b>Operasyon Öyküsü (+)</b>	13	61	0,81
<b>Dış Tedavi Öyküsü (+)</b>	27	121	0,92
<b>Transfüzyon Öyküsü (+)</b>	3	6	0,23
<b>Sarılık Öyküsü (+)</b>	7	11	0,02
<b>Ailede Sarılık Öyküsü (+)</b>	12	34	0,13

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin HBV ile karşılaşma durumları gelir düzeylerine göre karşılaştırıldı. Gelir düzeyleri <1000 YTL ve >1000 YTL olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Geliri <1000 YTL olan 189 (% 82,9) hastanın 35 inde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi, geliri >1000 YTL olan 39 (% 17,1) hastanın 7'sinde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-14).

**Tablo-14: Hastaların HBV ile karşılaşma durumlarının gelir düzeyi ile ilişkisi**

	Karşılaşma		Toplam
	Var	Yok	
<1000 YTL	35	154	189
>1000 YTL	7	32	39
<b>Toplam</b>	42	186	228

$$X^2 = 0,007, p = 0,933$$

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin HBV ile karşılaşma durumları meslek alt gruplarına göre karşılaştırıldı. Meslek grupları sağlık çalışanı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Sağlık personeli olmayan 220 (% 96,5) hastanın 41'i HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi, sağlık personeli olan 8 (%13,5) hastanın birinde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. Guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-15).

**Tablo-15: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Meslek Alt Gruplarla İlişkisi**

	Karşılaşma		Toplam
	Var	Yok	
Sağlık Personeli	1	7	8
Sağlık Personeli Değil	41	179	220
<b>Toplam</b>	42	186	228

$$X^2 = 0,193, p = 0,645$$

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin HBV ile karşılaşma durumları öğrenim durumu ile karşılaştırıldı. Okuryazar olmayan ve ilköğretim mezunu 164 (% 71,9) hastanın 35'inde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi, İlköğretim sonrası mezun olan 64 (% 28,1) hastanın 7'sinde HBsAg ve/veya AntiHBsAg pozitifliği tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo–16).

**Tablo–16: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Öğrenim Alt Gruplarla İlişkisi**

	Karşılaşma		Toplam
	Var	Yok	
<b>Okuryazar değil/İlköğretim</b>	35	129	164
<b>İlköğretim sonrası</b>	7	57	64
<b>Toplam</b>	42	186	228

$$X^2 = 3,316, p = 0,069$$

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin HBV ile karşılaşma durumları sağlık güvenceleri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında Hepatit B ile karşılaşma oranları açısından istatistiksek anlamlı farklılık tespit edildi ( p= 0,006, Tablo-17). İkili gruplar arasında yapılan ileri analizde, aradaki farkın yeşil kartlı gruptan kaynaklandığı tespit edildi. Hastalar, yeşil kartlı olan ve olmayan hastalar olarak 2 yeni alt gruba ayrıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( p= 0,000, Tablo-18)

**Tablo–17: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Sağlık Güvencesi ile İlişkisi**

	Karşılaşma		Toplam
	Var	Yok	
<b>Emekli Sandığı</b>	3	15	18
<b>SSK</b>	26	146	172
<b>Yeşil Kart</b>	13	18	31
<b>Bağkur</b>	0	6	6
<b>Ücretli</b>	0	1	1
<b>Toplam</b>	42	186	228

$$X^2 = 14,274, p = 0,006$$

**Tablo–18: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Sağlık Güvencesi Alt Gruplar ile İlişkisi**

	Karşılaşma		Toplam
	Var	Yok	
<b>Yeşil Kartlı</b>	13	18	31
<b>Diğer</b>	29	168	197
<b>Toplam</b>	42	186	228

$X^2 = 13,201$ ,  $p = 0,000$

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin HBV ile karşılaşma durumlarının yaş grupları dağılımına bakıldı. Hastalar yaş aralıkları itibariyle 6 gruba ayrıldı. Hepatit B ile karşılaşma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P = 0,117$ , Tablo-19).

**Tablo–19: Hastaların HBV İle Karşılaşma Durumlarının Yaş Grupları İle İlişkisi**

Olguların Yaş Aralıkları (Yıl)	Hasta Sayısı (n) / Yüzde (%)	HBV ile karşılaşma / Yüzde(%)
<b>15–19</b>	13 (% 5,1)	2/228 (% 0,8)
<b>20–24</b>	74 (%31,3)	7/228 (%3)
<b>25–29</b>	82 (%34,8)	19/228 (%8,3)
<b>30–34</b>	40 (%16,9)	6/228 (%2,6)
<b>35–39</b>	23 (%9,6)	7/228 (%3)
<b>40–44</b>	5 (%2,0)	2/228 (%0,8)
<b>Toplam</b>	236 (%100,0)	42/228 (%18,5)

$X^2 = 8,817$ ,  $p = 0,117$

Hepatit B ile karşılaşma durumu ile çalışma parametreleri arasında yapılan lojistik regresyon analizinde, Hepatit B ile karşılaşma riskinin yeşil kartlı olma, kişisel sarılık öyküsü, ailede sarılık öyküsü ile anlamlı ilişki gösterdiği bulundu ( Tablo-20).

**Tablo–20: Yeşil Kartlı Olma, Sarılık Öyküsü ve Ailede Sarılık Öyküsüne Göre HBV ile Karşılaşma Riski**

	<b>Odd's Ratio (OR)</b>	<b>%95 CI (Güvenirlilik aralığı)</b>	<b>P</b>
<b>Yeşil Kartlı Olma</b>	4,476	1,942–10,320	0,000
<b>Sarılık Öyküsü</b>	3,607	1,258–10,339	0,017
<b>Ailede Sarılık Öyküsü</b>	1,795	0,806–4,000	0,152

## 5-TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan HBV enfeksiyonu ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hepatit B virusunun (HBV) bulaşması kan veya vücut salgıları ile olan parenteral-perkütan yol, cinsel ilişki veya enfekte anneden doğum yoluyla yenidoğana olan perinatal-vertikal yol ya da enfekte kişilerle cinsel olmayan yakınlık ile olan horizontal yol ile olmaktadır. Perinatal dönemde, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısı bir anneden yenidoğana enfeksiyon geçişi % 10–20 oranında görülür (82). Hepatit B'nin perinatal geçişi, gebe kadında hastalığın formuna (akut veya kronik oluşuna), hastalık sırasındaki gebelik periyoduna, annenin infektivite durumuna (HBeAg varlığına), annenin ırkına ve coğrafik orijinine bağlıdır. Hepatit B virusunun anneden bebeğe geçişi daha çok Hepatit B enfeksiyonu gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıktığında olmaktadır. Akut enfeksiyon birinci veya ikinci trimesterde ortaya çıktığında geçiş olmamaktadır (83). Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğum sonrasında oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş esnasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle olmaktadır (31). Kordon kanında anti-HBcIg' nin bulunmaması, enfeksiyonun intrauterin değil, travay sırasında veya doğumdan sonraki günlerde kazanıldığını göstermektedir (84). Bu oran, annenin Hepatit B infektivite antijeni (HBeAg) pozitif olduğu durumlarda % 90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ancak bu nedenle sütün kesilmesi zorunlu değildir (82).

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar nedeni ile dünya ülkeleri düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak üçe ayrılır. Yüksek endemik bölgede taşıyıcılık % 5–20 oranındadır ve yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyon siktir. Orta endemik bölgeler için taşıyıcılık % 2–5 ve HBs antikor (Anti-HBs) pozitifliği % 20–50 arasındadır. Düşük endemik bölgelerde ise taşıyıcılık % 0.1–2 iken Anti-HBs seropozitifliği % 10 dolaylarındadır (56).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen seropozitivite oranları % 25-60' lar arasında değişmektedir. Buna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir (56).

Orta endemik bölge olarak bildirilen ülkemizde, bazı bölgelerde yüksek seropozitivite bildirilmesi nedeniyle, İstanbul Anadolu yakası, Gebze, Adapazarı, Yalova, Kocaeli bölgesinin en büyük hastanesi (10.000 hasta/gün kapasiteli) konumunda olan ve ağırlıklı olarak orta-düşük sosyoekonomik statülü popülasyona hizmet veren hastanemize başvuran gebelerdeki HBsAg-AntiHBs pozitifliğini, HBV ile karşılaşma oranını ve risk faktörleri ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

1998 yılında ülke genelinde 20472 gebede değerlendirilen AntiHBs pozitifliği % 23,2 olarak yayımlanmıştır (10). Ayrıca Viral Hepatit ile Savaşım Derneği'nin 2000 raporunda, Türkiye'de yapılan çalışmalarda, AntiHBs pozitifliği % 20,6 ile % 52,3 arasında bildirilmektedir (59). Yaptığımız bu çalışmada, bizim de bulduğumuz % 20,5 'lik AntiHBs oranı bu değerlerle uyumlu gözükmektedir.

Ayrıca, Türkiye'de çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda gebelerdeki HBsAg sıklığının % 2,8 ile % 19,2 arasında değiştiği bildirilmektedir (10) (Tablo-21). Tablo incelendiğinde geniş serili çalışmalarda bu oran % 3,69 ile % 5,1 gibi sınırlı bir aralıkta değişmektedir. Türkiye'de, gebe kadınlarda yapılan HBV taraması, en yüksek olgu sayısı ile Kuru ve arkadaşlarına aittir (85). Bu çalışmada yer alan, İstanbul'da yaşayan 5366 gebede HBsAg pozitifliği % 4,2 olarak rapor edilmektedir. Ayrıca, 1998 yılında ülke genelinde gebelerde HBsAg pozitifliği % 4,4 olarak yayımlanmıştır (10). Bizim çalışmamızda bulunan % 3.9' luk değer bu oranlarla uyumlu gözükmektedir.

**Tablo–21: Türkiye'deki Çeşitli Merkezlerde Yapılan Çalışmalarda, Gebelerde Tesbit Edilen HBsAg Sıklığı (10)**

Araştırmacı	Yıl	Yer	Sayı	HBsAg(+) (%)
Özsoylu ve ark	1975	Ankara	1002	3,68
Turhanoğlu ve ark	1987	Diyarbakır	-	19,2
Dönmez ve ark	1987	Kayseri	74	9,45
Uzunlimalıoğlu ve ark	1988	Ankara	1200	5,1
Kurt ve ark.	1989	Ankara	741	4,5
Perk ve ark	1991	İstanbul		4,4
Tuncer ve ark	1992	İstanbul	106	2,8
Kuru ve ark	1992	İstanbul	2207	5,1
Demirci ve ark	1993	İstanbul	3165	4,9
Küpeloğlu ve ark	1994	İstanbul	77	9,1
Gül ve ark	1997	Van	98	4,08
Aslan ve ark	2000	Şanlıurfa	450	4,66
Sırmatel ve ark	2002	Şanlıurfa	397	9,3
Karaca ve ark	2003	İstanbul	460	4,4
Harma ve ark	2003	Şanlıurfa	136	7,3
Börekçi ve ark	2004	Mersin	114	3,5
Yegane ve ark	2004	Manisa	69	7,2
Saveci E.	2006	İstanbul	197	1,5

Akhter ve arkadaşları ile Marinier ve arkadaşları, yaş arttıkça Hepatit B virus enfeksiyonu riskinin arttığını ileri sürmektedirler (86.87).

Çalışmamızda HBsAg pozitif ve HBsAg negatif olan gebeler arasında ve HBV ile karşılaşan ve karşılaşmayan gebeler arasında yaş farkının olmadığı tespit edilmiş olsa da en sık HBV seropozitifliği % 8,3 oranıyla, 25–29 yaş arasındaki gebelerde gözlenmiştir. Hepatit B

seropozitivitesi azalan sıklıkla yaş gruplarına göre şöyle bulunmuştur: 20–24 ve 35–39 yaş arası % 3, 30–34 yaş arası % 2,6, 15–19 ve 40–44 yaş arasında % 0,8. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 27 olup, tarama yapılan gebelerin yarısından fazlası 29 yaşından genç olup, 35 yaş üzerindeki gebeler, tüm grubun yalnızca % 11,2' sini oluşturmaktaydı. İleri yaş gebeliklerindeki hasta sayımızın az olmasının, HBV seropozitivitesi ile yaş faktörü arasında bir ilişki bulamamıza neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde, meslek gruplarına göre HBV ile karşılaşma oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastalarımızın çoğu evhanımı idi. HBV ile karşılaşan 42 hastanın 38'i (% 90,5) evhanımı, 1'i öğretmen, 12'si sağlık personeli, 2'si diğer meslek grubuna mensup idi. Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlık personelinde AntiHBs pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (88). Gül ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AntiHBs pozitif olan toplam 18 gebenin 14' ü evhanımı, 4' ü çalışan olup bunlardan sadece biri sağlık personeli idi (hemşire) (83) Bizim çalışmamızda, AntiHBs pozitif olan 46 gebenin 38'i evhanımı, 4 tanesi sağlık personeli (2'si aşılı), 2'si öğretmen (1'i aşılı) ve 2'si diğer meslek guruplarına mensup idi.

Hepatit B seropozitifliğini, hastaların doğum yeri ve yaşadıkları bölgeye göre değerlendirdiğimizde, herhangi bir farklılık tespit edemedik. HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim arasında fark olmadığını belirten yayınlar bulunmaktadır (89). Buna karşın Mehmet ve arkadaşları kırsal kesimde HBsAg pozitifliğinin kentsel kesime göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir (90). Güneydoğu Anadolu bölgesine ait çalışmalarda, çocuklarda asemptomatik HBV taşıyıcılığı Şanlıurfa için % 12,5, Diyarbakır için % 13,9 olarak bildirilmektedir (91.92). Bu oranlar, Batı bölgesinde bulunan Bursa'da % 4,8, İstanbul'da ise % 6,5'dir (93.94). Buradan anlaşılacağı gibi gelişmiş bölgelerde HBV endemisi düşüktür. Ayrıca, gebeleri eğitim durumlarına göre karşılaştırdığımızda, HBV seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Ancak, bazı çalışmalarda düşük eğitimin HBV İnfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (90).

HBV için riskli popülasyonları, eşcinseller, çok eşli heteroseksüeller, damar içi uyuşturucu madde kullananlar, işitme engelliler zihinsel engelliler, berber-kuaförler, kasaplar, kahvehane işletenler, mahkumlar, temizlik işçileri, sağlık çalışanları, sık kan transfüzyonu yapılanlar sayılabilir. Dünya genelinde yapılan çalışmalara baktığımızda; 2006 yılında Kenya'da 2241 gebede yapılan bir çalışmada, HBsAg oranı %9,3 AntiHBs oranı %30,2 olarak tespit

edilmiştir (95). Yine 2006 yılında Brezilya’da 3188 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada HBV seropozitivitesi, % 18,5 olarak saptanmıştır (96). 2004 yılında Fransa’da 15 yıllık bir retrospektif çalışmada 22859 gebe değerlendirilmiş HBsAg pozitifliği % 0,65 olarak tespit edilmiştir (50). 2007 yılında Taiwan’ da 16926 gebenin dahil edildiği bir çalışmada HBV seropozitivitesi % 10,457 olarak tespit edilmiştir (97). Yine İspanya’da 2001 yılında yapılan bir çalışmada HbsAg Pozitifliği % 0,4 olarak tespit edilmiştir (98). Dünya istatistiklerine de baktığımızda gebe kadınlarda HBV seropozitivitesinin epidemiyolojik olarak toplumların sosyoekonomik ve kültür düzeyleriyle değişkenlik gösterdiği, HBV’ nin ağırlıklı olarak gelişmekte olan ülkelerin sorunu olduğu sonucuna varmak mümkündür. Düşük sosyoekonomik ve kültürel düzeyin HBV için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Düşük sosyoekonomik ve kültürel düzeyin HBV için bir risk faktörü olduğu yapılan bazı diğer çalışmalarda da belirtilmiştir. Ertekin ve ark. HBsAg pozitifliğinin sosyoekonomik düzey düşüklüğünde arttığını gözlemlemişlerdir (99). Biz çalışmamızda, gebelerin HBV seropozitifliğinin gelir düzeyine göre değişmediğini gözlemledik. Ancak, sosyoekonomik statünün bir göstergesi olarak kabul edilebilecek olan, hastaların bağlı oldukları sosyal güvence kurumlarına göre HBV seropozitivitesini incelediğimizde, yeşil kartlı gebelerde anlamlı oranda HBV seropozitifliğinin arttığını gösterdik. Buradan yola çıkarak, düşük sosyoekonomik düzeyin genel toplumda olduğu gibi, gebelerde de HBV enfeksiyonu ile karşılaşma olasılığı açısından bir risk faktörü olabileceği sonucuna vardık.

Ailede sarılık öyküsüne göre HBV seropozitivitesini karşılaştıran çalışmalara baktığımızda, HBsAg pozitif olan 27 kişinin ve bunların aile bireyi olan 66 kişinin incelendiği bir çalışmada aile bireylerinde, HBsAg % 22,7 oranında pozitif bulunmuştur (100). Ayrıca, Mehmet ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kırsal bölgede ailede sarılık hikayesinin bulunmasının HBV ile karşılaşma açısından bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda, HBV seropozitivitesi ile ailede sarılık öyküsü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır; ancak p değeri 0,06’dır. HBV ile karşılaşan 42 hasta sayısı artarsa, aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak, literatürden farklı bir sonuca ulaşmamızın nedeninin Tip 1 hata yapmış olabileceğimizden kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca, kişisel sarılık öyküsü olanlarda, daha fazla HBV seropozitivitesi saptadık. Yapılan literatür araştırmamızda, bizim bilgimiz kadarıyla, kişisel sarılık öyküsü ve HBV seropozitivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir yayına rastlamadık.

Ayrıca HBV' nin başlıca bulaşma yollarından olan operasyon, diş tedavisi ve kan transfüzyonu öyküleri ile HBV seropozitivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Kan ve kan ürünü alanlarda her alıcı için post transfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10,000 olduğundan dolayı, istatistiksel anlamlı fark tespit edilmesi için çok daha geniş sayıda, toplum bazlı araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz. Aynı şekilde, operasyon ve diş tedavisi geçiren hastaların sayısı arttırıldıkça, HBV ile karşılaşan hasta sayısının da artabileceğini düşünüyoruz.

Hepatit B ile karşılaşma durumu ile çalışma parametreleri arasında yapılan lojistik regresyon analizinde, HBV ile karşılaşma riskinin; yeşil kartlı olanlarda 4,476 kat arttığını, kişisel sarılık öyküsü olanlarda 3,607 kat arttığını, ailede sarılık öyküsü olanlarda ise 1,795 kat arttığı ve anlamlı ilişki gösterdiği bulundu

Günümüzde, Hepatit B immünizasyonunda, güvenilir ve etkinliği yüksek rekombinant aşı kullanılmaktadır. Halen dünyanın 129 ülkesinde, infant ve adolesanların rutin aşılmasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1997'de önerilen aşılama programı uygulanmaktadır (82). Ülkemiz bu programa, 1998 yılında dahil olmuştur (82). Temas sonrası profilaksinin en önemli olduğu durum, vertikal geçiştir. HBV ile infekte annelerden doğan bebeklerdeki perinatal infeksiyonun, % 90' lara varan oranda kronikleştiği bilinmektedir. Bu bebeklere, doğumu takiben derhal Hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG) ve rekombinant Hepatit B aşısı birlikte uygulandığında, % 94 oranında koruma sağlamaktadır (82). Bu nedenle, tüm gebelerin antenatal dönemde HBV taşıyıcılığı yönünden değerlendirilmesi, olası vertikal geçişin engellenmesi yönünden büyük önem taşımaktadır. HBV ile infekte anne adaylarının antenatal dönemde belirlenmesi, doğan bebeklerdeki perinatal infeksiyonun önlenmesi için gerekli hazırlıkların yapılmasını (Hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG) ve rekombinant Hepatit B aşısı) sağlayacak, HBV ile oluşabilecek kronik hepatit infeksiyonunun böylece önüne geçilebilecektir. Ayrıca, anne adaylarının HBV taşıyıcılık durumunun bilinmesi ile, doğumhane ve ameliyathane kontaminasyonu gerekli sterilizasyon yöntemleriyle önlenilecek; böylece gerek diğer anne adayları gerekse de sağlık personelinin infeksiyon ile karşılaşma riski azaltılarak önemli bir koruyucu hekimlik hizmeti sağlanmış olacaktır.

## 6-SONUÇ

Çalışmamızda Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniği'ne başvuran gebe kadınlarda rutin kontrolleri esnasında AntiHIV, AntiHCV, HBsAg ve AntiHBsAg tetkikleri yapılarak; HBV ile karşılaşma oranlarına bakılmış, risk faktörlerini araştırmak için anket formu doldurulmuştur.

- ✓ 236 gebe çalışmaya alınmıştır.
- ✓ 8 gebenin anket formu doldukları halde kan örneği vermedikleri tespit edilmiştir.
- ✓ 9 (% 3,9) gebede HBsAg pozitif bulunmuştur.
- ✓ 37 (% 20,9) gebede AntiHBsAg (+) bulunmuştur (4 hastanın aşılı olduğu tespit edilmiştir).
- ✓ Toplam HBV ile karşılaşma oranı % 18,4 bulundu.
- ✓ Yaş grupları dağılımına göre HBV ile karşılaşma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır, ancak 35–39 yaş grubunda bulunan % 8,3 oranındaki HBV ile karşılaşma oranı diğer yaş gruplarından daha yüksek bulunmuştur.
- ✓ Ailede sarılık hikâyesi ile HBV seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır; ancak p değeri 0,06'dır. HBV ile karşılaşan 42 hasta sayısı artarsa, aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak, literatürden farklı bir sonuca ulaşmamızın nedeninin Tip 1 hata yapmış olabileceğimizden kaynaklandığını düşünülmüştür.
- ✓ Kişisel sarılık hikâyesi ile HBV seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Sarılık hikâyesi olan 18 gebenin yedisinde HBV seropozitifliği saptanmış, riski 3,607 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

- ✓ HBV' nin başlıca bulaşma yollarından olan operasyon, diş tedavisi ve kan transfüzyonu öyküleri ile HBV seropozitivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Çok daha geniş sayıda, toplum bazlı araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmüştür.
- ✓ HBV seropozitifliğini, hastaların doğum yeri ve yaşadıkları bölgeye göre değerlendirdiğimizde, herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Gebelerin tümünün şehirde yaşıyor olması nedeniyle kırsal alanda yaşamının HBV ile karşılaşmaya etkisine bakılamamıştır.
- ✓ Hastalar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde, meslek gruplarına göre HBV ile karşılaşma oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- ✓ HBV seropozitifliğini gelir düzeyine göre karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir.
- ✓ HBV seropozitifliğini, hastaların Sağlık güvencelerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yapılan ileri analizlerde farkın yeşil kartlı popülasyondan kaynaklandığını. Yeşil kartlı olmanın HBV ile karşılaşma riskini 4,476 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu da istatistiksel anlamlılık tespit edemesek de, bize sosyoekonomik durumun düşük olduğu popülasyonda riskin daha fazla olduğunu düşündürmüştür.

## Öneriler

Türkiye'nin orta endemik bölgede bulunması nedeniyle Sağlık Ocakları, Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezleri (AÇS/AP Merkezleri), Üreme Sağlığı Merkezleri gibi 1. Basamak sağlık kurumlarında başta HBV enfeksiyonları olmak üzere Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların bulaşma ve korunma yollarına yönelik özellikle ergenler, evlilik öncesi çiftler ve hizmet almaya gelmiş her bireye danışmanlık eğitimleri düzenlenebilir. Özellikle riskli gruplara ki bu tez çalışmasında yeşil kartlılarda, HBV seropozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasından yola çıkarak, düşük sosyoekonomik düzeyde yaşayanların, sarılık öyküsü pozitif olanların, aile öyküsü pozitif olanların 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.

Sonuç olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve infekte annelerden bebeklerine vertikal olarak geçebilen Hepatit B virus infeksiyonundan bebeği korumak için anne adayları daha gebelik planlanırken taşıyıcılık açısından taranmalıdır. Gebelikte tarama yapılmamış ise doğum sırasında mutlaka HBsAg bakılmalı, pozitif olduğu takdirde HBeAg bakılmalıdır. HBeAg pozitif olan olgularda vertikal transmisyon oranı % 90' ları bulmaktadır. HBeAg negatif olgularda ise geçiş oranları %10–20 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle, HBsAg pozitif ve özellikle HBeAg pozitif olan olgularda bebeğe aşı ve HB İmmunglobulin (HBIG) yapılmalıdır.

## 7-ÖZET

HBV ile infekte annelerden doğan bebeklerin infeksiyon 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 ilişkisinin araştırması amaçlanmıştır. Çalışmamızda Mayıs 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniği' ne başvuran, yaş aralığı 17-44 arasında değişen 236 gebenin HBV ile karşılaşma oranları ve karşılaşanlardaki muhtemel risk faktörlerinin HBV infeksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. Başvuran tüm gebelere risk faktörlerini sorgulayan anket formu doldurulmuştur. Gebelikle ilgili rutin tetkikler yapılırken HBsAg, AntiHBs, AntiHIV, AntiHCV testleri çalışılmıştır. Veriler bilgisayar ortamında değerlendirilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır. HBsAg ve/veya AntiHBs pozitifliği saptanan ve aşılama öyküsü olmayanlar hayatlarının bir döneminde HBV ile karşılaşmış olarak kabul edilmiştir. Karşılaştırılmalı istatistiksel analizler HBV ile karşılaşan gebeler üzerinden yapılmıştır. Gebelerin 9' unda (% 3,9) HBsAg pozitifliği, 37' sinde (% 20,9) AntiHBs pozitifliği tespit edilmiştir. Toplam HBV ile karşılaşma oranı % 18,4 olarak saptanmıştır. Yaş grupları, eğitim düzeyleri, geçirdikleri operasyonlar, diş tedavileri, kan transfüzyonu, yaşadığı bölge, meslek gruplarıyla HBV ile karşılaşma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sosyoekonomik düzeylerine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte sosyoekonomik durumun bir göstergesi olarak yeşil kartlı popülasyonda anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz % 3,9 oranındaki HBsAg pozitifliği Türkiye'de yapılmış benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. 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, AntiHBs

## 8- KAYNAKLAR

- 1- Curry MP, Chopra S: Acute Viral Hepatitis. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1426-1440
- 2- Aygen B: Hepatit A Virusu. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;1340-1349.
- 3- Yenen OŞ: Akut Viral Hepatitler. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2002;820-834
- 4- Erensoy S. Hepatit Etiyolojisinde Sorgulanan Yeni Viruslar. Tekeli E, Balık İ (eds) Viral Hepatit 2003 içinde. Ankara, 2002: 270-285
- 5- Sehgal R. SEN Virus Infection - A New Hepatitis Virus: a review. Indian J Pathol Microbiol. 2003; 46(2):253-5
- 6- Avşar E, Tözün N. 20002' li Yıllarda Kronik Viral Hepatit. Tekeli E, Balık İ (eds) Viral Hepatit 2003 içinde. Ankara, 2003:520
- 7- 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.)
- 8- Tabak F. Akut Viral Hepatitler. Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı (Tabak F), Nobel tıp Kitabevleri, 2. Baskı, İstanbul, 2003, s233-242.
- 9- 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.
- 10- Mıstık R, Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi - yayınların irdelenmesi, ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007; Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 1. baskı, 2007;s:10-50.
- 11- Saveci E, Gebelerde Hepatit B seroprevelansı Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi İstanbul; 2006

- 12- Dündar İH, İnal AS: Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E: Viral Hepatit 2005. Orhan Matbaası, İstanbul 2005;9- 20.
- 13- Mahoney FJ. Update On Diagnosis, Management And Prevention Of Hepatitis B Virüs Infection. Clin Microbiol rev 1999;12:351-66
- 14- Purcell RH, the discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993,104:955-63
- 15- 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.
- 16- Takata Y, Kurokawa H, Fukuda J. Transfusion transmitted (TTV) in dental patients. International Journal Of Oral and Maxillofac Surgery. 2003; 32(2): 184-187
- 17- Sehgal R. SEN virus infection - a new hepatitis virus: a review. Indian J Pathol Microbiol. 2003; 46(2): 253-5.
- 18- Totsuka A, Moritsugu Y. Hepatitis A virüs proteins. Intervirology 1999;631-667
- 19- Akbulut A: HAV İnfeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık İ: Viral Hepatit 2003. Roche, İstanbul, 2003;57-84.
- 20- Bell BP, Anderson DA, Feinstone SM: Hepatitis A Virüs. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005;2162-2184.
- 21- Leblecioğlu H:A'dan E'ye akut viral hepatitler: Klinik. Ed: Uzun Ö, Ünal S: Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Cilt II. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2002;567-572.
- 22- Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. İmmunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers Gut 1977;18:997-1003
- 23- Denniston KJ, Hoyer BH, Smedile A, et al cloned fragment of the hepatitis delta virus RNA genome: sequences and diagnostic application. Science 1986;:232:873-75

- 24- Polish LB, Gallagher M, Fields HA, et al. Delta Hepatitis; molecular biology and clinical and epidemiological features. Clin microbiol rev 1993; 6(3):211-229
- 25- Smedile A, Verne G, Hepatitis D. Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and therapy. Inspector s(ed) Viral Hepatitis. New Jersey: Humana Press; 1999:129
- 26- Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. Hepatology 2000;32:824-27
- 27- Leblebicioğlu: HDV İnfeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık İ: Viral Hepatit 2003. Roche, İstanbul, 2003; 244-251
- 28- Yücel A, Tabak F, Günümüzde virus hepatitleri. Ed: Yücel A, Tabak F. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği. İstanbul 1998;11:1-2
- 29- Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E. An Overview. Annu. Rev. Med. 1996;47:257-266
- 30- Huang RT, Li DR, Wei J, Huang XR, . Isolation and identification of Hepatitis E virus in Xinjiang, China. Journal of general virology 1992;73:1143-1148
- 31- Aydın K. Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Ed: Tabak F, Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2007. 2006:285-309
- 32- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infections. Journal of viral hepatitis 1997;4:155-165
- 33- Robert H. Purcell, Suzanna U. Emerson. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2204-2218.
- 34- Clayson ET, Myint KSA, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding, IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. The Journal of Infectious Diseases 1995; 72:927-933
- 35- Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, et al. Molecular and serological analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. J Med Virol 1995; 46:81-90

- 36- Erensoy S, : hepatit etyolojisinde sorgulanan yeni viruslar. Ed: Tekeli E, Balık İ: viral hepatit 2003. Roche, İstanbul, 2003; 270-80.
- 37-Xiang J, Klinzman D, Mclinden J, et al. Characterization of hepatitis G virus (GB-C virus) particles. Evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. J virol 1998;72:2738-44
- 38- Kaya O ve ark. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Isparta 2005;(14);8:s179
- 39- Badur S. Hepatit G Virus ve Yeni Hepatit Virusları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi içinde. İstanbul, 2002: 1405-1408
- 40- Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. Arch Virol 2000; 145:979-93.
- 41- Choo QL ve ark. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-62
- 42- Shukla DD ve ark. Evaluation of complete genome sequences and sequences off individual gene products fort he classification of hepatitis c viruses Arch Virol 1995;140:1747-61
- 43- Clarke B. Moleculer virology of hepatis c virus. J Gen Virol 1997;78:2397-410
- 44-Bartenschlager R,lohman V.replication of the hepatitis c virus. Baillierre's clin Gastroenterol 2000;14:261-70
- 45- Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji kitabı.2002: (2):1379
- 46- WHO, Global surveillanace and control of hepatitis C J Viral Hepat 1999;6:6:35-47
- 47- Şentürk H. Hepatit C Virüsü Klinik bulgular ve tanı. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003:222-25

- 48- Tabak F, Yıldırım B, Mert A, Akdoğan m, The Risk Factors of HCV infection in Turkey, EASL postgraduate course abstarct book 1998;149
- 49- DiBisceglie Am, Natural History Of Hepatitis C: Its İmpact On Clinical Management, Hepatology 2000; 31: 1014-18
- 50- 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
- 51- World Health Organization. HepatitisB. 2002. 2 ; ww . int / csr / disease / hepatitis / whodscsrlyo 2002
- 52- Robinson WS, Clayton DA, Gren man RL; DNA of a a human hepatitis B, virus candidate, J Virol. 14: 384, 1974
- 53- Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B Virusu. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M:İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;1350-57
- 54- Hollinger FB, Dienstag JL,.Hepatitis B and D viruses. In:Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds) Manual of clinical Microbiology Washington ASM pres;1999:1025
- 55-Alkan G N, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1):56-58
- 56- Özdemir D, Kurt H, HBV infeksiyonlarının epidemiyolojisi, ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007; Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 1. baskı, 2007;s:108-122
- 57- Sünbül M, Saniç A, Eroğlu C, Akçam Z, Hökelek M, Leblebicioğlu. Sağlık personelinde hepatit B göstergelerinin seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1):22-24

- 58- Vyas GN, Yen TSB, Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. in; Specter S. Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy, and prevention. New Jersey: Humana Press; 1999:35
- 59- Mıstık R: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu; 2000
- 60- 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
- 61- 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
- 62- Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. Am J Med 1996;100:98-109
- 63- Kurt H. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.129
- 64- Gianotti F. Popular acrodermatitis of childhood an Australia antigen disease. Arch. Dis. Child. 1973; 48:794
- 65- Şenol E, Aktaş F. Asemptomatik hepatit B yüzey antijen (HBsAg) taşıyıcılarının izlemlerinde karşılaşılan sorunlar ve prognos. Viral Hepatit Dergisi 1996; (1):28-31
- 66- Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). principles and practice of inf ectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1297-1331
- 67- Huo TI, Wu jc, Lee PC, et al. Sero-clearence of hepatitis B virus antigen in choric carriers does not necessarily imply a good prognosis. Hepatology 1998;28:231-6.....68-Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. J Viral Hepat 2002; 9(4): 243-257
- 69- Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N, et al. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36(3): 869-875

- 70- Oesterreicher C, Hammer J, Koch U, et al. HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48(6); 1967-1971
- 71- Çener K, HBsAg(+) Gebelerde Transplental Geçişin Araştırılması, Kadın hastalıkları ve uzmanlık tezi, Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi ve Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; 2005: 26-27
- 72- 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
- 73- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-66
- 74- Onağ A, Bakkaloğlu B, Oksel F, Vurgun N, Taneli B. Düşük doz hepatit B aşılması ve sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):19-22
- 75- Kaleli B. ve ark, Gebelerde ve Bebeklerinin kordon Kanlarında HBs Ag pozitifliği, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, *Perinatoloji Dergisi* ;1997 (5)
- 76- Kurt M, Tayfur Ö, Harmanlı Ö, Batman F. Gebelikle ilgili karaciğer hastalıkları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:53-64
- 77- Keklioğlu M, Çelebi I. İnsan Bağışıklık Noksanlığı İnfeksiyonu (HIV). *The Merck Manual Tanı Tedavi El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1995, Cilt 1 , Sayfa 77-85
- 78- 2004 Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS, 2004
- 79- Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. ikinci 6 Aylık Geri Bildirimi 2004
- 80- Centers for Disease Control and Prevention. HIV and AIDS - United States, 1981-2001. *MMWR* 2001;50:430- 434

- 81- Noe A, Verhofstede C, Plum J., The AIDS epidemic: the spread of a deadly disease in the biotech era, *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004;18(2):178-82
- 82- Tümer A. Ünal S., HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma, Aile ve Toplum Eğitim Kültür ve Araştırma Dergisi, Cilt 1, Sayı 4, Eylül Aralık 2001
- 82- Harma M. ve ark. Gebelerde Hepatit B Taşıyıcılığı ve Yenidoğana Vertikal Geçiş. *Perinatoloji Dergisi*.Cilt:11, Sayı:1-2/2003;29-32
- 83- Gül A, Bir Grup Gebede Hepatit B ve Hepatit C Prevelansı, *Perinatoloji Dergisi*.1998; cilt:6,Sayı:3
- 84- Milich DR. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4 (sup-4): 25-30
- 85- Kuru U, Turan O, Kuru N, Sağlam Z, Ceylan Y, Nurluoğlu M,et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 248-5
- 86- Akhter Talukte MOK, Bheniyan N, Chowdhury TA, İslam MN, Beum S: Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Mother and Its Transmission to Infants. *Indian J Pediatr*, 59: 411-15, 1992
- 87- Marinier E, Barrois V, Larouze B: Lack of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection in Senegal. *West Africa j Pediatr*, 106: 843-47, 1985
- 88- Kılıçturgay K, Balık İ: Viral Hepatit 94. *Hepatit Epidemiyolojisi*. İstanbul. 91, 1994
- 89- Karabay O, Serin e, Tamer A ve ark. Hepatitis b carriage and brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Türk J gastroenterol* 2004;15:11-13
- 90- Mehmet D, Melikşah E, Şerif Y, Günay S, Tuncer O, Zeynep s, Prevalance of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risc factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpp J infect Dis* 2005;58:15-19

- 91- Kösecik M, Emiroğlu H, Tatlı MM, Koçyiğit A, Ö Erel, Ataş A. şanlıurfa yöresindeki çocuklarda asemptomatik hepatitis B virüs taşıyıcılığı prevalansı. Türk Pediatri Arşivi 1998:106-9
- 92- İlçin E, Dağtekin H, Turhanoğlu A, Arıkan E. Diyarbakır ili kırsal kesiminde 10 ve yukarı yaş gruplarında HBsAg ve anti- HBs dağılımı. Türk Hij Den Biyol Derg 1990; 47:154
- 93- Mıstık R, Töre O, Kılıçturgay K. Bursa yöresindeki hepatitis B yüzey antijen pozitifliği dağılım özellikleri. Mikrobiyol Bülteni 1991; 47: 154
- 94- Kuru Ü, Şenli S, Türel L, Kuru N, Bafıkent A, Ulucaklı Ö. Age spesific seroprevalence of hepatitis B virus infection. Turk J Pediatr 1995; 37: 331-8
- 95- Okoth F ve ark. Seroprevalence of Hepatitis B markers in pregnant women in Kenya. East Africa J, 2006;83(9):485-93
- 96- Bertolini DA ve ark. Prevalence of serological markers of Hepatitis B virus in pregnant Women from parana State, Brasil Braz J Med Biol res, 2006;39(8):1083-90
- 97- Liu CY, Chang NT, Chou p, Seroprevalence Of HBV Immigrant pregnant Women and Coverage Of HBIG Vaccine For neonates born To Chronically Infected Immigrant Mothers In Hsin-Chu Country, Taiwan. Vaccine 2007;25(44):7706-10
- 98-Gutierrez-Zufiaurre N ve ark. Seroprevalence Of antibodies Against T.Pallidum, Toxoplasma Gondii, rubella Virus, HBV, HCV and HIV In Pregnant Women. Departmanto de Microbiologia, Hospital Universitario de salamanca, Spain.2007
- 99-Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Seroepidemiology of hepatitis B infection in an Urban pediatric population in Turkey. Public health 2003
- 100-Dikici N, Ural O. Hepatit B virusunun Aile İçi Geçişi. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 82-87.