

**T.C.
S.B. İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ
Şef Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr.Birtan BORAN
I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi**

**GEBELERDE
HBs Ag VE ANTİ-HCV
SEROPREVALANSI**

Dr. Özlem KAYNAKGÖZ ÖZGÜL

Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2008

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, yetenek ve tecrübelerinden yararlandığım iyi bir Aile Hekimi olmamda emeği geçen değerli hocalarım; 3. Cerrahi Klinik Şefi Op.Dr. Arslan Kaygusuz, Psikiyatri Klinik Şef Yardımcısı Doç. Dr. Timuçin Oral, 4. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Füsün Erdenen, Bakırköy Sadi Konuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Sami Hatipoğlu, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç.Dr. Birtan Boran, Dr. Mecdi Ergüney, Aile Hekimliği koordinatörü I. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Cüneyt Müderrisoğlu ve tez çalışmamda yardımlarından ötürü Op.Dr. Haluk Bacanakgil'e ayrıca birlikte çalıştığım tüm uzmanlara ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürler.

Dr Özlem Kaynakgöz Özgül

İstanbul, 2008

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
BULGULAR.....	53
TARTIŞMA.....	62
SONUÇLAR.....	71
ÖZET.....	73
KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

HBV: Hepatit B virüsü

HBsAg: Hepatit B yüzey (surface) antijeni

Anti HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor

HBcAg: Hepatit B kapsid (capsid) antijeni

Anti HBc: Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor

HBeAg: Hepatit B kor (core) antijeni

Anti HBe: Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HBIG: Hepatit B Immunoglobulin

HCV: Hepatit C virüsü

RIA: Radyoimmunosorbent assay

ELISA: Enzym linked immunosorbent assay

PCR: Polimerase chain reaction

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IFN: İnterferon

RIBA: Rekombinan immünoiblot testi

ORF: Open reading frame

CTL: Sitotoksik T lenfosit

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Türkiyede çeşitli gruplarda HBsAg ve Anti HBs oranları
- Tablo 2.** Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalarda HBsAg seroprevalansı
- Tablo 3.** Hepatit B viral enfeksiyonunun evreleri
- Tablo 4.** Hepatit B serolojik belirleyicilerin anlamlılıkları
- Tablo 5.** Maternal serum HBV durumu ve HBV enfeksiyonunun bebeklerdeki etkileri
- Tablo 6.** Viral hepatit B immünoproflaksisi
- Tablo 7.** Hepatit aşılmasının endikasyonları
- Tablo 8.** Türkiye’de bulunan HBV aşıları
- Tablo 9.** Doğumda yakalananlara uygulanacak aşı şeması
- Tablo 10.** Doğumda yakalanamayan bebeklere uygulanacak aşı şeması
- Tablo 11.** Bebeğin yakalandığı tarihte uygulanacak aşı takvimi
- Tablo 12.** Erişkinlerde aşı şeması
- Tablo 13.** HCV genotiplerinin coğrafi dağılımları
- Tablo 14.** Türkiye’de çeşitli gruplarda anti-HCV pozitifliği
- Tablo 15.** HCV enfeksiyonu için riskli gruplar ve bulaşma şekilleri
- Tablo 16.** HCV enfeksiyonu açısından yüksek riske sahip ve taranması gereken kadınlar
- Tablo 17.** HCV enfeksiyonunun klinik tanısında kullanılan laboratuvar testler
- Tablo 18.** Hepatit C de tanısal testlerin kullanımı
- Tablo 19.** Anti-HCV negatif olduğu halde HCV-RNA saptanan durumlar
- Tablo 20.** Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi endikasyonları
- Tablo 21.** Kronik Hepatit C Tedavisi
- Tablo 22.** Peginterferon tedavisine yanıtı arttıran faktörler

Bulgular Tablo

- Tablo 1.** Çalışma grubundaki gebelerde HBV ve HCV’ye ilişkin serolojik göstergeler
- Tablo 2.** Gebelerin yaş dağılımının HBsAg, Anti-HCV ve Hepatit aşısı ile ilişkisi
- Tablo 3.** Gebelerin parenteral risk faktörleriyle HBsAg durumu ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** HBV'nin temel yapısı
- Şekil 2.** Hepatit B virusünün genom organizasyonu
- Şekil 3.** Hepatit B virüsün replikasyonu
- Şekil 4.** Kronik HBV enfeksiyonunun coğrafik dağılımı
- Şekil 5.** Akut Hepatit B enfeksiyonunun serolojik gidişi
- Şekil 6.** Progresif Hepatit B virus enfeksiyonunun serolojik gidişi
- Şekil 7.** HCV modeli
- Şekil 8.** HCV genom organizasyonu
- Şekil 9.** HCV'nin hayat siklusu
- Şekil 10.** HCV'nin dünyadaki prevalansı
- Şekil 11.** İyileşen akut HCV enfeksiyonunun serolojik paterni
- Şekil 12.** Kronik enfeksiyona ilerleyen akut HCV'nin serolojik paterni

Bulgular Şekil

- Şekil 1.** HBsAg sonuçlarının eğitim durumlarına göre dağılımı
- Şekil 2.** Gebelerin gelir düzeyi ve HBsAg seroprevalansı ilişkisi
- Şekil 3.** Gebelerin çalışma durumu ve HBsAg seroprevalansı ilişkisi
- Şekil 4.** Primipar ve multipar gebelerin HBsAg dağılımı
- Şekil 5.** HBsAg(+) ve (-) gebelerin doğum şekillerine göre dağılımı
- Şekil 6.** HBsAg(+) ve (-) gebelerin doğum yaptıkları yere göre dağılımı
- Şekil 7.** HBsAg(+) ve (-) gebelerin kronik hastalık anamnezine göre dağılımı
- Şekil 8.** Gebelerin sarılık öyküsüne göre HBsAg durumu
- Şekil 9.** Gebelerin eşlerinin sarılık öyküsüne göre HBsAg durumu
- Şekil 10.** Küretaj öyküsü ve HBsAg ilişkisi
- Şekil 11.** Anti-HCV ile HbsAg ilişkisi

GİRİŞ

Siroz ve hepatosellüler karsinomunun en sık nedeni olan hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) infeksiyonu, dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık problemlerindendir (1). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı HBV ile karşılaşmış, bunun sonucu, 350 milyon dolayında kişi HBV taşıyıcısı olmuştur. HBV her yıl yaklaşık 1 milyon insanın ölümüne yol açmaktadır (2–4). ABD'de de yıllık 300.000 yeni vakanın ortaya çıktığı ve yaklaşık 1 milyon amerikalının kronik hepatit B taşıyıcısı olduğu bildirilmektedir. ABD'deki tüm hepatit vakalarını %40-45'inin hepatit B'ye bağlı olduğu bildirilmiştir. Yine her yıl Avrupa'da 0,9–1 milyon yeni hepatit B infeksiyonu çıkmaktadır. Türkiye de ise nüfusumuzun %4–10 (3–5 milyon)'u HBV taşıyıcısıdır ve en az 3 kişiden biri de infeksiyon ile karşılaşmıştır (5).

HbsAg taşıyıcılığının yüksek oranda bulunduğu bölgelerde HBV infeksiyonunun en önemli yayılma yollarından birini anneden bebeğe perinatal geçiş oluşturmaktadır (2). Kronik HBV infeksiyonu olan annenin perinatal dönemde infeksiyonu bebeğe bulaştırma riski %40–50 oranındadır (6,7). Anneden bebeğe bulaştırma, doğum esnasında veya doğum sonrasında oluşan deri ve mukoza sıyrıklarının infekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle olmaktadır (8). Perinatal dönemde kazanılan HBV infeksiyonu %90 gibi yüksek oranda kronikleşmektedir (1).

HCV infeksiyonu hepatit B infeksiyonuna nazaran çok daha yüksek oranda kronikleşmektedir ve ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının nedeninde önemli

yere sahiptir. HCV infeksiyonu HBV infeksiyonu kadar yaygın değildir (9,10). Ortalama olarak dünyadaki anti-HCV pozitifliği %0,5–1,5 arasındadır (5). Ülkemizdeki HCV prevalansı % 0,3–1,8 arasında olup yaklaşık 600 bin insanımızı ilgilendirmektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kaside HCV infeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (9). Hepatit C'nin obstetrik popülasyondaki prevalansı %1–3 arasındadır. HCV'nin perinatal geçiş oranı %20–44 olarak bildirilmektedir. Perinatal geçiş oranı annedeki sirküle olan virüs titresi ile yakından ilgilidir ve genellikle düşük virüs titreleri, düşük perinatal geçiş oranını yansıtır (11).

Sonuç olarak; böylesine önemli ve yaygın bir hastalığın Türkiye'deki epidemiyolojisini izleyebilmek, morbidite hızındaki artış veya azalış trendini saptayabilmek, hastalığın toplumumuzdaki kronikleşme oranını belirleyebilmek ve HBV ve HCV'nin yurdumuz için başlıca bulaşma yolları ile enfeksiyonun alındığı yaş grupları hakkında yorum yapabilmek, ayrıca hastalığın eradikasyonunda gerekli önlemleri ivedilikle alabilmek için, Hepatit B ve C konusunda ülkemizde yapılan dağınık ve nispeten küçük sayılara dayalı çalışmaların büyütülmesine ve bunların birbirine eklenmesine gerek vardır.

Bu çalışmada amaç; hastanemize başvuran gebe popülasyondaki HbsAg ve Anti-HCV seropozitiflik oranlarının belirlenmesi ve bu oranların risk faktörleriyle ilişkisinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

I) HEPATİT B VİRUSU (HBV)

A) Tarihçe

HBV, uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen infeksiyon hastalığının etkenidir. Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates epidemik sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür (12).

Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1289 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.

20. yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immun profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu ihtiva eden 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 (12,13).

Gönüllü mahkumlar üzerinde 1930'lu yıllarda yapılan çalışmalar; infeksiyöz hepatit ve serum hepatiti etkenlerinin bazı özellikleri hakkında önemli bilgiler kazandırmıştır. 1943 yılında ABD'de bulaşıcı hepatit "infeksiyöz hepatit" olarak isimlendirilirken, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl kan, plazma ve serum naklinden sonra gelişen sarılıkları "homolog serum sarılığı" adı altında toplamış, 1947 yılında Mc Callum, 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, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (15). Aynı araştırmacılar HBV'lu serumları dilüe edip 1 dakika kaynattıktan sonra gönüllülere vermiş ve bu kişilerde sarılık oluşmadığını, dahası HBV'na karşı korunduklarını gözlemişlerdir. Bu gelişme hepatit B aşısının gelişiminde büyük rol oynamıştır. Ayrıca bu viruslardan birine karşı gelişen bağışıklığın diğeri için koruyucu olmadığı da gösterilmiştir.

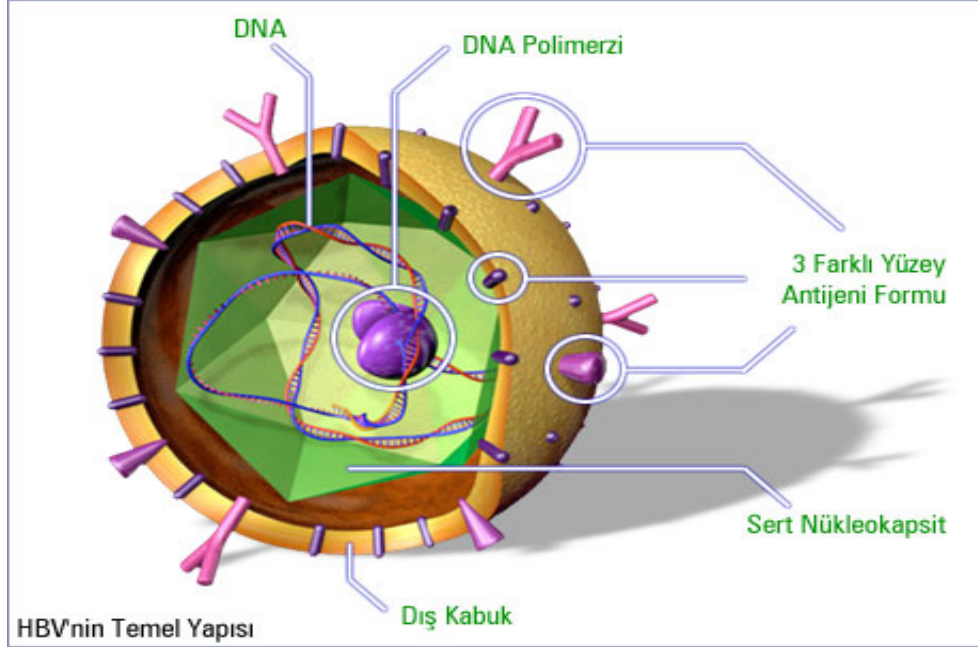
HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile ağır jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişlerdir. Günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir.

Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nun kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (14).

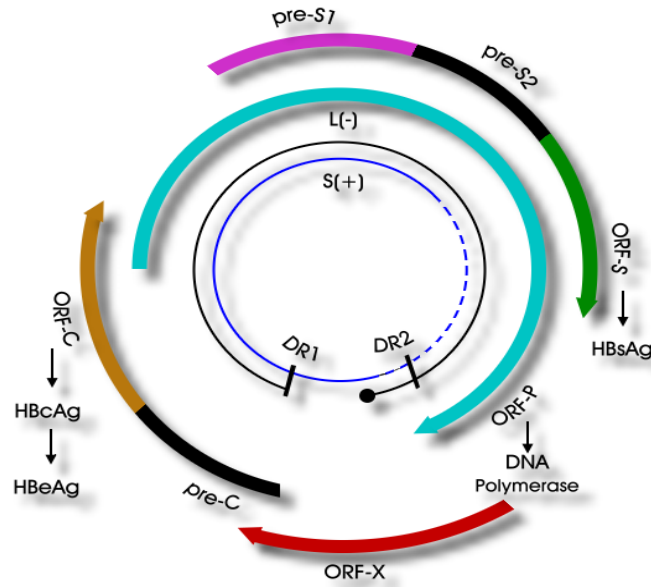
B) Viroloji ve seroloji

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinden küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. HBV ile enfekte kişilerin serumlarının elektron mikroskopik incelemesinde farklı üç tip partikül bulunmuştur. Bunlar 22nm çapında sferik partiküller, 22nm çapında ve 50-500nm uzunluğunda tubuler yapılar, 42nm çapında iç içe girmiş iki kısımdan oluşan sferik şekilli partiküllerdir. Sonuncusuna ilk tanımlayan kişinin ismi verilmiştir; Dane partikülü. Bunun deterjanla muamelesi sonucu kor kısmı açığa çıkar. Kor HBcAg, HBeAg, viral DNA, DNA polimeraz ve proteinkinaz enzimlerini içerir (5) (şekil1).

DNA yapısı çift sarmallıdır ve 600–2100 nükleotidlik tek sarmallı bir boşluk barındıran bir daire şeklindedir. DNA polimeraz reaksiyonu bu boşluğu tamir eder gibidir. HBV sekansları sıklıkla hepatosellüler DNA ile entegre olurlar. Çift sarmallı DNA genomunun dört açık okuma alanı (open reading frame-ORF) bulunur (şekil 2).



Şekil 1. HBV'nin temel yapısı



Şekil 2. Hepatit B virusünün genom organizasyonu, open reading frame (ORF), polimeraz (P), yüze antijeni, kor antijen ve X, pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch070.htm

S geni HBsAg'i kodlar. Pre-S1 bölgesi hepatosit reseptörlerinin virüsü tanimasından sorumludur. Bu etki kronik hepatit B gelişiminde önemli olabilir (pre-S2 de benzerdir). C geni hepatit B kor antijenini kodlar (HBcAg). P geni DNA polimerazı kodlar. X geni

transkripsiyonel transaktivasyon fonksiyonuna sahip bir proteini kodlar, bu viral replikasyonla ilişkili olabilir.

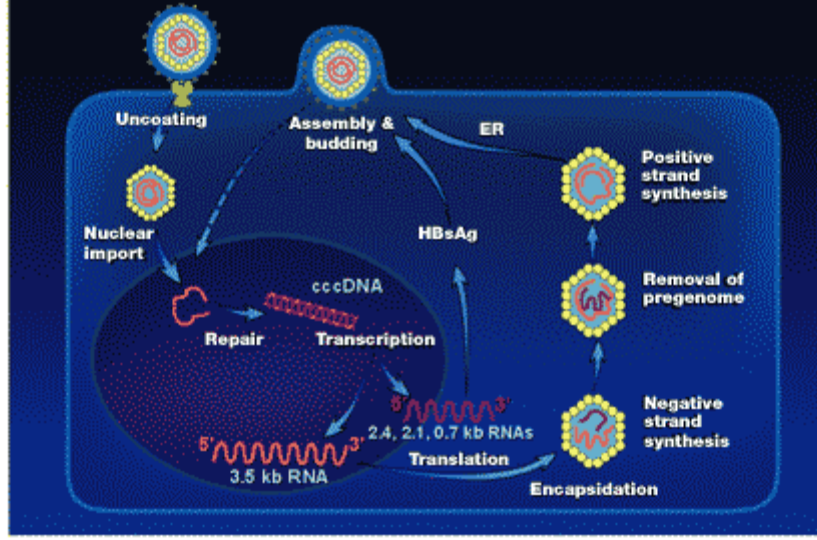
HBsAg partikülleri antijenik olarak kompleks yüzeylere sahiptirler, bu durum antijenik determinantların ayırılmasını sağlamıştır. Ortak bir determinant "a"dır. Diğer alt determinantlar "d", "y", "w" ve "r" olarak belirlenmiştir. Böylelikle dört majör determinant adw, adr, ayw ve ayr şeklindedir. Bunlar varlıklarını sürdürerek epidemiyolojik açıdan yardımcı olurlar (16).

Virus sadece hepatositlerde replike olmaktadır. Ancak virusun karaciğer dışı bazı doku hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerde replikasyon yoktur fakat virusun persiste etmesinde ve antiviral tedaviye yanıtızlıkta rol oynadığı düşünülmektedir.

HBV'nin stabilitesi her zaman HBsAg'nin stabilitesi ile birlikte değildir. Eter, asit (pH:2,4)te en az 6 saat ve ısı ile immunojenite ve antijenik özellik kaybolmaz ancak infektivite kaybolmaktadır. HBsAg %2,5 sodyum hipoklorid varlığında 3 dakikada antijenik özelliğini ve infektivitesini yitirir. Son çalışmalar HBV'nun sodyum hipoklorid ile 10 dakikada, %0,1-2 glutaraldehit, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 11,00 C de 2 dakikada inaktive olduğunu göstermektedir (5).

1-Virusun replikasyonu

Virüs hücreye girdiğinde ilk yapacağı şey eğer savunma sistemini aşabilirse karaciğer hücrelerini enfekte etmektir. Replikasyonun ilk aşaması; HBV'nin hepatosite tutunması ve hücre içine girmesidir (3, 17, 18). Virüs ilk olarak karaciğer hücrelerinin zarına yapışır (Şekil 3). Karaciğer hücrelerinin içine hareket etmeye başlar. Kor parçacığı içindeki DNA ve DNA polimerazı karaciğer hücrelerinin çekirdeğine aktarır. Hepatit B DNA hücre nükleusuna girdikten sonra messenger RNA'yı kullanarak yüzey (HBs) proteinleri, kor (HBc) proteini, DNA polimeraz, HBe protein, HBx protein ve diğer tanımlanmamış enzim ve proteinlerin yapımına neden olur. DNA polimeraz karaciğer hücrelerine messenger RNA'dan hepatit B DNA kopyalarını yaptırır. Hücre virüsün 'canlı' kopyalarını bir araya getirir. Buraya kadarki işlemler boyunca virüsün adaptasyonu karaciğer hücreleri tarafından inşa edilmiş olur. Fazla sayıda yüzey proteini oluşturulduğundan bunlar birbirine yapışarak küçük küresel ve zincir gibi yapılar oluştururlar. Bu da mikroskop altında görülen klasik 'buzlu cam' görüntüsüne neden olur.



Şekil 3. Hepatit B virüsün replikasyonu

Virüs kopyaları ve fazla miktardaki yüzey antijeni karaciğer hücresinden çıkar ve kana geçer (şekil 3). Kandan da diğer karaciğer hücrelerini enfekte ederek replikasyonuna etkili bir şekilde devam eder (2, 15, 19).

2-Hepatotoksisite mekanizması

Virüs doğrudan sitopatik değildir, enfekte hepatositlerin olası apoptozisle sağlanan lizisi konağın immün cevabına bağlıdır (20). Virüslerin sebat etmesi sitotoksik T-lenfositlerinin (CTL) HBV antijenini tanımadaki spesifik başarısızlıklarıyla ilişkilidir (21). Hepato-sellüler hasar HBV-spesifik CTL'ler tarafından antijenin tanınmasıyla başlar. CTL'ler tarafından konak-kökenli antijenler, nonspesifik enflamatuvar hücreler-makrofaj, nötrofil ve hücreler de dahil olmak üzere- ortama çekilerek enfeksiyon başlar ve serum aminotransferazları yükselir.

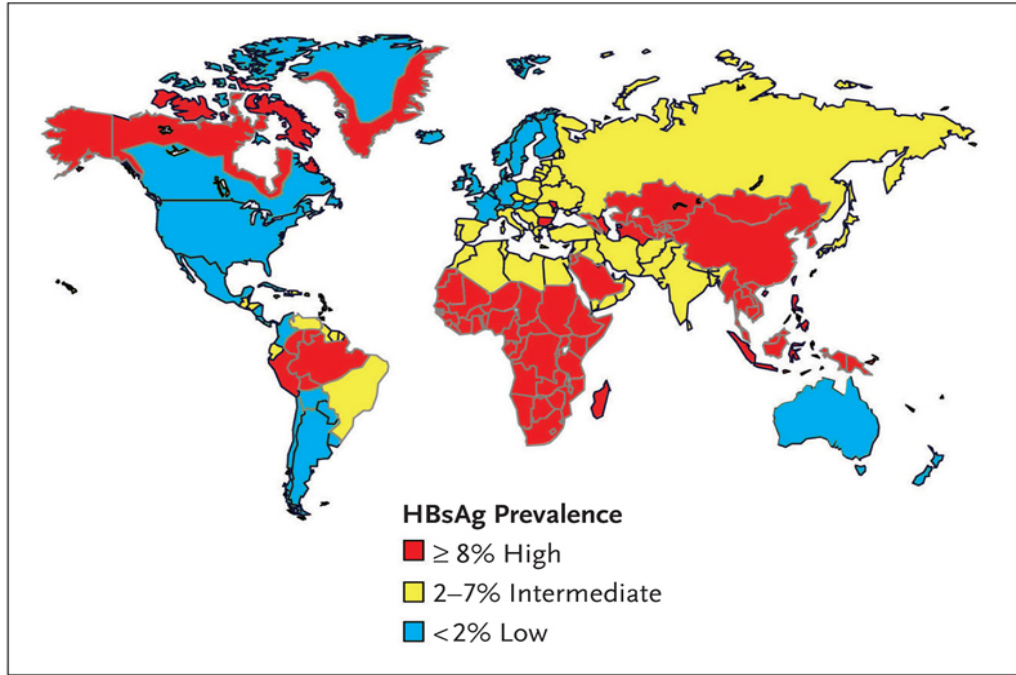
Akut enfeksiyonun kendi kendini sınırladığı dönemde, patoloji hafif-orta derecededir, viral enfeksiyon bittiğinde hepatit iyileşir. Seçilmiş olgularda, nonspesifik enflamasyon o kadar şiddetlidir ki masif hepatosellüler hasar ve fulminan hepatit tablosu gelişir. Eğer immünolojik cevap özellikle zayıf ise, hiç ya da çok az hepatik hasar ortaya çıkar, ama virüs proliferasyona devam eder ve kronik hepatit ortaya çıkar. Eğer immünolojik cevap belirgin azalmışsa, karaciğer hasarı çok azdır; normal karaciğer fonksiyonu varlığında karaciğerde çok miktarda virüs mevcuttur. Böyle bir hasta asemptomatik "sağlıklı" taşıyıcıdır. Azalmış humoral ve hücrel immünite, özellikle lösemide, karaciğer

yetmezliğinde veya organ transplantasyonlarında, immüno-supressif tedavi alan hastalarda, homoseksüel erkeklerde, AIDS hastalarında ve yeni doğanlarda çok önemlidir (22).

C) Epidemiyoloji

HBV'nin dünya üzerindeki prevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilgili farklılıklar gösterir. Enfeksiyonun alınma yaşı ve sık görülen bulaş yoluna göre yüksek, orta ve düşük derecede olmak üzere 3 farklı endemik bölge bulunmaktadır (Şekil 4).

- Yüksek düzeyde taşıyıcılık oranları: Çoğu gelişmekte olan ülkelerde bulunur. Çin, Güneydoğu Asya ve Afrika'da toplumun %10-15'i kronik olarak enfektedir.
- Orta düzeyde taşıyıcılık oranları: Güney Avrupa; İtalya, Yunanistan, İspanya, Güney ve Orta Amerika, OrtaDoğu, Japonya ve Türkiye.
- Düşük derecede taşıyıcılık oranları: Kuzey Amerika ve Avrupa.



Şekil 4. Kronik HBV enfeksiyonunun coğrafik dağılımı

Ülkemiz nüfusunun yaklaşık %5-6'sı HBV taşıyıcısı ve en az 3 kişiden biri de enfeksiyon ile karşılaşmıştır (5). Taşıyıcılık oranının yüksek olduğu bölgelerde, hastalık anneden yenidoğana geçiş ile edinilir. Enfeksiyon genellikle umbilikal ven yoluyla değildir

ama doğum anında ve sonrasında anneye yakın temas nedeniyle geçer. Doğum anı yaklaştıkça geçiş olasılığı da yükselir, HBeAg pozitif annelerden geçiş oranı negatif annelerden daha yüksektir. Doğumdan sonraki iki ay içerisinde bebekte antijenemi gelişir ve sebat etme yönünde bir eğilim gösterir (23).

T.C Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1996 ve 1997 yıllarında HBV enfeksiyonu morbidite hızları yüzbinde 3,9 ve 6,9, taşıyıcılık oranı %5–8 ve %4–14 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HbsAg ve anti-HBs pozitifliği) % 25–60 arasında olduğu bildirilmektedir (24,25).

Sağlıklı kişilerde HBsAg sıklığı %6,11'dir. Ülke genelinde kan merkezleri dahil yaklaşık 1.200.000 kişide araştırılmıştır. Doğu ve Güneydoğu bölgesinde daha yüksek olmakla beraber ülkemizin her bölgesinde kabaca sıklık benzerdir.(Tablo 1)

Tablo 1:Türkiyede çeşitli gruplarda HBsAg ve Anti HBs oranları;

Gruplar	HBsAg(%)	Anti HBs(%)
Sağlıklı bireyler	6,11	31,74
Sağlık personeli	3,5–16,5	18–53
Hemodiyaliz hastaları	5,5–28,5	24–54
Hematoonkoloji hastaları	5,5–75	24–54
Psikiyatri hastaları	12	42
Hayat kadınları	7,5–24	47–52
Homoseksüeller	9,5	48
IV uyuşturucu bağımlıları	18	55
Mahkumlar	19,7	-
Berber-Kuaför	10–15	46
Belediye işçisi	10	-
Et-balık işçisi-kasap	13–17,4	-
Aşçı-garson	4,8	35

Sağlıklı kişilerde anti-HBs pozitifliği %31,74(değişik bölgelerde taranan 4700 kişide). Bu oranlar Diyarbakır'da %42,5, Van'da %44, Elazığ'da %38 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar ülkemizde halkımızın en az 1/3 ünün doğu ve güneydoğuda ise yarıya yakınının HBV ile temas ettiklerini ve bağışıklık kazandıklarını göstermektedir (Tablo1).

Sağlık personelinde HBsAg oranı normal popülasyonla benzerdir. Olasılıkla göreve başlamadan önce HBV ile temas olmaktadır.

Aile içi HBV bulaşımı; HBV pozitif kronik karaciğer hastalığı olan veya HBsAg taşıyıcısı olanların aile fertlerinde HBV seropozitifliği oldukça yüksektir ve %60'lara varmaktadır.

Gebelerde HBsAg oranı; çalışma yöresine ve olgu grubuna göre değişmekte ve değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur (Tablo2).

Tablo 2: Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalarda HBsAg seroprevalansı

Araştırmacı	Yıl	Şehir	Gebe sayısı	HbsAg (%)	Anti-Hbs
Tekeli	1988	Ankara	?	8.0	
Kurt	1993		910	4.6	
Mete	1993		2831	2.1	
Özsoylu	1993		2667	3.6	
Mıstık	1993	Bursa	602	3.1	
Kaleli	1996	Denizli	83	8.4	24.1
Turhanoğlu	1987	Diyarbakır	?	13.0	
Kaynar	1982	Edirne	?	4.1	
Özkesici	1988	Elazığ	?	12.0	
Parlak	1994	Erzurum	171	2.3	31.5
Kadanalı	1997		282	6.3	17.0
Perk	1994	İstanbul	3554	4.8	
Çepni	1996		4078	4.4	
Zülfikar	1996		545	3.1	17.5
Adatepe	1997		2564	7.5	23.8
Sönmezoğlu	1997		170	15.3	12.9
Er	1996		87	5.7	
Erensoy	1996		760	4.2	
Türk	1998		189	7.4	
Abacı	1995	Kayseri	400	3.7	31.7
Tuncer	1988	Konya	?	7.0	
Sayiner	1998	Muğla	579	1.9	

Sonuç olarak; ülkemizde Hepatit B önemli bir hepatit tipidir, kronik karaciğer hastalıkları ve hepatosellüler karsinomdan (HCC) büyük oranda sorumludur. HBV

seropozitifliği (bağışık olgular+taşıyıcılar+HBV pozitif kronik karaciğer hastaları) oranı %50'ye yakındır (5).

D) HBV bulaşma yolları

HBV'nin perkutan, perinatal, horizontal ve cinsel temas olmak üzere 4 ana bulaş şekli vardır. Yüksek endemisiteli bölgelerde önde gelen bulaşma yolları sırasıyla; taşıyıcı anneden bebeğine vertikal, infantlar ve çocuklar arasında horizontal, adolesan ve erişkinlerde cinsel ilişkidir. Düşük endemisiteli bölgelerde ise bulaşma sırasıyla; cinsel ilişki, damar içi uyuşturucu kullanma, HBV ile kontamine delici kesici aletlerle perkutan yaralanma, vertikal ve horizontal yol ile (26–28).

1-Perkutan(parenteral) bulaşma: Paterni en çok araştırılan ve en iyi bilinen bulaşma şeklidir. Parenteral HBV bulaşımı, tüm endemite bölgelerinde görülür. Fakat horizontal ve perinatal bulaşmanın az görüldüğü, düşük endemite bölgelerin için önemli bir bulaşma yoludur (29).

Perkutan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkutan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur uygulaması, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı, diş tedavisi, kulak delme, manikür-pedikür, subkutan enjeksiyonlar 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 perkutan bulaşmaya neden olabilir (30).

Damar yoluyla uyuşturucu alan bağımlılar malzeme paylaşımı ve steril koşullara dikkat etmeme nedeniyle hepatit olurlar. Bu grupta mortalite çok yüksek olabilir. Çok sayıda ataklar görülür ve kronikleşme sıktır.

Kan bağışlayanların taramaya tabi tutulmadığı ülkelerde kan transfüzyonları hepatit B'ye neden olmaya devam etmektedir. Geçiş gönüllülerden çok para karşılığında bağış yapan vericiler aracılığıyla olmaktadır.

Hastalarla temas halinde bulunan hastane personeline ve özellikle hastanın kanı ile temas edenlerde taşıyıcılık oranları genel toplumdakinden daha yüksektir. Bu özellikle diyaliz ve onkoloji ünitelerinde çalışan personeller için geçerlidir. Hastalar immüsupresyon altındadırlar ve hastalıkla temas sonrasında kronik taşıyıcı olurlar.

Hastaya bakım sunan kişi kanla ciltteki çatlaklar aracılığıyla temas ederek parenteral yoldan enfekte olur. Cerrahlar ve diş hekimleri HBeAg pozitifliği olan HBsAg pozitif hastaları ameliyat ederlerken ayrıca risk altındadırlar. İngiltere’de tüm cerrahlardan ve invazif girişimlerde bulunan diğer tıbbi personelden immünitelerini ispat etmeleri beklenmektedir.

2-Perinatal bulaşma: Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile enfekte maternal sıvılarla bebeğin temasıyla olur. Doğum sırasında bulaşma, cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, vaginal kanaldan geçişte anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas ve plasenta hasarı sonucu fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelir. (31) Anneden fetusa bulaşma, gebelik esnasında değil de, genellikle doğum sırasında olmaktadır. HBeAg pozitif olup normal vaginal doğum yapan annelerde bulaşma, sezeryanla doğum yapan annelerden 2–2,5 kat fazla bulunmuştur (32).

Akut maternal Hepatit B enfeksiyonunda fetusa geçiş ilk trimesterde %2–10, ikinci trimesterde %7–25, üçüncü trimesterde ise %60–80 seviyesindedir (33). Kronik HBV taşıyıcı anneler virüsü daha çok bebeklerine perinatal dönemde geçirirler (34). Özellikle HBsAg ve HBeAg pozitif olan kronik taşıyıcı anneden bebeğe geçiş riski %70–90, sadece HBsAg pozitif ise geçiş yaklaşık %20 oranındadır (35). HBsAg ve HBeAg bulaştırma yönünden önemlidir. Akut enfeksiyonda, bu antijenlerin pozitifliği 1–3 ay sürebilir (34). Ancak son yıllarda, HBV-DNA ile ilgili hibridizasyon ve özellikle PCR çalışmalarının yaygınlaşması HBeAg/Anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşkuların doğmasına yol açmıştır (36).

HBsAg pozitif annelerin, enfeksiyonu bebeklerine bulaştırma olasılığı, her coğrafik bölgede farklılık gösterir. Örneğin, uzak doğu ülkelerinde HBeAg taşıyıcılığı yüksek oranda olduğu için, perinatal bulaşma ilk trimesterde çok sık olmaktadır (%70–90). Buna karşılık sadece HBsAg taşıyıcılığının sık olduğu Afrika ülkelerinde perinatal bulaşma az olmaktadır (37).

Yenidoğan döneminde virüsün alınması, immün sistemin henüz immatür olması nedeniyle çoğu vaka kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır. Özellikle HBeAg pozitif olan

annelerin bebeklerine, virüsün bulaşması ve sonunda kronik hepatit taşıyıcısı olma riskleri %90'dan fazladır ve bunlardan %15-20'si kronik hepatit sebebiyle ölmektedirler (33).

3-Seksüel bulaş: Tüm endemisite bölgeleri için geçerli olmakla beraber düşük endemisite bölgeleri için daha önemli bir bulaş yoludur. Taşıyıcılarda cinsel salgılarda HBV bulunmakta ve cinsel eşlerine mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona yol açmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır (38). Homoseksüeller arası cinsel temas HBV için en riskli bulaş şeklidir. Homoseksüel erkekler arasında enfeksiyon homoseksüel etkinliğin süresi, cinsel temas sayısı ve anal temasla bağlantılıdır. HBV enfeksiyon riski partner sayısının artmasına paralel olarak 1 ile 11 kat artar (30).

4-Horizontal bulaş: Orta ve yüksek endemisite gösteren bölgelerde çocuklar ve genç yetişkinler arasında önemli bir yayılma şeklidir. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar arasında ve özellikle aynı evde yaşayanlar arasında geçiş söz konusudur. Bulaşmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da yakın temas, ortak bazı malzemelerin kullanımı ile kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt ve ya mukozaya teması ile olduğu düşünülmektedir. Kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapishane, yurt) kötü hijyen ve sosyoekonomik durum HBV bulaş oranını arttırmaktadır.

Ülkemizde HBV'nin temel bulaş şeklini ve enfeksiyonun alındığı yaş grubunu söylemek zordur. Muhtemelen enfeksiyon, tüm bulaş yolları ile çoğunlukla da çocukluk ve genç erişkinlik döneminde alınmaktadır. Aile içinde, berberde, kuaförde, hamamlarda, havlu, diş fırçası, jilet, enjektör, makas, manikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden ortak kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı, çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar HBV için önemli bulaş nedenleri olabilir. Ayrıca HBsAg araştırılmamış veya hassasiyeti düşük teknikler ile araştırılmış kanların transfüzyonu, cinsel temas ve perinatal bulaş da sözkonusudur (5)

E) Klinik

HBV enfeksiyonu, tam bir iyileşme ile sonuçlanan akut bir seyir ya da yüksek bir mortalite oranı ile hepatik yetmezlik şeklinde fulminant bir seyir de gösterebilir. Ya da alternatif olarak, 6 aydan fazla sürebilir ve kronik bir enfeksiyon haline gelebilir.

1-Akut HBV infeksiyonu

HBV maruziyetinin sonuçları değişkindir. Akut atak anikterikten fulminana kadar değişiklik gösterir. Önceden normal olan bireyler, antijeni serumdan genellikle 4–6 ay içerisinde temizlerler. Viral klirens için nötralizan antikor gelişimi şarttır. Başlangıç atağı ne kadar akutsa, kronik sekel kalma olasılığı o kadar düşüktür (16,39).

Yenidoęanlarda, immüntolerans sayesinde dolaşımda yüksek miktarlarda HBV DNA mevcuttur, HBeAg pozitifdir ama transaminazlar normaldir. Karaciğer biyopsisinde hafif kronik hepatit gözlenir. Erişkinlerin %10'unda kronikleşme gözlenirken yenidoğanlarda bu oran %98'dir (Tablo3).

Çocukta ve genç erişkinde evre immün klirens evresidir. Dolaşımdaki HBV DNA azalır ama HBeAg pozitif kalmaya devam eder. HBeAg ve diğer viral antijenler hepatosit zarlarında bulunurlar. Hasta son derece enfeksiyöz (enfeksiyon bulaştırıcı) durumdadır, hepatik enflamasyonda hızlı bir ilerleme söz konusudur.

Son olarak, yaşlı hastalarda, hastalık sessizdir; dolaşımda HBV DNA azdır, serum HBeAg negatiftir ve serum HBeAb pozitifdir. İlerleyen evrelerde hepatositler HBsAg salgılamaya devam ederken, kor markerlerini salgılamazlar. Serum transaminazları normal veya orta derecede yüksektir. Karaciğer biyopsisi histolojisinde inaktif kronik hepatit, siroz veya karsinom gözlenir. Fakat bazı hastalarda, viral replikasyon hiç şüphesiz devam eder, çünkü HBV DNA hepatosit çekirdeğinde entegre formda saptanabilir.

Tablo 3. Hepatit B viral enfeksiyonunun evreleri

Yaş	Evre	HBV DNA	AST	Biyopsi
Yenidoğan	İmmün tolerans	+++	Normal	CH (hafif)
10-20 yaş	İmmün tolerans	++	+++	CH (şiddetli)
35 yaş üzeri	Sessiz	Düşük	Normal	Siroz, HCC

AST: aspartat transaminaz, CH: kronik hepatit, HCC: hepatosellüler karsinom

Bu değişik evrelerin süreleri açısından anlamlı farklılıklar söz konusudur. Bu dünya genelinde değişkindir. Asyalılarda viremi dönemi özellikle uzun olma eğilimindedir, beraberinde immünolojik tolerans, pozitif HBeAg ve yüksek HBV-DNA düzeyleri sözkonusudur. Avrupalılarda tipik olarak uzun bir asemptomatik dönem vardır, bu

dönemde HBeAg negatiftir, biyokimyasal testler normaldir ve hepatosellüler kanser riski azalabilir.

2-Kronik HBV enfeksiyonu

HBsAg bulaşmadan 6 hafta kadar sonra serumda saptanmaya başlar ve klinik olarak hastalığın ortaya çıkışından sonra 3 ay içinde kaybolur. Eğer 6 aydan fazla süreyle varlığı saptanırsa kronik HBV enfeksiyonu diğerk bir deyimle taşıyıcılık durumu sözkonusudur. Kronik HBV enfeksiyonu immüntolerans, immünoaktif ve nonreplikatif dönem olmak üzere üç şekilde ortaya çıkabilmektedir.

İmmüntolerans dönemi: Bu dönemde serumda HBsAg ve HBeAg işaretleyicileri pozitif olup HBV-DNA düzeyi oldukça yüksektir; ancak aminotransferazlar normal ya da hafifçe yükselmiştir. Asemptomatik olan bu dönemde HBV'ye karşı bir tolerans sözkonusu olup virüs replikasyonu oldukça yüksektir.

İmmünoaktif dönem: Bu dönemde serum HBV-DNA düzeyi azalırken aminotransferazlar yükselir. Hastalarda nonspesifik yakınmalar olabilir ve aminotransferaz düzeylerinde alevlenmeler saptanabilir. Bazı hastalarda bu alevlenmeler esnasında HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişebilir; bazı olgularda ise serokonversiyona viral mutasyonlar eşlik edebilir ve pre-core mutasyonu gelişen olgularda HBe Ag sentezlenemez.

Non replikatif dönem: Bu dönem serumda HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişir. HBeAg kaybolur ve antiHBe ortaya çıkar; HBV-DNA düzeyi azalmıştır ve aminotransferaz düzeyleri normaldir. Bu latent dönemde HBV replikasyonu konağın immün yanıtı nedeniyle baskılanmasına karşın devam etmektedir. Ancak bazı olgularda enfeksiyonun rezolüsyonuyla HBsAg kaybolup anti-HBs gelişebilmektedir.

Bu değerlendirmelerin ışığında kronik HBV enfeksiyonu klinik olarak her zaman keskin sınırların konulmadığı olgular olsa da inaktif HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit B (HBe Ag-pozitif ve HBe Ag-negatif olmak üzere) başlıkları altında incelenmektedir.

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı: Daha önce sağlıklı ya da asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olarak da adlandırılan bu durumda serum HBsAg ve anti-HBe pozitifliği ile HBeAg negatifliği saptanır; HBV-DNA düşük düzeydedir ya da negatiftir. Aminotransferazlar normal olup histopatolojik incelemede karaciğer normaldir ya da ancak

minimal iltihabi değişiklikler saptanır. Bu olgular genelde iyi bir prognoza sahip olup çok az olguda progresif karaciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır.

3-Kronik Hepatit B: Kronik hepatit B, serumda HBsAg varlığı, alaninaminotransferaz (ALT) yüksekliği ve daima aktif viral replikasyonla karakterizedir. Sirkülasyonda HBV-DNA düzeyi 105 kopya/ml'den yüksek olup HBeAg'nin varlığıyla ilişkili olarak iki tipi vardır: HBeAg-pozitif kronik hepatit ve HBeAg-negatif kronik hepatit. HBeAg-pozitif kronik hepatitli olgular genotip A'nın yaygın olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa'da, HBeAg-negatif kronik hepatitli olgular ise genotip B, C ve D'nin yaygın olduğu Güney Avrupa, Orta Doğu ve Asya'da daha sık saptanmaktadır.

- **HBeAg-pozitif kronik hepatit**

Kronik hepatit B'nin tipik şekli (wild tip) olup serumda yüksek HBV-DNA düzeyleri (107–1010 kopya/ml) saptanır. Seyri infeksiyonun alındığı yaşla yakından ilişkilidir. Doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon normal ya da hafif ALT yüksekliği ve hafif kronik hepatit ile karakterizedir (immüntolerans fazı). Bu olgular ancak 10–30 yıl kadar süren bir dönemden sonra orta-ağır hepatit ve ALT yüksekliği ile karakterize immünoaktif döneme girerler. İnfeksiyonun alınma yaşı ne kadar geç olursa immünoaktif dönemine giriş süresi o kadar kısa olur. Bu dönemde ortaya çıkan HBeAg/anti-HBe konversiyonu ile hastalık inaktif döneme girer.

- **HBeAg-negatif kronik hepatit**

Serumda HBsAg ve anti HBe pozitif olup HBeAg negatiftir. Bu olgularda HBV'nin varyantları sonucu HBeAg sentez edilemez; ancak viral replikasyon sürmektedir ve serumda dalgalanmalar gösteren HBV-DNA düzeyleri saptanır. Bu olgular Akdeniz Bölgesi ülkelerinde ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalarda tanı, HBe Ag-pozitif kronik hepatitli olgulara kıyasla daha ileri yaşlarda konulmakta ve daha ağır hepatit bulguları ve/ya da siroz saptanmaktadır (39).

4-HBV taşıyıcıları

Hepatit B'ye erişkin yaşta yakalananların yaklaşık %10'u, yenidoğan döneminde yakalananların ise %98'i 6 ay içerisinde HBsAg'nini serumdan uzaklaştıramazlar. Bu hastalar taşıyıcı olurlar ve bu durum sebat etme eğilimi gösterir. HBsAg'nin tekrar negatif

hale dönmesi nadirdir ama yaşlılıkta görülebilir. Erkeklerin taşıyıcı olma olasılıkları kadınlardan altı kat daha yüksektir.

“Sağlıklı”taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde nonspesifik minimal değişikliklerden kronik hepatit ve siroza kadar giden değişiklikler gözlenebilir. Değişikliklerin boyutu serum biyokimyasal testlerine yansımaz ve sadece karaciğer biyopsisinde ortaya çıkabilir. Tesadüfen saptanan bir taşıyıcıda gözlenecek karaciğer hasarı büyük olasılıkla daha minimalken, gastroenteroloji bölümüne herhangi bir yakınma ile gelen bir taşıyıcıda daha ciddi karaciğer hastalığı bulunması olasılığı vardır. Kan bağışı sırasında HBsAg pozitif oldukları belirlenen bir grup hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, vakaların %95’inin karaciğer biyopsileri normale yakındı, sadece %1,6’sı kronik hepatit ve siroza ilerlemişti (40).

5-Kronik organ sekelleri

HBV maruziyetinin zor sonuçları olabilir. Bazı hastalar immündür ve hiç klinik atak geçirmezler, onların anti-HBs’leri olduğu öngörülmektedir. Diğerlerinde, anikterikten fulminana kadar değişebilen bir akut atak yaşanır. Daha önceden normal olan bireyler genellikle semptomların başlangıcını izleyen 4–6 hafta içerisinde serumdan antijeni uzaklaştırırlar. Kronik karaciğer hastalığı persistan antijenemiye eşlik eder. Genelde başlangıç atağı ne kadar fulminan ve şiddetliyse kronik sekel kalma olasılığı da o kadar azdır. Eğer hasta fulminan bir viral hepatit atağını atlarsa, kronik hastalık gelişmeksizin tamamen iyileşir (16).

F) Tanı

Akut viral hepatit tanısı anamnez, klinik, biyokimyasal ve serolojik bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Serolojik tanıda HBV’nin iki antijeni (HBsAg, HBeAg) ve üç antijenine karşı gelişmiş antikolar (Anti-HBs, Anti-HBc Anti-HBe) kullanılır (41).

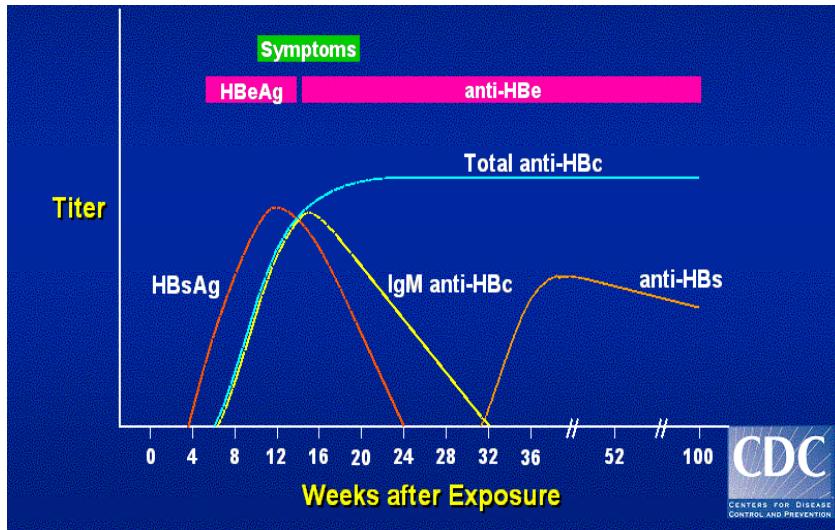
Aminotransferaz düzeylerinde belirgin yükselme, direkt ve indirekt bilirubinemi, bilirubinüri, ürobilinojenüride artma, lökopeni akut viral hepatit tanısında önemlidir. Oluşan viral hepatit tablosunun diğer etkenlerle oluşan hepatit tablolarından ayrılması için ise özgül tanı yöntemlerinden yararlanılır. Özgül tanı yöntemleri RIA ve ELISA olmak üzere serolojik tanı yöntemleri ile HBV DNA’yı saptamaya yönelik moleküler biyolojik

tanı yöntemleridir. Dot-blot hibridizasyon ve PCR moleküler biyolojik tanı yöntemlerini oluşturur (42).

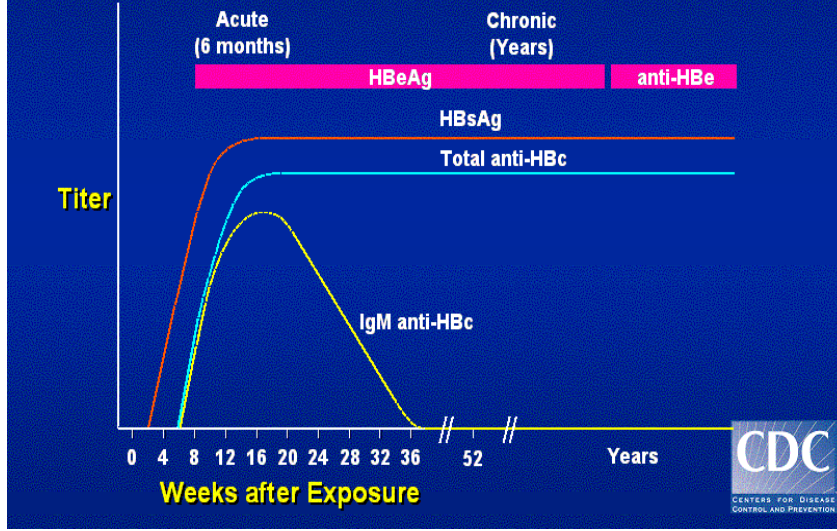
1-Serolojik tanı: HBsAg enfeksiyondan 6 hafta sonra kanda belirir ve klinik hastalığın bitişinden sonraki 3 ay içerisinde da kaybolur. Altı aydan uzun süreyle sebat etmesi taşıyıcılık durumunun geliştiğine işaret eder (Şekil 5). Anti-HBs daha geç ortaya çıkar bazen semptomlar çıktıktan 3 ay kadar sonra, belirir ve sebat eder. Anti-HBs düzeyleri nadiren yüksektir, akut hepatit B hastalarının %10-15'inde hiç antikor oluşmayabilir. Anti-HBs iyileşme ve immüniteden sorumludur (Şekil 5). Eskiden HBsAg ve anti-Hbs'nin eşzamanlı mevcut olamadıkları düşünülürdü. Fakat HBsAg taşıyıcılarının yaklaşık üçte birinde anti-HBs de mevcuttur. Mekanizma bilinmemektedir ama farklı alt-tiplerle eş zamanlı enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

HBeAg devam eden viral sentezle korelasyon gösterir, enfektiviteyi göstermez. Akut atak döneminde geçici olarak mevcuttur. HBsAg'den daha kısa süreyle mevcudiyetini sürdürür. 10 haftadan daha uzun süreyle sebat etmesi kronikleşmeyi destekler (Şekil 6)

Anti-HBe görece düşük enfektivitenin markeridir. Anti-HBe'nin oluşumu hastanın tamamen iyileşeceğine yönelik güçlü bir kanıttır.



Şekil 5. Akut Hepatit B enfeksiyonunun serolojik gidişi



Şekil 6. Progresif Hepatit B virus enfeksiyonunun serolojik gidişi

HBcAg dolaşımdaki kanda tayin edilemezken anti-HBc edilebilir. Yüksek titrelerdeki anti-HBc IgM, akut viral hepatite işaret eder. Bu antikor HBsAg serumdan temizlendikten sonra tayin edilebilir. Bu akut hepatit B vakalarının %5-6'sı için geçerlidir, ama özellikle fulminan hepatit vakalarında gözlenir. Ayrıca akut bir hepatit atağının HBV nedeniyle mi yoksa başka bir virüsle süperenfeksiyon nedeniyle mi ortaya çıktığının ayırımında da kullanılır.

Anti-HBc antikorlarının sebat etmesi, HBV bağlantılı kronik hastalığa, genellikle de kronik hepatite işaret eder. Daha düşük titrelerdeki anti-HBc IgG ile birlikte anti-HBs mevcudiyeti, uzak geçmişteki HBV enfeksiyonunu gösterir (Tablo4). Anti-HBs olmaksızın yüksek titrelerdeki anti-HBc IgG'nin anlamı net değildir. Akut bir atağın son dönemine işaret edebilir. HBsAg oluşturmamaya bağlı olabilir. Bazılarında immün kompleksle ilişkili HBsAg bulunabilir ve HBV DNA pozitif olabilir (43). Bazılarında ise süregiden HBV enfeksiyonu olabilir. HBV DNA viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir. PCR ile tayin edilir. PCR kullanarak HBV DNA serumda ve özellikle antiviral tedavi alanlarda HBsAg'nin kaybolmasından sonra karaciğerde tayin edilebilir (44). Serumda PCR ile tayin edilen HBV DNA viremi düzeyinin iyi bir göstergesidir, serum transaminaz düzeyleriyle korelasyon gösterebilir ve serumda HBsAg varlığıyla paralellik içindedir (45). HBV pre-kor mutantına sahip olan hastalar HBeAg negatif ve HBV DNA pozitifler.

Tablo 4. Hepatit B serolojik belirleyicilerin anlamlılıkları

Belirleyici (marker)	Anlamlılık
HBsAg	Akut veya kronik hepatit B taşıyıcılığı
Anti-HBc IgM	Akut hepatit B (yüksek titre) Kronik hepatit B (düşük titre)
Anti-HBc IgG	Hepatit B'ye eski maruziyet (HBsAg negatif) Kronik hepatit B (HBsAg pozitif)
Anti-HBs	Hepatit B'ye immün
HBeAg	Akut hepatit B. Sebat etmesi enfeksiyöz durumun devamı anlamına gelir
Anti- HBe	Konvalesans veya devam eden enfeksiyöz durum
HBV DNA	Devam eden enfeksiyöz durum

G) Tedavi

Hastaya kişisel enfektivitesi açısından danışmanlık verilmelidir. Bu özellikle hastanın HBeAg pozitif olduğu durumlarda önemlidir. Yakın aile temasları ve cinsel temasları HBsAg ve HBcAb açısından kontrol edilmelidir, eğer negatiflerse hepatit aşısı önerilmelidir. Yatak istirahati faydalı değildir. Kademeli egzersizlerle fiziksel zindelik desteklenir. Diyet normaldir. Alkol kısıtlanmalıdır, çünkü bu HBsAg taşıyıcılığının etkilerini barizleştirir. Kronik hepatit B'li hastaların büyük çoğunluğu normal yaşamlar sürerler.

1-Antiviral tedavi

Amaç bulaştırıcılığı kontrol altına almaktır. Fakat HBeAg ve HBV DNA'nın kalıcı kaybı sıradışıdır ve HBsAg genellikle sebat eder. Tedavi, bulaştırıcılıkta ve karaciğerdeki nekrotik enflamasyonda azalma sağlar. Böylelikle karaciğer sirozu ve beraberinde hepatosellüler karsinom riski önlenir.

Tedaviden en fazla yarar görmesi beklenenler akut hepatit öyküsü, serum ALT yüksekliği olup, serum HBV düzeyleri düşük bulunanlardır.

İnterferon- α (IFN- α): İmmünolojik etkiyle HLA klas I antijenlerinin sunumunu kolaylaştırır ve hastalıklı hepatositleri tahrip etme mekanizmalarını artırır. Ayrıca antiviral etkileri vardır. ABD'de genellikle kullanılan tedavi şeması günlük 5 milyon ünite veya

haftada üç kez 10 milyon ünitelik enjeksiyonlarla tedaviye 16 hafta devam etmektedir. Süreyi uzatmak veya dozları yükseltmek cevap oranlarını iyileştirmez.

Erken semptomatik yan etkiler, genellikle geçicidir ve ilk hafta yapılan enjeksiyonları takip eden 4–8 saat içerisinde ortaya çıkar ve analjeziklerle kontrol edilir. Sonraları ortaya çıkabilen ve ya var olan nörolojik hastalıklar zemininde gelişen psikiyatrik komplikasyonlar tedavinin kesilmesini gerektirir. Otoimmün değişiklikler tedaviyi izleyen 4–6 ay içerisinde ortaya çıkar; bunlar arasında, pozitif serum ANA, AMA ve anti-tiroid antikorlar bulunur. Tiroid mikrozomlarına karşı oluşmuş daha önceden bulunan antikorlar tedavinin başlanmasına kontrendikasyon teşkil ederler. Bakteriyel enfeksiyonlar özellikle sirotiklerde ortaya çıkar.

Tedaviye cevap; HBeAg ve HBV DNA kaybı ile birlikte transaminazlarda, enfekte hücrelerin lizisine bağlı olarak 8. haftada gözlenen hafif bir yükselmeye kendini belli eder. İnterferon, beyaz ırktan hastaların sadece %30-40'ında HBV DNA ve HBeAg'de sürdürülebilir negatifleşme sağlar, ama hastalık progresyonu sanki önlenmiş gibidir (46,47). Çinli hastaların sadece %17'sinde HBsAg kaybolur ve HBV DNA negatifleşir (48).

Dekompanse sirozu olan hastalarda şiddetli yan etkiler ortaya çıkar, bunlar özellikle enfeksiyonlardır. Bazı hastalar düşük dozlara cevap verebilir (ör: 1 milyon ünite haftada 3 kez)(49).

Lamivudine: Mitokondrial DNA replikasyonu için gereken enzimlerin zayıf bir inhibitörüdür ve ciddi yan etkisi rapor edilmemiştir. Lamivudine oral yolla verilir, günlük doz 100-300mg'dır. Böbreklerle vücuttan uzaklaştırılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlamaları gerekebilir. Kontrollü çalışmaların gösterdiği üzere, 1 yıllık tedaviden sonra (günde 100-300mg), hastaların %70-100'ünde PCR aracılığıyla belirlenen HBV DNA negatifleşir. Beyaz veya Çinli ırktan olan hastaların %17'si HBeAg serokonversiyonu gösterirler, bu oran 2 yıllık tedaviden sonra %24'e çıkar (50). Histoloji düzelir ve hastaların çoğunda serum ALT düşer. ALT düzeyleri yüksek olan hastalardan alınan sonuçlar daha iyidir (51). 1 yıldan sonra normal ALT düzeyine sahip olup HBV DNA'ları pozitif olan hastaların %45'inde negatifleşme olur, ama tedavinin sonlandırılmasından 16 hafta sonra bunların sadece %15'i HBV DNA negatif kalmaya

devam eder (52). Tedavinin sonlandırılmasından sonra görülen alevlenmeler viral dirence ve vireminin nüksetmesine bağlıdır. Tedavinin sonlandırılması 18 aylık tedaviden ve HBeAg serokonversiyonundan sonra olmalıdır (53).

2-Kombinasyon tedavisi: Lamivudine ile interferonun kombine edilmesi HBeAg serokonversiyon oranlarını yükseltir. Ön çalışmalarda, tekrarlayan lamivudine tedavilerinde prednizolonun etkinliği artırdığı gösterilmiştir.

3-Diğer tedaviler

- Adenofivir (dipivoxil); HBV polimerazı inhibe eder, deneme aşamasındadır ama sorunu renal toksisitedir.
- Lobucavir; başlangıçta cesaretlendirici sonuçlar verdi, ama hayvan karsinojenitesi temkinli olunmasını gerektiriyor.
- EMS 200 475 gibi yeni bir guanozin analogu olan deneysel ajanlar henüz klinik çalışma aşamasına gelememiştir.

4-İmmünoterapi

Kronik HBV hastalarında uzun süreli poliklonal non-spesifik T-hücre cevabı eksiktir. Bu durum standart rekombinan HBV aşısının tekrarlayan dozlarıyla uyarılabilir (54). DNA-bazlı aşılar spesifik T-hücre cevabı oluşturmak ve hücre-aracılı immüniteyi indüklemek için test edilmektedir

H) Korunma

Toplumda Hepatit B ve dolayısı ile D virus infeksiyonlarını kontrol etmek ve onlara karşı korunma dört ana başlık altında toplanabilir (55):

•Genel koruyucu önlemler

- Üniwersal önlemler
- Aktif immunizasyon
- Pasif immunizasyon

Genel koruyucu önlemler

Toplum Hepatit B ve diğer kan yolu ile bulaşan infeksiyonlar ve prognozları açısından bilgilendirilmelidir. Kimi kişilerin davranış biçimleri HIV, HBV ve diğer cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkların yüksek oranda görülmesi ile ilişkilidir. Örneğin, damar içi ilaç

kullananlar, çok sayıda cinsel eşi olanlar, eşcinseller, steril olmayan iğnelerle tatuvası yaptıran, kulak deldiren ve akupunktur yaptıranlar adı geçen virus infeksiyonları için risk altındadırlar.

Etkin korunma bu virusların bulaşma yollarını bilmek ve bulaşma zincirini kırmakla olanaklıdır. HIV infeksiyonuna yönelik savaşıım kampanyaları sayesinde HBV infeksiyonu da olumlu yönde etkilenmiştir.

Üniversal Önlemler: Tüm hastalar potansiyel HBV infeksiyonlu kabul edilip önlemler alınmalıdır. Eğer üniversal önlemler uygulanırsa özel korunmaya gereksinim yoktur. Risk altında olan kişiler kendi emniyetleri için aşılanmalı ve koruyucu giysiler giymelidirler (lastik eldiven, göz koruyucu vb.). Tıbbi atıklar güvenli olarak yok edilmelidir. Tıpta ve dişı Hekimliğinde kullanılan araç ve gereç usulüne uygun dezenfekte ve sterilize edilmelidir. Özellikle bir kez kullanımlık gereçler tercih edilmeli, yatak çarşafı ve yastık kılıfı gibi çamaşırlar, amaşıır makinalarında sıcak programda yıkanmalıdır. Tüm kan, organ ve sperm vericiler HBsAg yönünden taranmalıdır (56).

Gebelerin Antenatal Takiplerde Taranması

Yenidoğan immünoprofilaksisi için bütün gebelerde HBsAg araştırılmalıdır (Tablo5). Sezaryen HBeAg pozitif annelerden HBV geçişini önlemez. Laktasyon, Hepatit B aşısı yapmaya kontrendike değıldir.

Tablo 5. Maternal serum HBV durumu ve HBV enfeksiyonunun bebeklerdeki etkileri

Anne	Bebek	
	Aşı yok	İmmünoprofilaksi ile
HBeAg (+), HBsAg (+)	>% 90 kronik	Aşı + HBIG ==>%10–15 kronik enfeksiyon
HBeAg (-), HBsAg (+)	<%5 kronik, FH, AH riski var	<%1 kronik enfeksiyon ve FH, AH riski azalmış
HBeAg (-), HBsAg (-)	Enfekte değıil	Enfekte değıil

FH, fulminant hepatit; AH, Akut hepatit; HBIG, hepatit B immüoglobülini

HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs için seronegatif kişiler aşılanmalıdır. Seronegatif kişilerde geç gebelik ve postpartum dönemde HBsAg tetkiki tekrarlanmalıdır. HBV durumu bilinmeyen doğum yapmış bir kadın, yüksek risk taşıyorsa yenidoğan, anne

seropozitif gibi düşünülerek tedavi edilmelidir. Doğum sonu takiplerde, HBsAg pozitif annenin bebeğinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc araştırılmalıdır. Seronegatif bebeklere gecikmeden aşı yapılmalıdır (57).

Hepatit B immünglobülini (HBIG):

HBIG yüksek antikor titresine sahip bir hiperimmün serum globülinidir. Enfeksiyonu izleyen saatler içerisinde veya profilaktik olarak verildiğinde pasif immünizasyonda etkindir (58)(Tablo6).

Tablo 6. Viral hepatit B immünoproflaksisi

Tip	Immünglobülin	Endikasyon	Rejim
B (erişkin)	HBIG	HBsAg pozitif kana maruziyet Cinsel temas	0.06ml/kg mümkün olan en kısa sürede aşının ilk dozuyla birlikte
B (yenidoğan)	HBIG	HBsAg-pozitif anne	0.5ml mümkün olan en kısa sürede aşının ilk dozuyla birlikte

Hepatit aşısı her zaman HBIG ile verilmelidir, özellikle de kişide tekrar enfeksiyon riski mevcutsa. HBIG kullanımı akut mağdurların cinsel temaslarında, HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde ve HBsAg pozitif kanla parenteral maruziyet (iğne batması) mağdurlarında endikedir.

Ayrıca yapılan bir çalışmada; HbsAg ve HbcAg pozitifliği olan gebe kadınlarda maternal HBIG kullanımının intrauterin fetal HBV enfeksiyonunun önlenmesinde etkin olduğu, aynı zamanda HBV taşıyıcılarının doğurdukları bebeklerin immün cevaplarını iyileştirmeye de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (59). HBV DNA pozitif bir alıcıya nakledilen donör karaciğerin tekrar-enfekte olmasını önlemek için tekrarlayan HBIG enjeksiyonları kullanılmaktadır (16).

HBV aşıları

Mevcut aşılar virüs HBsAg'nin enfekte olmayan dış yüzeyinden hazırlanmaktadır. Plazma kökenli olan aşılarla rekombinan aşılar benzer güvenilirlik ve etkinliktedirler. Hepatit B aşıları homoseksüel erkeklerde Hepatit B enfeksiyonlarını önlemede, hemodiyaliz hastalarında, Down sendromu ve diğer zihinsel engelli hastalarda, sağlık

çalışanlarında, HBsAg pozitif annelerin doğurdıkları bebeklerde ve hala immün olmayanlarda etkindir (60).

Gambia'da bebeklerin aşılınmasıyla, HBV enfeksiyonuna karşı %84 etkinlik, kronik taşıyıcılığa karşı ise %94 etkinlik sağlanmıştır (61). Senegal'de aşılanan bebekleri 12-yıl süreyle takip eden bir çalışmada okul yaşında rapel yapılanların %81'inde anti-HBs bulunduğu gösterildi. Aşının koruyucu etkinliği %88'di (62).

Sağlıklı bireylerde rekombinan aşı 10ug (1ml) dozda intramüsküler olarak verilir. 1. ayda tekrarlanır. 6. ayda rapel yapılır. Bu bireylerin en az %94'ünde yeterli antikor cevabı oluşturur. Kola intramüsküler olarak verilir.

Aşı-öncesi test: Söz konusu kişide HBsAb veya HBcAb pozitifse aşılama gerekmez. Aşıdan tasarruf etmek amacıyla yapılan aşı-öncesi testin maliyet-etkinliği söz konusu topluluktaki serum hepatit B belirleyicilerinin prevalansına bağlıdır.

İzole olarak serum anti-HBs pozitifliği, hepatit B'ye immün olunduğu anlamına gelmez. Tercih edilen pozitif bir anti-HBc olup, hem enfekte hem de immün kişileri gösterir.

Korunmanın süresi: Korunma, büyük olasılıkla anti-HBs cevabı ölçülemez düzeylere indikten sonra da devam eder. İmmünolojik hafıza sürekli koruma sağlar. Fakat şahıs hala hepatit B'ye maruz kalıyorsa ilk kürden 5–7 yıl sonra rapel düşünülmelidir (63). Rapel anındaki antikor düzeyleri yeterli antikor titrelerinin süresinin en iyi göstergesidir. Uzun süreli koruma antikor cevabına bağlıdır, bu erişkinlerde %85–100 arasındadır. Anti-HBs temel aşı şemasının tamamlanmasını izleyen 1–3 ay içerisinde ölçülmelidir.

Aşılama endikasyonları

Aşılama gereksinimi hepatit B'ye maruz kalma riskine bağlıdır (64). Hepatit B hastalarıyla yakın temas içinde olan sağlık personeli için özellikle renal diyaliz ünitelerinde, karaciğer ünitelerinde, hemofili ve onkoloji ünitelerinde, homoseksüel erkekleri tedavi eden genitoüriner ünitelerde çalışanlar için veya zihinsel engellilerin bulunduğu bakımevlerinde çalışanlar için aşılama mecburidir. Cerrahlar, diş hekimleri ve onların yardımcıları, tıp fakültesi öğrencileri ve kanla düzenli temas içinde olan laboratuvar personeli de aşılınmaya adaydır (Tablo7). Aşı hepatit B prevalansının yüksek olduğu denizaşırı ülkelere seyahat eden sağlık personellerine de yapılmalıdır.

Tablo 7. Hepatit aşılmasının endikasyonları

-
- Tıp fakültesi öğrencileri de dahil olmak üzere cerrahi personel ve diş hekimliği personeli
 - Kanla temas halinde olan hastane ve laboratuvar personeli
 - Onkoloji ve hematoloji, böbrek hast., mental anormallik ve karaciğer hastalığı bölümlerindeki hasta ve personeller
 - Zihinsel engelliler
 - HBsAg pozitif kanla kazaen maruziyet
 - HBsAg pozitif taşıyıcıların yakın aile ve cinsel temasları
 - HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler
 - Genişletilmiş aşılama programının parçası olarak çocuklar
 - Uyuşturucu bağımlıları
 - Homoseksüel aktivite içindeki erkekler
 - Yüksek riskli bölgelere seyahat edenler
-

Hepatit B'den akut etkilenenler son derece bulaştırıcı olup, onların cinsel temas halinde oldukları kişiler aşılanmalıdır ve onlara HBIG verilmelidir. HBV taşıyıcılarının yakın temas içinde oldukları aile üyeleri ve cinsel temasları olan kişiler antikör durumları belirlendikten sonra aşılanmalıdırlar. Homoseksüel erkekler immün değilse aşılanmalıdırlar. Aynı kural uyuşturucu bağımlıları için de geçerlidir.

HBsAg pozitif özellikle de HBeAg pozitif annelerden doğan bebekler aşılanmalıdır ve doğum anında immünglobulin verilmelidir. Taşıyıcılık oranlarının düşük olduğu ülkelerde bile, sadece taşıyıcı olma riski yüksek olanları değil tüm gebe kadınları HBsAg yönünden taramak çok önemlidir. Eğer mümkünse, gebe kadınlar 14. gestasyonel haftada test edilmeli ve rutin prenatal taramadan kaçanlar doğum anında hızlı taramayla desteklenmelidir (65).

Gebelik süresince aşılanma önerilmiyorsa da, bilinen bir risk faktörü yoktur. Yenidoğanların aşılanmasından sonra adolesanların da aşıda hedeflenmesiyle önleyici bir koruma sağlanabilecektir.(16)

Türkiye'de hepatit B aşı uygulaması:

Tablo 8. Türkiye'de bulunan HBV aşıları

Ticari ismi	Zarf antijeni	Doz
Engerix-B	SHBs HBsAg	HBsAg, 10-20µg/doz
Hepavax-Gene	SHBs HBsAg	HBsAg, 10-20µg/doz
Euvax B	SHBs HBsAg	HBsAg, 10-20µg/doz
H-B-Vax II	SHBs HBsAg	HBsAg,2,5-10-40µg/doz
Genhevac-B	SHBs, MHBs	HBsAg+pre-S, 20µg/doz

Ülkemizde viral Hepatit B aşısı piyasaya çıktığından beri sağlık personeline ve taşıyıcı anneden doğan bebeklerin korunmasında ve diğer risk gruplarında kullanılmaktadır.

Türkiye'de ilk kez 1996 yılında, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) yöneticilerinin de yoğun çabaları sonucu, resmi toplantılarda reçete edilen Hepatit B aşısı için hasta katılım payı alınmaması Bütçe Uygulama Talimatı'nda yer almıştır. Daha sonra Sağlık Bakanlığı "Viral Hepatit İzleme ve Değerlendirme Kurulu" 19.11.1996 tarihindeki toplantısında, tüm yeni doğanların tarama yapılmaksızın aşılanmaya alınmasını ve aşağıdaki aşı takvimlerini önermiştir (Tablo9-11):

Tablo 9: Doğumda yakalananlara uygulanacak aşı şeması

Doğar doğmaz	I. doz
2. ayda	II. doz
4. ayda	III. doz

Tablo 10: Doğumda yakalanamayan bebeklere uygulanacak aşı şeması

2. ayda	I. doz	Ya da	2. ayda	I. doz
3. ayda	II. doz		4. ayda	II. doz
9. ayda	III. doz		9. ayda	III. doz

Tablo 11: Bebeğin yakalandığı tarihte uygulanacak aşı takvimi

Yakalandığı anda	I. doz
I. dozdan 2 ay sonra	II. doz
I. dozdan 6 ay sonra	III. doz

Aynı kurul ayrıca okul çağı aşı takvimi olarak 7 ve 12 yaşta bulunanlara 0–2–6 aşı şemasının uygulanmasını önermiştir. 7 yaş uygulamasına 6 yıl süre ile, 12 yaş uygulamasına 4 yıl süre ile devam edilmesini ve bu süre sonunda aşılanmış çocukların bu yaş grubuna dahil olacağından, 7 ve 12 yaş uygulanmasına son verilmesini önermiştir. Ayrıca kitle aşılmasında HBV aşılması inaktif bir aşı olması ve komplikasyonunun olmaması nedeniyle 17 yaşına kadar test yapılmaksızın rahatlıkla uygulanabileceği belirtmiş ve erişkinlerde aşı şeması olarak tablo12 önerilmiştir (56).

Tablo 12: Erişkinlerde aşı şeması

Başlangıç dozu (0)	I. doz
I. dozdan en az 4 hafta sonra	II. doz
I. dozdan en az 6 ay sonra	III. doz

HBV enfeksiyonun kontrolü, hepatit B aşısının uygun kullanımı ile mümkündür. HBV ile bulaşın erken çocukluk çağında ve adölesan döneminde olması nedeni ile erişkin yaşa ulaşmadan kişiler HBV ile karşılaşmış olmaktadır. Bu nedenle sadece risk gruplarındaki erişkinlerin (bu grup olguların % 5'den azıdır) aşılmasının toplumda HBV'nin azaltılmasına ve eradike edilmesine katkısı yoktur. Bu nedenle dünya sağlık örgütü (WHO), 1997'den itibaren, tüm ülkelerde her yeni doğana hepatit B aşısının yapılmasını önermektedir.

Ülkemizde horizontal bulaş yolu önemli olduğundan ailesinde ve yaşadığı ortamda HBsAg (+) kişiler bulunan çocuk ve genç erişkinlerin (11–12 yaş) aşılması uygun olur. Eğer mümkün olursa 11–12 yaşında ve daha önce hepatit B aşısı yapılmamış tüm çocukların da aşılması programlanabilir. Ayrıca gebe kadınlarda HBsAg'nin taranması ve potansiyel enfeksiyöz anne bebeklerinin perinatal enfeksiyona karşı immun profilaksisi ve aşılması uygun olur.

Ülkemizde de hepatit B aşısının halen uygulanan çocukluk çağı universal aşı programlarına entegre edilmiş olması ile adölesan ve erişkin çağında ortaya çıkan enfeksiyon riski ortadan kalkacak ve yaklaşık iki kuşak sonra HBV eradike edilebilecektir(5).

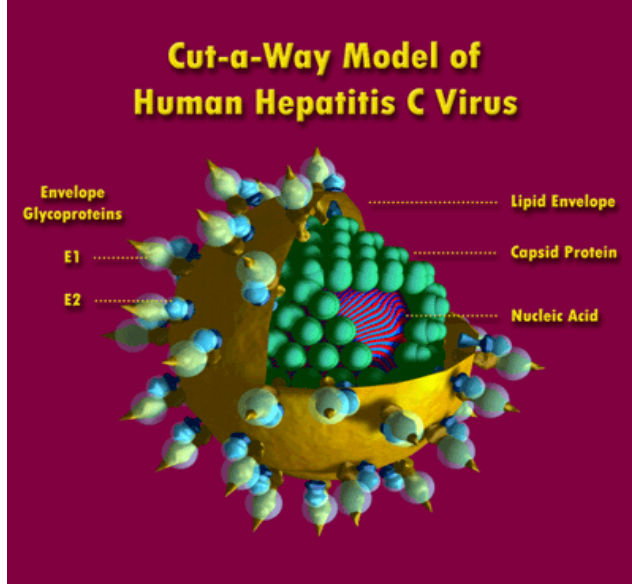
II) HEPATİT C VİRUSU

Hepatit C virus (HCV) transfüzyon sonrası gelişen non-A non-B hepatitlerinin en önemli etkenidir. 1988 yılında non-A non-B insan kanlarıyla enfekte edilen şempezelerin plazmalarından klonlanarak virusun varlığı ilk kez ortaya konmuştur (66–67).

A) Viroloji ve moleküler özellikler

HCV, küçük zarflı ve tek sarmallı Flavoviridae ailesinin *Hepacivirus* adıyla ayrı bir genusuna mensup bir RNA virusudur (68).

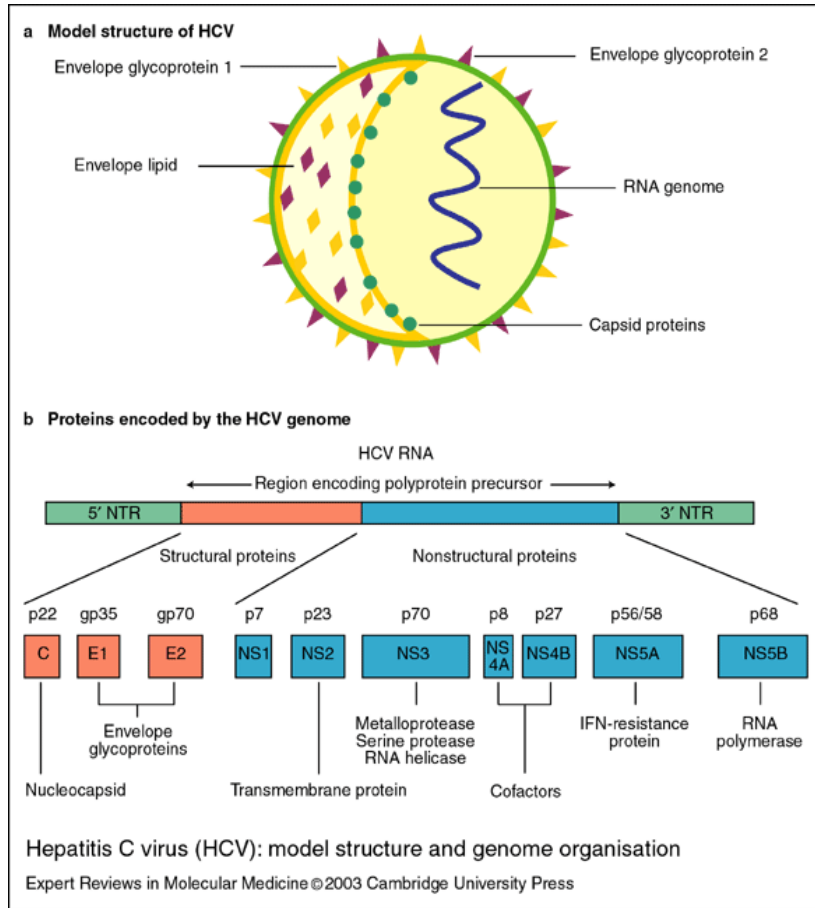
HCV, quasispecies tanımı ile karakterize edilir. Bu, küçük nükleotid değişiklikleri ile birbirinden ayrılan RNA türlerini tanımlamada kullanılan bir terimdir. Bütün HCV izolatları virüs partiküllerinden oluşan bir populasyondan oluşurlar, burada bir predominant RNA türü ve diğer minor varyantlar bulunur. Quasis-species'lerin evrimi ve karmaşıklığı viral enfeksiyonun gelişimini belirler.



Şekil 7. HCV modeli

HCV, 30-80nm'lik, zarflı, küresel bir parçacıktır. 9.5 kilobazlık bir RNA genomudur. Zarf, iki zarf proteininden, E1 ve E2, oluşur, bunlar virion üzerinde uzantılar (spikes) oluştururlar (Şekil 8). Zarfın içinde nükleokapsid bulunur ve genellikle ikosahedral şeklindedir. Viral RNA, 3010 aminoasitlik bir polipeptidi kodlayan tek bir

ORF bulundurur. Poliprotein, hücreye ait ve viral proteazlar tarafından 3–4 yapısal proteine ve 6 yapısal olmayan proteine parçalanır.



Şekil 8. HCV genom organizasyonu

RNA'nın 5'-ucunda, diğer bölgelere göre çok korunmuş olan (çeşitli virüs isolatları arasında %30'dan fazla homoloji gösteren), 341 nükleotidlik 5'-UTR bölgesi bulunur. Bu bölge 4 stem-loop yapısı ve bir pseudoknot yapısı bulundurur ki bunlar IRES yapısını oluştururlar. IRES yapısı, HCV RNA'nın 5'- başlık yapısından bağımsız olarak translasyon mekanizması geliştirmesini sağlar. Bu mekanizma, antiviral ajanlar için potansiyel hedefdir. 5'-UTR bölgesi çok korunmuş olması nedeniyle RT-PCR primer dizaynında kullanılır. RNA'nın 3'-ucunda, 200 nükleotidlik bir başka bölge, 3'-UTR, bulunur. 3'-ucun sonunda 98 nükleotidlik X bölgesi bulunur.

Yeni çalışmalarda, X bölgesinin tüm viral RNA'da en çok korunmuş olan bölge olduğu bulunmuştur. Şempanzelerde HCV RNA üzerinde yapılan delesyon mutasyonu çalışmalarında, değişken 3'-UTR bölgesinin değil, X bölgesi, poli-U bölgesi ve UC zengin dizilerin viral enfeksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HCV RNA tarafından kodlanan büyük poliprotein, selüler ve viral polimerazlar tarafından 9 veya 10 farklı proteine parçalanır. N-ucundan ilk protein, kor proteinidir, virion nükleokapsidini oluşturur ve viral RNA ile kompleks oluşturur (Şekil9).

E1 ve E2 proteinleri, zarf glikoproteinleridir ve virion yüzeyinde heterodimer oluştururlar. E2 proteini, virüsün reseptörlere bağlanması için gerekli bölgeyi bulundurur. E2, özellikle N-ucundaki iki HVR bölgesi, en fazla heterojenite gösteren proteindir. E2'in fonksiyonu çok net değildir. C-E1-E2-p7'nin birbirlerinden ve diğer proteinlerden ayrılması protein translasyonu sırasında, selüler sinyal peptidazlar tarafından gerçekleşir. Diğer proteinler yapısal olmayan proteinlerdir yani virion yapısında yer almazlar. NS2 proteini bir metalloproteazdır, aktivitesi için Zn^{+2} iyonlarına ihtiyaç duyar. NS2, NS3 proteini ile birleştiğinde proteaz aktivitesi gösterir. NS2'nin bilinen tek fonksiyonu NS2 ile NS3 arasındaki bağı parçalamaktır. NS3 de bir proteazdır (serin proteaz), geri kalan bütün bağları parçalar. NS3'ün 3'-ucunda nükleosid trifosfat (NTPaz)/helikaz aktivitesi bulunur, bu HCV translasyonu ve/ya RNA replikasyonu için önemli olabilir. NS4a, NS3 ile kompleks oluşturur ve proteaz aktivitesi için kofaktördür. NS4b ve NS5a proteinlerini fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. NS5a çok fosforile edilmiş bir proteindir. NS5b RNA bağımlı bir RNA polimerazdır. Viral RNA replikasyonu için gereklidir. Dolayısıyla antiviral ajanlar için potansiyel hedeftir (78).

HCV anlamlı heterojenite gösterir, özellikle de viral zarfta. Dizilim karşılaştırmaları yaparak dünyanın farklı bölgelerinden toplanan ve bilinen HCV varyantları altı ana genotip grubuna bölünebilirler (Tablo13). En az 50 adet daha yakın ilişkili varyant mevcuttur (70). Farklı genotiplerin prevalansı noktasında anlamlı coğrafi farklılıklar söz konusudur.

Tablo 13. HCV genotiplerinin coğrafi dağılımları

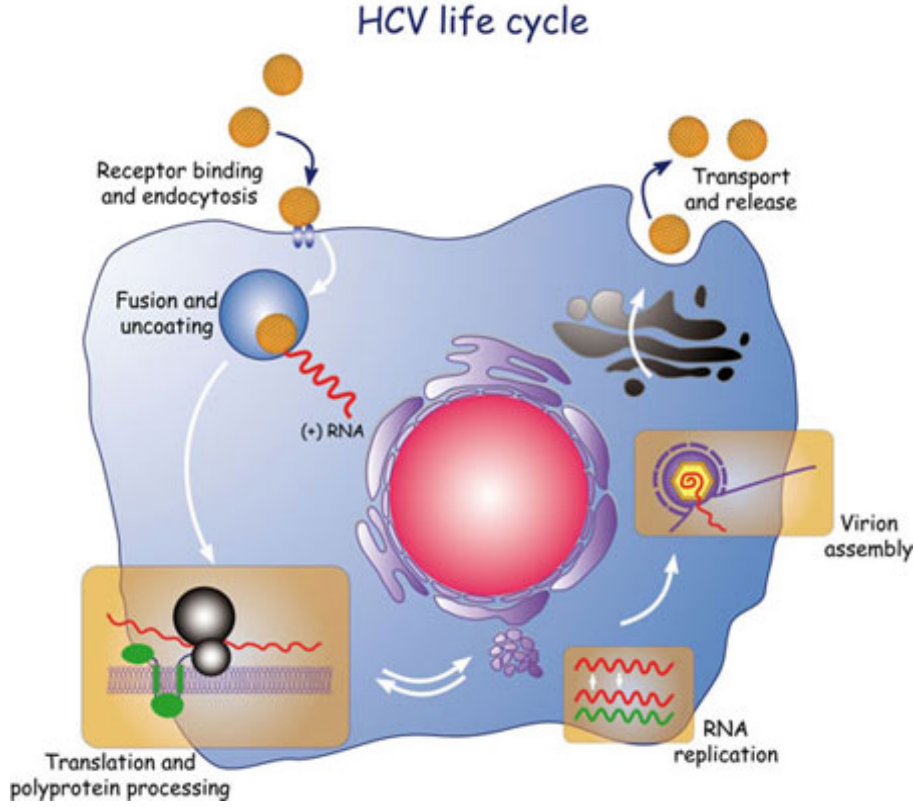
Bölge	Tip
Avrupa	1,2,3
Avustralya	1,2,3
ABD	1,2,3
Uzakdoğu	1,2
Ortadoğu	4
Kuzey Afrika	4
Güney Afrika	4
Güneydoğu Asya	4

Türkiye’de tip 1 enfeksiyonları daha sık görülmektedir. En çok tip 1b (%68), sırasıyla 1a (%2–20), 2a (%2–5), 4 (%1–2) görülmektedir. HCV tip 1 enfeksiyonlarında kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın tip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarına göre daha düşük olduğu öne sürülmektedir (68,71).

B) Virus replikasyonu

HCV konakçıya parenteral yoldan girer. Kan yoluyla karaciğere giren virus, olasılıkla kapsidindeki E1 proteini aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Hücre içinde kılıfından ayrılan viral RNA, replikasyonda gerekli proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu RNA’ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz endoplazmik retikulumda meydana gelir (Şekil10).

Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar meydana gelir ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotipte viruslar bir arada bulunur. Bu özellik enfeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rol oynar. Replikasyon ürünü RNA’lar ile sentezlenmiş viral peptidlerin birleşmesiyle oluşan yeni virionlar, hücre Zarından tomurcuklanarak hepatositi terk ederler (68).



Şekil 9. HCV'nin hayat siklusu

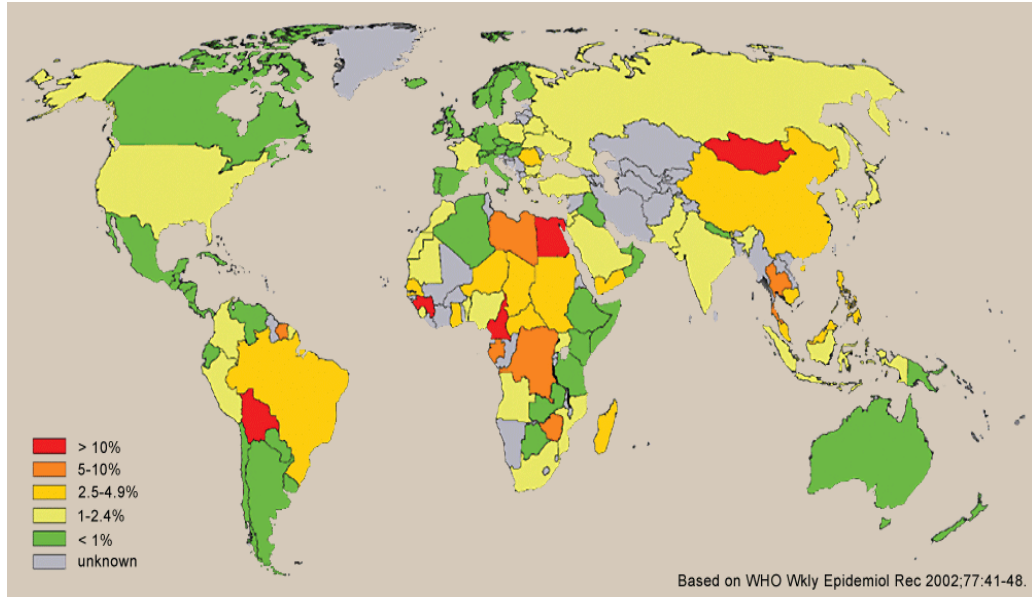
C) Patogenez

Zarflı virüslerde konak hücresel yanıtı da önemlidir. HCV ile enfekte bireylerde karaciğerde ve periferik dolaşımda sitotoksik T lenfositler (CTL) tanımlanmıştır. Veriler virüsün doğrudan sitotoksik etkisinin varsa bile çok küçük oranda olduğunu düşündürmektedir; çünkü dolaşımdaki viral yüke karşın karaciğer hasarının hafif kalabilmesi bu hasardan konak immün yanıtının sorumlu olduğunu göstermektedir. İnflamasyon alanlarında CD8 lenfositlerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar süregiden karaciğer inflamasyonunda CTL'nin rol aldığı düşünülebilir. Yalnız bu CTL yanıtı virüsü ortadan kaldırmaya yetmemektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalar iyileşen hepatit C hastalığında T hücre yanıtlarının daha güçlü iken kronikleşenlerde B hücre yanıtlarının daha güçlü olduğunu göstermektedir (72).

D) Epidemiyoloji

Hepatit C önemli bir sağlık sorunudur (29). Kronik hepatit C'nin küresel prevalansı ortalama %3 olarak tahmin edilmektedir (farklı ülkelerde %0,1 ile %5 arasında değişmektedir). Dünya genelinde 175 milyon kronik hepatit C taşıyıcısı vardır, bunlardan 2 milyonu ABD'de ve 5 milyonu da Batı Avrupa'da bulunmaktadır.



Şekil 10. HCV'nin dünyadaki prevalansı

HCV, akut hepatit vakalarının %20'sinden, kronik hepatit vakalarının %70'sinden son-
evre siroz vakalarının %40'ından, hepatosellüler karsinomların %60'ından ve karaciğer
transplantasyonlarının %40'undan sorumludur.

Yeni semptomatik enfeksiyonların insidansı yılda 1000 kişide 1-3 olarak tahmin
edilmektedir. Gerçek insidans tabii ki daha yüksektir çünkü vakaların çoğu
asemptomatiktir. Kan ürünleriyle olan geçiş neredeyse sıfıra düşürüldükten sonra insidans
azalmaya başlamıştır (68,73). Bazı Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde %4-6 gibi yüksek
değerlere ulaşan prevalans; Mısır'da %17-26 oranında bildirilmiştir. Akdeniz ülkeleri,
ABD'nin güney eyaletleri ve Japonya'da %0,5-1,5; Kuzey Avrupa ve Amerika'da %0.01-
0.05 dolayındadır (68,74 -76).

Türkiye'de gönüllü kan vericileri ve normal sağlıklı insanlarda tespit edilen anti-HCV
sıklığı %0,3-1,8 arasında değişmektedir (68) (Tablo14).

Tablo 14. Türkiye’de çeşitli gruplarda anti-HCV pozitifliği

Gruplar	Anti-HCV(ortalama %)
Sağlıklı kişiler	1.2 (0,3–1,8)
Kronik karaciğer hastaları	16–72
Hepatosellüler kanser hastaları	0–12,5
Parenteral ilaç bağımlıları	57
Hemodiyaliz hastaları	14–61
Multiple transfüzyon yapılan hastalar	6–18
Genelev kadınları	3.2
Sağlık personeli	0–1,6

HCV enfeksiyonunun yaşa özgül prevalansı incelendiğinde üç ayrı kalıp göze çarpar. Birinci kalıpta, prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30–49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda gözlenmekte ve 50 yaştan sonra hızla düşmektedir. Bu kalıp, başlıca ABD ve Avustralya’da gözlenmektedir ve HCV bulaşmasının göreceli olarak yakın dönemlerde (10–30 yıl önce) gerçekleştiğine işaret eder.

İkinci kalıpta, prevalans çocuklar ve genç erişkinlerde düşüktür, ancak yaşlılarda ani bir yükseliş gösterir ki bulaşmanın göreceli olarak daha eskilerde (30–50 yıl önce) gerçekleştiğinin göstergesidir. Bu kalıp Japonya ve İtalya’da görülür. Üçüncü kalıpta ise, prevalans yaşla birlikte düzenli olarak artar. Uzak geçmişteki artan bulaşma riskini, süregiden yüksek riskin izlediğinin bir göstergesidir. Başlıca Mısır’da gözlenmektedir. Ülkemizde ise birinci kalıp benzeri bir dağılım söz konusudur (77).

Bulaşma yolları

HCV ‘nun temel bulaş yolu parenteraldir (Tablo15). Tükrük, idrar ve semen gibi vücut salgılarında virusun bulunması yakın temas ve cinsel ilişki gibi yollarla da bulaşın olabileceğini düşündürmektedir. HCV ile enfekte hastaların %40-50’sinde bilinen risk faktörlerinden biri tanımlanamamaktadır.

Parenteral temas öyküsü olan pek çok kişide anti-HCV pozitifliğinin saptanması nonparenteral bulaşma şekillerinin varlığını ortaya koymuştur (68). Nonparenteral ve sporadik bulaşmadan cinsel ilişkinin, yakın ilişkinin ve kontamine materyal ile perkütan temasın sorumlu olabileceğini düşünülmektedir (78).

Tablo 15. HCV enfeksiyonu için riskli gruplar ve bulaşma şekilleri

Riskli gruplar	Bulaşma şekli
Yüksek risk	
İntravenöz ilaç bağımlıları	Parenteral
Multipl transfüzyon yapılanlar*	Parenteral
Transplant alıcıları	Parenteral-graft
Hemodiyaliz hastaları	Parenteral
Düşük risk	
Homoseksüeller(multipl partner)	Seksüel
HCV enfeksiyonluların partnerleri	Seksüel
Mental özürülüler	Horizontal**
Aile içi bulaşma	Seksüel-Horizontal
Anneden bebeğe bulaşma	Vertikal
Sağlık personeli	Parenteral?-Perkutan
Alkolikler***	?

*Hemofili ve talasemi hastaları en yüksek riske maruz

**Toplu yaşanan yerlerde yakın temas

***Riskli yaşam tarzı*sık medikal girişim

Türkiye’de intravenöz ilaç alışkanlığının sık olmaması HCV enfeksiyonunun nonparenteral bulaş şekli daha önemli kılmaktadır (68)

Parenteral bulaş: Kan ve kan ürünleriyle bulaşma en iyi tanımlanmış bulaşma şekillerinden biridir. Anti-HCV taramaları yapılmadan önce en önemli bulaşma şekli bu yolla olmaktadır, şimdiki risk oranı her transfüze edilen 103 000 üniteye 1’in altına düşmüştür.

Hemodiyaliz hastaları anti-HCVprevalansının yüksek olduğu hastalardır. Solid organ transplantasyonları ile HCV bulaşması iyi belgelenmiştir, öte yandan damarsız bir organ olan korneanın naklinde HCV bulaşmamaktadır.

Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV enfeksiyonu %80'lere varan oranda bütün dünyada yüksektir. Ülkemizde de bağımlıların yarısından fazlasında anti-HCV pozitif bulunmuştur (79–81).

Cinsel yolla bulaş: HCV ile enfekte şahısların seksüel partnerlerinde %27 oranında enfeksiyon görülmüştür. Eğer seksüel geçiş var ise bu yolla bulaşma muhtemelen düşük

ihhtimaldır. Homoseksüel erkeklerde HBV ve HIV'E göre nispeten düşük HCV oranları, seksüel yolla bulaşının aleyhinedir. HCV enfeksiyonu prevalansı ile evlilik süresi korelasyon gösterir. Cinsel ilişki ile bulaş riski düşük olmasına rağmen eş zamanlı HIV enfeksiyonu, birden fazla cinsel eşin bulunması ve eşcinsel ilişki HCV bulaş riskini arttırmaktadır. Aile içinde cinsel olmayan yollarla bulaşın sık olmamakla beraber görülebileceği düşünülmektedir. Bu durum, olasılıkla virus içeren vücut salgılarıyla temas sonucu olmaktadır (82). Düşük sosyoekonomik durum; Kalabalık yaşam koşulları, kötü hijyenik koşullar, mutfak aletlerinin ortak kullanımı rol oynayabilir.

Perinatal bulaşı: Gebelikte HCV dikey geçişi gebeliğin başlangıcında, uterus içinde, perinatal ve laktasyon döneminde olabilir. Fakat oluş mekanizması, zamanı kesin olarak bilinmemektedir. Dikey geçiş riski %5'tir. Anne sütünde ve kolostrumda %20 oranında HCV virionları tespit edilir. Annenin serumundaki HCV RNA yükü ile sütündeki HCV arasında pozitif bir ilişki vardır. Bu durum dikey geçiş riskinin artmasına neden olabilir. Fakat birçok retrospektif çalışmada bu gösterilememiştir. Gelişmekte olan ülkelerde anne sütünün yararları düşünüldüğünde, HCV dikey geçiş riskinin biraz artmasından daha önemli olmaktadır. Annede insan immünyetmezlik virüsü (HIV) varlığı, anti-C100 eksikliği, vajinal doğum, bebeğin kız olması riski arttırabilir (83). Son iki durumun yapılan büyük çalışmalarda, dikey geçiş için etkisi bulunmamıştır. HCV genotipi ve önceki gebelikte infekte bebek sahibi olmak, geçiş riskini etkilemez.

Gebelikte karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleri iyileşir. Bunun hemodilüsyona ikincil olabileceği düşünülmektedir. Gebelikteki immün değişikliklerin de katkısı olabilir. Bununla birlikte, birçok yazıda gebelik boyunca HCV viral yükünün arttığı gösterilmiştir.

Gebelikte HCV prevalansı küçük çalışmalarda değişkenlik gösterse de Conte ve arkadaşlarının 15,000 gebeyi incelediği çalışmada %2,4 bulunmuştur (84).

Gebeliğin HCV sürecine kötü bir etkisi yoktur. Preterm eylem, konjenital anomali, düşük doğum ağırlığı riskini ve doğum komplikasyonlarını arttırmaz. İrlanda'daki bir çalışmada 36 Rh negatif kadının, anti-D immünglobulin uygulaması sonrasında HCV tip 1b ile infekte olduğu bulunmuştur.

Conte ve arkadaşları 53 HCV RNA pozitif kadının, gebelikten önce ve sonraki biyopsilerini incelendiklerinde, hiçbirinin sirotik olmadığını, çoğunda hafif fibrozis

varlığını ve köprüleşme nekrozunun HCV tip 3a ile daha sık olduğunu bulmuşlardır. Temel risk faktörleri incelendiğinde; %32'sinde IV ilaç kötü kullanımı, %24'ünde kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü bulunmuş, %40'ında ise risk faktörü bulunamamıştır (85).

HCV, semen içinde bulunabilir. Suni döllenme sırasında enfeksiyon kazanılabilir. HCV virionları amniyon sıvısında da bulunabilir. Ancak dikey geçişle ilgili olmayabilir. Delamare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 22 HCV pozitif gebe kadından sadece birinin amniyosentezinde HCV RNA pozitif bulunmuştur (86). Dikey geçişi tespit etmek için bebekte dördüncü ayda HCV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılmalıdır. Birkaç küçük çalışmada neonatal dönemde HCV RNA'nın pozitif olmasına rağmen infantlarda negatifleştiği gösterilmiştir. Anneden pasif olarak elde edilen antikörlerin 15–18. aya kadar infantlarda tespiti, enfeksiyonun teşhisinde anti-HCV bulunmasının değerini sınırlandırmıştır (85).

Kronik hepatit C'ye sahip anne ve bebekler, HCV pozitif kişilerde süperenfeksiyonları daha ciddi seyredebileceği için hepatit A ve B'ye karşı aşılanabilirler.

Şanssızlık ki terapötik abortus dışında HCV'nin vertikal transmisyonunun önleyecek başka bir yöntem yoktur. Yenidoğana human Ig verilmesi HCV'nin geçişini önlemez. 1990 yılından başlayarak kan ünitelerinin sistemik taramasından beri kan ve kan ürünlerinde anti-HCV antikörleri bulunmamaktadır. Bu nedenle tüm kadınların HCV yönünden sistemli olarak taraması önerilmemektedir. Bununla beraber birçok yüksek riske sahip kadın kendi genel tıbbi değerlendirilmeleri sırasında taramakta ve pozitif olarak bulunmaktadırlar.

Tablo 16. HCV enfeksiyonu açısından yüksek riske sahip ve taranması gereken kadınlar

* İntravenöz yolla önceden ilaç kullanmış ya da halen kullanıyor olanlar

* Kan bankalarında anti-HCV taraması başlamadan önce kan transfüzyonu yapılmış olanlar

*Sürekli olarak transfüzyon desteğine gereksinimi olan hastalar

*ALT düzeyleri anormal olanlar

*Tarama yapılmamış donörden organ ya da doku transplantasyonu yapılmış olanlar (95).

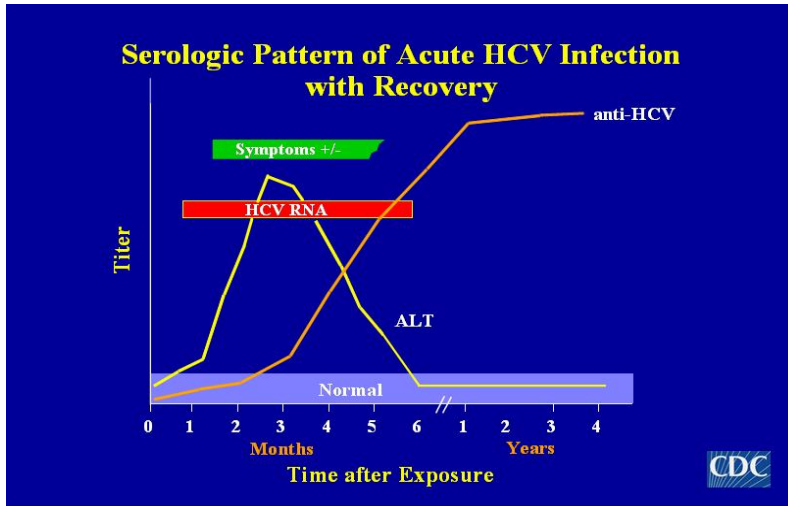
Sporadik bulaşma: Akut ve kronik HCV enfeksiyonlu hastaların en az %40'ında açık bir enfeksiyon kaynağı gösterilememiştir. Bulaşmanın olası yolu, açık olmayan olmayan

parenteral geçiştir; akıntılı yaralardan, serum yolu ile, kanla, kontamine diş fırçaları ve traş bıçakları, yeterince sterilize edilmemiş mükerrer kullanılan tıbbi aletler ile geçiş olabilir (68).

E) Klinik

1-Akut hepatit C

Tanımlar çoğunlukla enfeksiyon zamanının belirsiz olduğu transfüzyon almış hastalardaki bulgulara dayanır. IV madde bağımlılığı gibi diğer geçiş yollarının devreye girmesiyle ortaya çıkan hastalığın klinik sunumu iyi belgelendirilmemiştir.



Şekil 11. İyileşen akut HCV enfeksiyonunun serolojik paterni

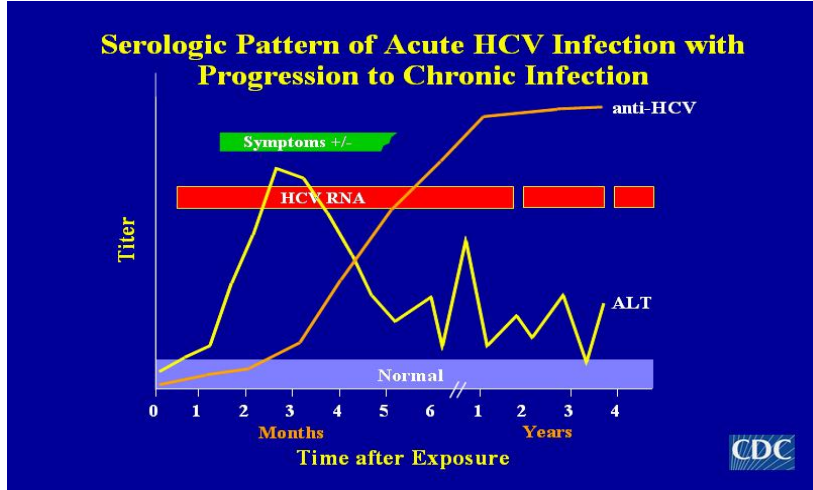
İnkübasyon dönemi, yaklaşık 7-8 hafta (aralık 2-26 hafta)dır. Prodromal semptomlar nadirdir. Hastaların sadece %20'si ikteriktir. Semptomlar diğer viral hepatit türlerinininkine benzer. Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra serum HCV RNA pozitifleşir. 7-8. haftada, serum ALT orta derecede yükselerek normalin 15 katına çıkar. Klinik tanıya nadiren ulaşılır ve bu viral belirleyicilere dayanır. İkterik viral hepatit nadir, fulminan hepatik yetmezlik ise tartışmalıdır (87). Anti-HIV pozitif bir hastada hızla ilerleyen bir seyir söz konusu olabilir.

Kendi kendini sınırlayan hastalıkta serum ALT normale döner ve HCV RNA negatifleşir. Anti-HCV yıllarca sebat eder (Şekil 12). Aplastik anemi, agranülositoz ve periferik nöropati komplikasyonları görülebilir.

2-Kronik hepatit C

HCV ile enfekte olanların yaklaşık %85'i virüsü uzaklaştıramayarak farklı şiddetlerde kronik hepatit geliştirirler (88) (Şekil13). Viral yük dalgalanma gösterir ve pek çok hastada zaman içinde azalır (89). Hastalık yıllara yayılan tembelce bir seyir izler.

- Normal ALT ile birlikte kronik hepatit: Serumlarında tayin edilebilir HCV RNA düzeylerine rağmen hastaların üçte birinde bu durum gözlenir. Hastalar genellikle kan bağıışı, rutin tıbbi muayene veya başka bir durum için araştırılırlarken tesadüfen tanı alırlar. Çoğu durumda, hepatik histoloji hafif hastalığı gösterir. HCV RNA, ALT yüksekliği olanlarınkinden daha düşüktür, hepatik fibrozis yönünde ilerleme ve aktivite de daha düşüktür (90).



Şekil 12. Kronik infeksiyona ilerleyen akut HCV'nin serolojik paterni

- Yükselmiş ALT ile birlikte kronik hepatit: Karaciğer hastalığının şiddeti büyük değişkenlik gösterir. %50 olguda hafif kronik hepatit vardır (88). Ana belirti yorgunluk ve buna eşlik eden kas-iskelet ağrısıdır. HCV teşhis edildiğinde yaşam kalitesi düşer (91). Semptomlar, ALT düzeyleri ve hepatik histoloji skoru arasında hiçbir korelasyon yoktur. Seyir yavaştır, yıllar içerisinde transaminazlar

dalgalanmalar gösterir. Her bir yükselme tahminen bir HCV viremi episoduna karşılık gelir, bu tahminen yarı-türlere bağlıdır (quasi-species).

ALT yüksekliği olarak yeni tanı konmuş hastaların yaklaşık %50'sinde orta veya şiddetli hepatit görülür. Hiçbir anormal fiziksel bulgu yoktur ve ALT normal sınırın 2–10 katı kadar artmıştır, fakat bu hastalık aktivitesinin kötü bir belirleyicisidir (92). Serum bilirubin, albümin düzeyleri ve protrombin zamanı genellikle normaldir. Serum HCV RNA düzeylerinin 10^5 genom eşdeğeri/ml. yi aşması aktif hastalıkla korelasyon gösterir. Eğer mümkün olursa, viral genotip kontrol edilmelidir. Tip 1b şiddet artımıyla, antivirallere daha kötü cevapla, karaciğer transplantasyonu sonrası nöksle ve olası kanser gelişimiyle ilişkili olabilir. Tip 4 antiviral başarısızlıkla bağlantılıdır. Özellikle interferon tedavisinin düşünüldüğü durumlarda otoimmün kronik hepatitten ayırmanın yapılabilmesi için serum otoantikörleri ölçülmelidir. Hafif hepatitin orta-şiddetli hepatitten ayırılmasında en doğru yol karaciğer biyopsisidir.

F) Tanı

Akut hepatit enfeksiyonun doğal seyrinde hastaların yaklaşık %10-20'sinde iyileşme oluşur. Bu enfeksiyonun 6. ayından sonra anti-HCV pozitifliğine rağmen (koruyucu değildir veya negatifleşebilir) HCV-RNA'nın negatif olması ve normal ALT düzeyi ile belirlenir. Yaklaşık %25'inde normal ALT düzeyine rağmen, anti-HCV ile birlikte HCV RNA pozitifliği devam eder. Diğer %50–70 vakada ise kronik hepatit C gelişir (93).

HCV enfeksiyonunun özgül tanısı; virusa karşı gelişmiş antikörlerin ya da doğrudan vireminin gösterilmesi ile yapılmaktadır.

1-Serolojik tanı

HCV enfeksiyonunun serolojik tanısında bugün en çok kullanılan tanı yöntemi antikor aranmasıdır. ELİSA testinin duyarlılığı %99 olup serokonversiyon oluşumu 6–8 haftaya inmiştir. Ancak hala yalancı pozitiflik olguları görülmektedir. Son olarak serumda HCV antijenini saptayabilen bir floresan antikor testi bildirilmiştir. Bugün tanıda kullanıma en son giren moleküler yöntem serumda HCV-RNA miktarını saptayan PCR testidir. Bu yöntem ile HCV enfeksiyonu bulaşı izleyen ilk günlerde saptanabilmektedir. Tanıda en

önemli biyokimyasal laboratuvar bulgusu serum transaminazlarının artışı olup ALT artışı daha özgüdür (78).

Anti-HCV total: Akut hepatit C’de antikor gelişme süresi 4–24 hafta arasında olup; ortalama 8–10 haftadır. Akut hepatit C’de transaminazlarda artış ile anti-HCV pozitifleşmesi arasında seronegatif pencere dönemi bulunmaktadır. Günümüzde antikor testi olarak, en çok hepatit C’nin çeşitli antijenlerine karşı gelişen 3. ve 4. kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır.

Daha az sıklıkla kullanılan diğer test ise HCV antijenlerinin nitrosellüloz şeritler üzerine ayrı ayrı yerleştirilen ve her bir antijene özgü antikor varlığının araştırılması temeline dayanan rekombinan immünoblot testi (RIBA) dir. Birden fazla bantın görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. ELISA testinin desteklenmesi ya da doğrulanması için kullanılır. Gerek RIBA, gerekse benzer testlerde tek bir antijene bağlanma sınır değer olarak değerlendirilir. Bu tür sonuçlar alındığında, HCV RNA’ nın PCR yöntemi ile doğrulanması gerekir.

Anti-HCV IgM: HCV’nin core proteinine karşı gelişen IgM antikorunu hepatitin başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta ve yeni geçirilmiş infeksiyonlarda sıklıkla pozitif bulunmaktadır. Bunun yanında birçok olguda; akut dönemde anti-core IgM pozitifliği IgG ile eş zamanlı ya da kısa süre önce ortaya çıktığından; akut infeksiyonda tanı değeri yoktur. Yapılan çalışmalarda, iyileşen infeksiyonlarda IgM pozitifliğinin yaklaşık 6 ay sonra kaybolduğu; kronikleşen olgularda ise pozitifliğinin devam ettiği bildirilmektedir.

HCV core Antijen: Seronegatif pencere döneminde; erken HCV infeksiyonun tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Bu testle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Hangi hastada HCV infeksiyonunun kronikleşeceğini bilmek mümkün değildir. Ancak kronikleşme riskinin daha fazla olduğu durumlar belirlenmiştir.

2-Moleküler tanı

HCV infeksiyonunun tanısında, antikor testleriyle alınan bir sonucun, geçmiş bir infeksiyon mu yoksa devam eden bir infeksiyona mı ait olduğunu belirlemek olanaklı değildir. Bu nedenle, replikasyonun göstergesi olan HCV RNA’nın gösterilmesi zorunlu olmuştur ve son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. HCV RNA’nın belirlenmesinde sıklıkla

nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden PCR kullanılmaktadır. PCR bilinen en eski amplifikasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem in vitro olarak DNA'nın hedef bölgesinin çoğaltılması ve çoğaltılan bölgenin jel elektroforezinde yürütülerek saptanmasıdır.

Kalitatif PCR: Çoğaltılan PCR ürünü elektroforeze tabi tutulduktan sonra nitrosellüloz bir membrana nakledilir. Daha sonra radyoaktif, kemilüminesans ya da son yıllarda kullanılan kolorimetrik işaretleme ile membran hibridize edilerek, sonuç değerlendirilir. HCV tanısında kullanılan kalitatif PCR'ın, HCV-RNA saptama miktarı 10–50 IU/ mL dir.

Tablo 17. HCV enfeksiyonunun klinik tanısında kullanılan laboratuvar testleri

Test	Tanımlama
EIA (enzim immunoassay)	İmmünkompetan hastalarda %98,8- %100 sensitivitesi olan üçüncü jenerasyon bir testtir. HCV enfeksiyonu için önerilen bir tarama testidir. Hemodializ hastalarında ve diğer immünkomprezite hastalarda ve ek olarak mikst kriyoglobulinemili kişilerde yanlış-pozitif sonuçlar çok yaygındır.
Kalitatif HCV RNA	Viral RNA genomunun revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) amplifikasyonu veya transkripsiyon aracılı amplifikasyonudur. Tek bir pozitif sonuç HCV enfeksiyonunu kesinleştirir, tek bir negatif sonuç; virusun düşük kan seviyesine bağlı olabilir ve ya enfeksiyon yoktur. HCV RNA kantitatif testinden çok daha duyarlı bir testtir.
Kantitatif HCV RNA	HCV RNA kan düzeylerinin ölçümünde target amplifikasyon ve ya sinyal amplifikasyonu metodu kullanılır. HCV RNA'nın kalitatif testinden daha az duyarlıdır.

Kantitatif PCR: Viral yük tayinini saptamaya yöneliktir. Bu yöntem özellikle immün düşkün hastalarda, hastalığın seyriinin takibinde ya da antiviral tedavinin izlenmesinde önem kazanmıştır. HCV-RNA saptama miktarı 600 IU/ mL dir. PCR yönteminin değişik uygulamaları geliştirilmiş; özellikle son yıllarda rutin laboratuvarlarda mikrobiyolojik tanı amacıyla otomatize sistemler kullanılmaya başlanmıştır. Proba dayalı RT-PCR yöntemi ile çok düşük miktarlarda HCV-RNA 10–50 IU/ mL tespit edilebilmektedir. Özellikle antiviral tedavinin izlenmesinde; virus yükünün kantitatif olarak gösterilmesinde PCR yönteminin önemi büyüktür (94) (Tablo17).

Tablo 18. Hepatit C de tanısal testlerin kullanımı

Kategori	ELIS A	RIBA	HCV RNA	ALT
Kronik Hepatit C	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Artmış
Hepatit C taşıyıcı	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Normal
İyileşmiş HCV enfeksiyon	Pozitif	Pozitif	Negatif	Normal
Yanlış-pozitif anti-HCV	Pozitif	Negatif	Negatif	Normal

ELISA=anti-HCV enzim-linked immunoassay; RIBA=anti-HCV rekombinant immunoblot assay; ALT=alaninaminotransferaz

Tablo 19. Anti-HCV negatif olduğu halde HCV-RNA saptanan durumlar

- İmmün suprese hastalarda antikor yanıtta yetersizlik
- Hastanın seronegatif pencere döneminde olması
- HCV latent veya inaktif enfeksiyonda seropozitifliğin devam etmesi
- HCV viremi düzeyinin kullanılan yöntemin saptayabildiği düzeyden düşük olması
- HCV-RNA'nın yalancı negatifliği veya HCV'nin aralıklı salınımla aynı hasta için değişken PCR sonuçlarının elde edilmesi.

Sonuç olarak, anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA araştırılması takip ve tedavi açısından gereklidir. Anti-HCV negatif viremili hastaların saptanmasında özellikle şüpheli ve serokonversiyon gelişmeyen olguların aydınlatılabilmesinde veya uygulanacak tedavi etkinliğinin izlenmesinde PCR rutin kullanılması gereken bir yöntemdir (Tablo19).

G) Tedavi

Antiviral tedavinin amacı viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonu sağlanarak, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi geç komplikasyonlarının önlenmesidir. KHC'li olgulardan HCV-RNA pozitifliği (>50 IU/ml) varsa, karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli karaciğer hasarı olan, METAVIR skoru \geq F2, Ishak skoru \geq 3, septal veya köprüleşme fibrozisi saptanan ve devamlı alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan, kompanse karaciğer hastalığı olan olgular tedavi edilmelidir (Tablo20). Tedaviye alınması planlanan hastalarda kantitatif olarak HCV-RNA düzeyi ölçülmeli,

genotip tayini yapılmalıdır (95). Tedavi ile genotip 1 hastalarında %50–60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80–90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmektedir (96).

Genotip 1 ile infekte hastalarda başlangıçta kantitatif HCV-RNA düzeyi tesbit edildikten sonra, onikinci haftada, tedavi sonunda ve tedavi bittikten sonraki 24. haftada tekrar HCV-RNA bakılmalıdır.

Tablo 20. Kronik HCV enfeksiyonu tedavi endikasyonları

-
- Tespit edilebilir HCV RNA düzeyli hasta
 - 18 yaş ve üzeri hasta
 - ALT değeri yüksek
 - Karaciğer biyopsisi belirgin fibroz gösteren kronik hepatit (portal fibrozdan fazla: Metavir skoru ≥ 2 ; Ishak skoru ≥ 3)
 - Kompanse karaciğer hastalıklı (total bilirubin < 1.5 g/dL; INR < 1.5 ; albumin > 3.4 g/dL; trombosit sayısı $> 75.000/mm^3$ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması)
 - Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (hemoglobin erkekte > 13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı $> 1500/mm^3$; kreatinin $< 1,5$ mg/dL)
 - Kliniği iyi kontrol edilebilmiş depresyon hikayeli hasta
 - Tedavi olmayı arzu eden ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hasta (97).
-

H) Virolojik izlem

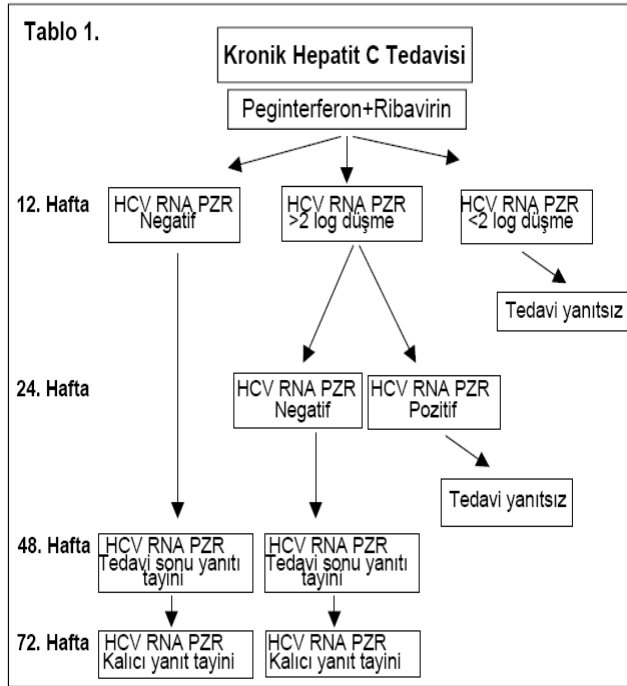
Genotip 2 veya 3 ile infekte olgularda ise tedavinin başında, tedavi bittikten sonraki 24. haftada HCV-RNA testi yapılmalıdır. Tüm kronik hepatit C hastaları standart “peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi” için potansiyel aday olarak düşünülmelidir. Tedaviye başlama kararı karaciğer hastalığının ciddiyetine, potansiyel ciddi yan etkilere, muhtemel tedavi yanıt oranına ve komorbid hastalıklara göre her hasta için birey bazında düşünülerek karar verilmelidir.

Karaciğer biyopsisi elde edilebilen hastaların fibroz açısından değerlendirilmesinde portal fibrozu geçen patoloji tedavi için endikasyondur. Fakat tedaviye başlamak için karaciğer biyopsisi şarttır. Tedavide ilk başlanılan ilaç dozlarının azaltılmadan sürdürülebilmesine uğraşılmalıdır. Tedavide komorbid hastalıklar ve ilaç yan etkilerine göre ek ilaçlar verilmesi veya doz ayarlaması tercihi yapılabilir.

Genotip 2 ve 3 olgularında 24 hafta tedavi süresinin yeterli olduğu ve ribavirin 800 mg/gün kullanılabilceği belirtilmiştir. Genotip 1 olgularında ise ribavirin dozu 1000–1200 mg/gün olmalı ve tedavi 48 hafta sürdürülmelidir (98).

Kronik hepatit C tedavisinde antiviral tedavi ile hedeflenen başarı kriterleri: tedavi sonunda ALT, AST'nin normale dönmesi (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifleşmesi (virolojik yanıt) ve karaciğerde nekroinflamasyonun azalması (histolojik yanıt)'dır. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesi veya virüs yükünde ≥ 2 log azalma erken virolojik yanıt olarak kabul edilir. Tedavi sonu yanıtın tedavi bitiminden 6 ay sonra da devam etmesi kalıcı yanıt olarak değerlendirilir (99–101) (Tablo21).

Tablo 21. Kronik Hepatit C Tedavisi



PEG-IFN kullanımında genotip ile birlikte tedavi yanıtını etkileyen prognostik faktörler tablo 22 'de gösterilmiştir. IFN+ ribavirin tedavisinde kalıcı virolojik yanıtı artıran faktörler genotip 1 dışı genotip, minimal hepatik fibrozis, düşük viralyük (<2 milyon kopya/ml), < 40 yaş ve kadın cinsiyettir (95, 100, 102).

Peginterferon + ribavirin genotip 1 ve 4 olgularında 48 hafta, genotip 2 ve 3 olgularında ise 24 hafta süreyle verilir. Genotip 1 olgularında 12. haftada erken virolojik yanıt yoksa tedavi sonlandırılır (95, 103, 104).

Ülkemizde de en sık saptanan genotipin genotip 1 olması tedavide başarısızlık sorununu artırmaktadır (105).

Tablo 22. Peginterferon tedavisine yanıtı arttıran faktörler

Genotip 1 dışı
Düşük viral yük < 2 milyon kopya / ml
12. haftada viral yükte 2 log azalma
Yaş ≤ 40
Vücut ağırlığı
Siroz olmaması
Minimal fibrozis (histolojik aktivite indeksi ≤ 10)
Karaciğer biyopsisinde steatoz olmaması
Tedaviye uyum

Kronik hepatit C'li olguların % 30'unda ALT normaldir, % 40'ında ise normalin üst sınırı ile 2 katı arasındadır (106). Normal ALT'li olgularda histolojik ilerleme yüksek ALT'li olgulara göre daha yavaştır. Bununla birlikte olguların% 15'inde ALT normal olmasına karşın belirgin fibrozis saptanabilir (107). Normal ALT'li hastalarda IFN/PEG-IFN +ribavirin tedavisi ile yüksek ALT'li hastalara benzer yanıt elde edilmektedir (121,122). Normal ALT'li hastalarda tedavi kararı; yaş, histolojik aktivite, fibrozis, genotip, hastanın tedaviye istekliliği gibi faktörler göz önüne alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir (95).

İ) KORUNMA

HCV enfeksiyonunun bir kez bulaştıktan sonra geri dönüşünün olmaması, kesin bir tedavisinin ve koruyucu bir aşının bulunmaması nedeni ile korunma yollarının öğrenilip yaygınlaştırılarak uygulanması, önem kazanmaktadır.

Günümüzde vericilerin rutin olarak taranması, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunu azaltmasına karşın, HCV için tarama testlerinde 52 günlük pencere dönemindeki kişilerin

saptanamaması, bu biçimde bulaşı tümüyle ortadan kaldıramamıştır. Bu nedenle erken tanıyı sağlayıcı ve rutin kullanıma uygun duyarlı testler geliştirilmelidir. Kan bankalarında vericilerin düzenli kayıtları tutulmalı, eğitimleri verilmelidir. Kesin endikasyonun olduğu durumlarda ve gerektiği kadar kan transfüzyonu yapılmalı, hatta olabildiğince otolog kan transfüzyonları yaygınlaştırılmalıdır. Kan ve kan ürünleri daha etkin viral inaktivasyon yöntemleri ile hazırlanmalıdır.

HCV'nin 7 nm çapındaki hemodiyaliz membran deliklerinden geçemeyeceği belirtilmesine karşın bir çalışmada ultrafiltratta HCV-RNA saptanması HCV seropozitif hastaların makinelerinin ayrılmasını gündeme getirmiş, ancak yine de HCV enfeksiyonunun önüne geçilememiştir. Makinelerin ayrılması yüksek giderli bir önlemdir ve bunun yerine genel önlemlerin yeniden gözden geçirilmesi HCV enfeksiyonunu önlemede daha başarılı olmuştur.

Eğitimi yetersiz sağlık çalışanlarının gerekli koruma ve korunma yöntemlerini yeterince uygulamaması sonucu HCV salgınları olduğunu bildiren yayınlar vardır.

Yapılan çalışmalar sağlık çalışanlarının HCV enfeksiyonundan korunmak için alınması gereken önlemleri umursamadıklarını göstermektedir. Cerrahi girişimler sırasında çift kat eldiven giymenin yararlı olacağı belirtilmesine karşın pek çok cerrah bu yöneme sıcak bakmamaktadır. Oysa çift kat eldiven giymenin ameliyat sırasındaki yaralanmaları %70 oranında azalttığı görülmüştür. 1988'de yayınlanan genel önlemler uyarınca her türlü tıbbi girişimde kan ve vücut sıvıları ile teması önleyecek eldiven, gözlük gibi özel giysilerin kullanılması, el yıkamaya özen gösterilmesi, riskli bölümlerde her hasta için ayrı eldiven kullanılması, eldiveni çıkardıktan sonra ellerin yıkanması, iğne ve kesici aletlerin yaralanmayı engelleyici teknikler ile kullanılması ve daha sonra bunların uygun yöntemler ile yok edilmesi, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına tam olarak uyulması gerekmektedir. En azından riskli işlemler sırasında bu önlemlerin alınması ve aletlerin olabildiğince tek kullanımlık olması hekim ve toplum sağlığı açısından koruyucu olacaktır.

Yüksek riskli cinsel davranışlardan kaçınmak, kondom kullanmak, uyuşturucu ve alkolden uzak durmak, kan ve vücut sıvıları ile kontamine olabilecek her türlü araç gerecin kişiye özel olması, sağlık merkezlerinde sıkı enfeksiyon kontrol uygulamaları, kısacası risk

faktörlerinden yola çıkarak geliştirilecek korunma yöntemlerini benimsemek potansiyel birçok kaybı önleyecektir.

Sayılan korunma yöntemlerinin başarıya ulaşması için öncelikle eğitime ağırlık verilmelidir. Bunun için de başta sağlık çalışanları eğitilmelidir. Daha sonra özellikle birinci basamak sağlık hizmeti veren bilinçli çalışanın halkı eğitmesi gerekmektedir. Bu arada herhangi bir nedenle incelenen hastada karşılaşılan ALT yüksekliği durumunda HCV enfeksiyonu akılda tutularak (özellikle HBsAg pozitifliği de varsa) gereken özgül tanı testleri de yapılarak seropozitif hastalar ilgili uzmana sevk edilmelidir. Özellikle hepatit C'li hastaların eşleri, aile bireyleri ve yakınları mutlaka taranıp eğitilmelidir (78).

J) ÖNLEME

Aşılar

Sorun şempanze dışında bir hayvan modelinin bulunmamasıdır. Virüsü çoğaltmak için tekrar edilebilir bir kültür sistemi yoktur. Bireysel yapısal proteinleri solubl formda kısmen eksprese ederek rekombinan aşı üretme yönünde çabalar vardır. Maalesef, bu rekombinan zarf proteinlerine karşı antikör cevabı geç ve zayıftır ve heterolog ya da homolog HCV immunité sağlamaz (108).

DNA-zeminli aşılama hayvan modellerinde ümit vadetmektedir ama insanda HCV yapısal proteinlerine yönelik daha fazla çalışma gereklidir (109).

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu tez çalışmasında Haziran 2007-Ağustos 2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe polikliniğine başvuran yaş aralığı 15–42 arasında değişen 351 gebenin HBsAg ve Anti HCV seropozitiflik oranları, sosyodemografik özellikler ve olası risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Başvuran tüm gebelere sosyodemografik özellikleri ve risk faktörlerini sorgulayan anket formu yüz yüze konuşma yöntemiyle dolduruldu. Ankette 22 adet soru sorulmuştur. Gebenin yaşı, öğrenim durumu, mesleği, gelir düzeyi, geçirdiği gebelik, doğum, abortus ve küretaj sayısı, doğum şekli, doğum yaptığı yer, kronik hastalık öyküsü, kendisinde ve eşinde sarılık öyküsü, hepatit B aşısı öyküsü, geçirilmiş operasyon, küçük müdahale öyküsü, kan transfüzyonu, diş tedavisi, IM/IV enjeksiyon varlığı sorgulandı ve cevapları not edildi. HBsAg ve Anti-HCV belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında kurulu bulunan mikroenzimkemilimunesans immünoassay yöntemiyle çalışan Triturus marka otomatik cihazda Surase B–96, Nanbase C–96 3,0 kitleri ile çalışıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Değerlendirmede kullanılan anket formu aşağıda sunulmuştur;

Ad Soyad:

Yaş:

Aylık gelir :

Çalışma durumu: a) Evhanımı b) Çalışan

Öğrenim durumu:

- a) Okuma yazma bilmiyor
- b) İlk okul mezunu
- c) Orta okul mezunu
- d) Lise mezunu
- e) Üniversite mezunu

Gravida: Parite: Abortus: Küretaj:

Doğum şekli;

- a) NSD
- b) Müdahaleli (Vakum, forceps, versiyon, epizyotomi)
- c) C / S

Doğum yaptığı yer: a) Ev b) Hastane

Kronik hastalık hikayesi: a) Var b)Yok

Sarılık hikayesi: a) Geçirmiş b) Geçirmemiş

Eşinde sarılık hikayesi a) Geçirmiş b) Geçirmemiş

Hepatit aşısı: a) Var b) Yok

Geçirilmiş operasyon hikayesi: a) Var b) Yok

Küçük cerrahi müdahale öyküsü: a) Var b) Yok

Kan tranfüzyonu: a) Var b) Yok

IV enjeksiyon: a) Var b) Yok

IM enjeksiyon: a) Var b) Yok

Diş çekimi ve tedavisi: a) Var b) Yok

IV ilaç alışkanlığı: a) Var b) Yok

Laboratuvar sonuçları

	negatif	pozitif
Anti HCV		
HbsAg		

BULGULAR

Çalışma yapılan 351 gebenin yaş dağılım aralığı 15–42 arasında olup yaş ortalaması $27,38 \pm 5,37$ idi. HBsAg 16 gebede (%4,6), Anti HCV 2 gebede (%0,57) pozitif bulundu.(tablo 1)

Tablo 1:Çalışma grubundaki gebelerde HBV ve HCV'ye ilişkin temel serolojik göstergeler

Serolojik gösterge	Total n	Pozitif
HBsAg	351	16 (% 4,6)
Anti HCV	351	2 (%0,57)

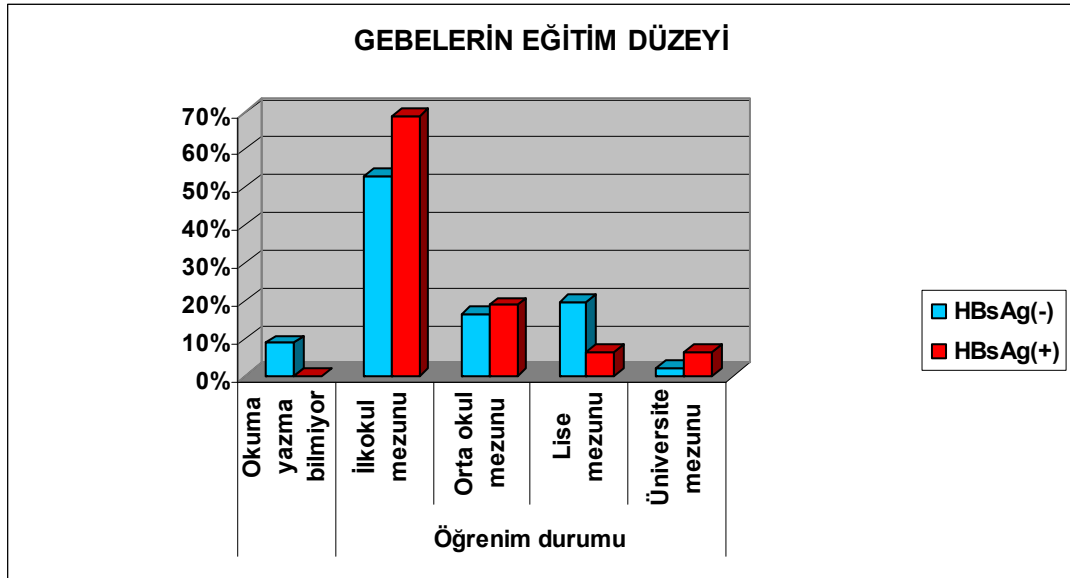
Gebeler yaşlara göre gruplandırılarak HBsAg ve Anti-HCV pozitifliği açısından analiz edildi. (Tablo2). Yaş dağılımı ve HBsAg seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Hepatit aşısı yaptıran gebelere bakıldığında 20 yaş altı ve 35 yaş üstü grupta hiç aşıli gebe yokken, hepatit aşıli gebe sayısı 31–35 yaş aralığında en yüksek düzeydedir ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,009$) (Tablo 2).

Tablo 2. Gebelerin yaş dağılımının HBsAg, Anti-HCV ve Hepatit aşısı ile ilişkisi

Yaş		<20		21-25		26-30		31-35		>35	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti HCV	Negatif	34	100	110	99,1	105	99,1	67	100	33	100
	Pozitif	0	0	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0
HBs ag	Negatif	33	97,1	104	93,7	100	94,3	67	100	31	93,9
	Pozitif	1	2,9	7	6,3	6	5,7	0	0	2	6,1
Hepatit Aşısı	Negatif	34	100	103	92,8	103	97,2	58	86,6	33	100
	Pozitif	0	0	8	7,2	3	2,8	9*	13,4	0	0

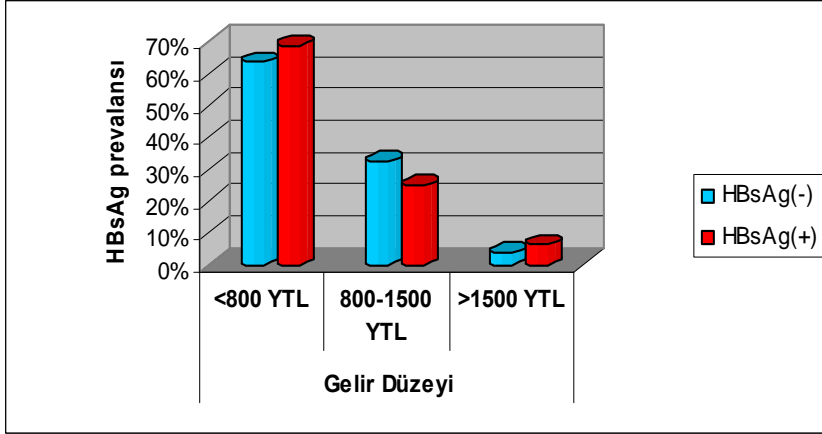
p=0,009

Gebeler eğitim düzeyine göre sınıflandırılıp karşılaştırıldığında; Okur-yazar olmayan 29 gebenin tümünde HBsAg negatifliği mevcutken, HBsAg pozitiflerin 11'i (%68,8) ilkokul, 3'ü (%18,8) ortaokul, 1'i (%6,3) lise ve 1'i de (%6,3) üniversite mezunu idi. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda ilkokul mezunlarında bulundu. Eğitim düzeyi ile HBsAg seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Şekil 1).



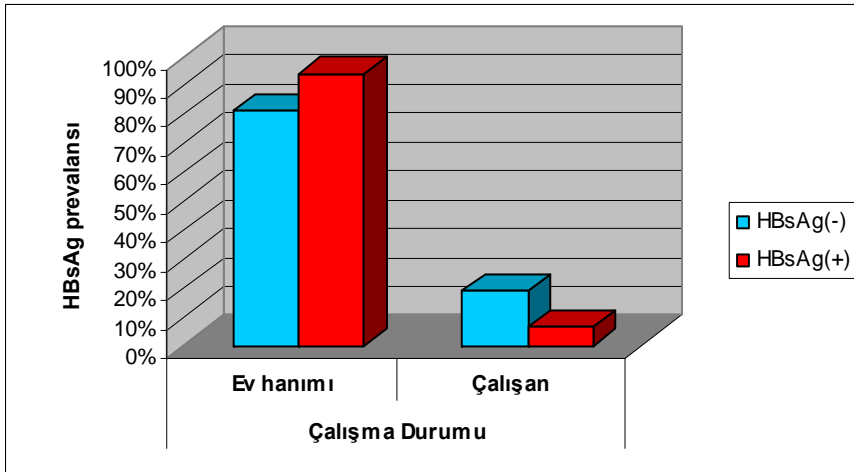
Şekil 1. HBsAg sonuçlarının eğitim durumlarına göre dağılımı

Gebeler aylık gelir düzeylerine göre 3 gruba ayrılarak HBsAg seropozitifliği ile karşılaştırıldığında; HBsAg pozitif olguların %68,8'inin gelir düzeyi 800 YTL'nin altında,%25'inin 800–1500 YTL arasında, %6,3'ünün ise aylık geliri 1500 YTL'nin üstündeydi. Gelir düzeyi arttıkça HBsAg pozitifliğinin azaldığı görüldü ancak istatistiksel anlamlılık yoktu (Şekil2).



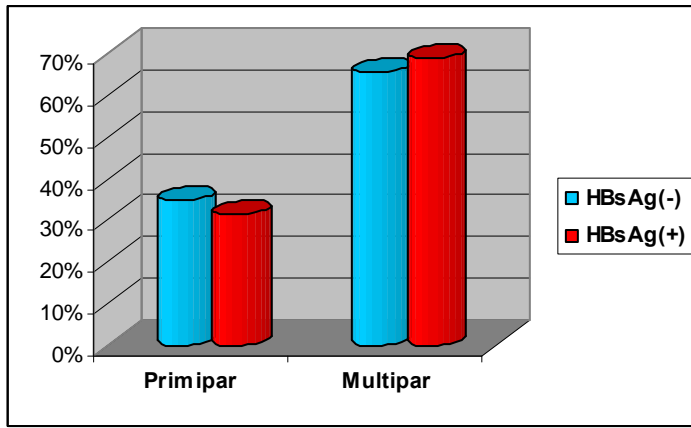
Şekil 2. Gebelerin gelir düzeyi ve HBsAg seroprevalansı ilişkisi

Tüm gebelerin herhangi bir işte çalışıp çalışmama durumuna göre değerlendirme yapıldığında; HBsAg pozitif gebelerin 15'i (%93,8) evhanımı, 1'i (%6,2) çalışan grupta, HBsAg negatif gebelerin 272'si (%81,2) evhanımı, 18'i (%18,8) çalışan grupta olup arada anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 3).



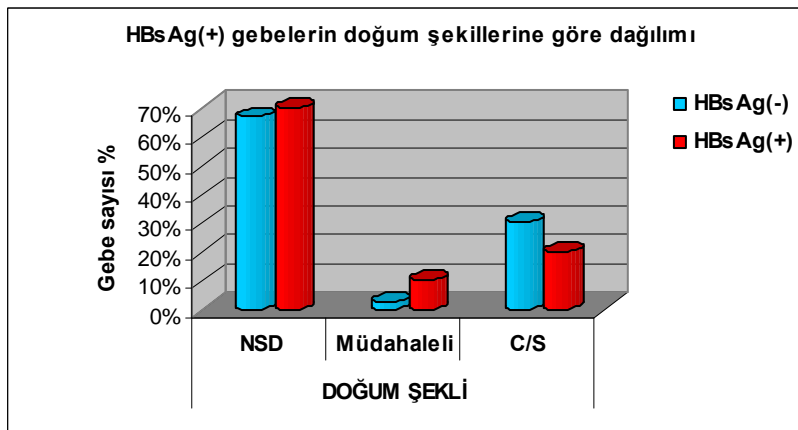
Şekil 3. Gebelerin çalışma durumu ve HBsAg seroprevalansı ilişkisi

Araştırma kapsamına alınan gebelerin 121'i primipar, 230'u multipardı. HBsAg seropozitifliği ile primipar ve multiparitenin ilişkisi değerlendirildiğinde primipar gebelerin 5'i (%31,3) HBsAg pozitifken multiparların 11'i (%68,7) HBsAg pozitif. HBsAg multiparlarda nispeten yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi (Şekil 4).



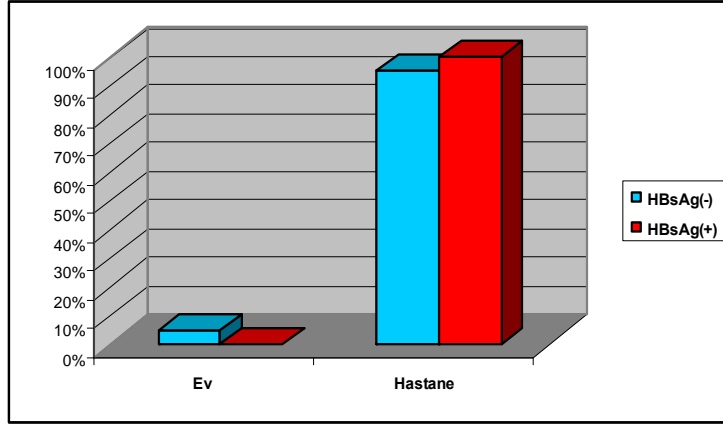
Şekil 4. Primipar ve multipar gebelerin HBsAg dağılımı

Çalışmaya aldığımız gebelerden daha önce doğum yapmış olanlara risk faktörü olarak doğum şekli soruldu. 137 gebe NSD (normal spontan doğum), 6 gebe müdahaleli, 61 gebe C/S (sezaryen sectio) ile doğurmuştu. Müdahaleli doğum yapanlarda HBsAg pozitifliğinin farklı yüksek görünmesine karşın istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 5).



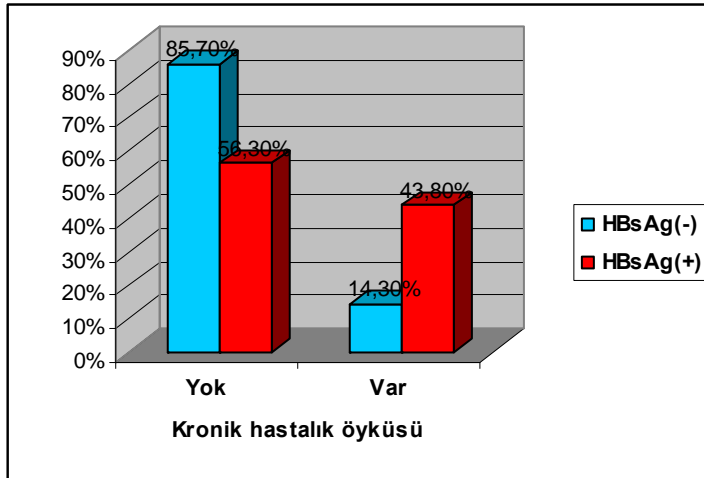
Şekil 5. HBsAg(+) ve (-) gebelerin doğum şekillerine göre dağılımı

Risk faktörü olarak evde ve ya hastanede doğum yapma öyküsü soruldu. Gebelerin 9'u (%4,4) evde, 195'i (%95,6) hastanede doğum yaptığını ifade etti. Doğum yapmış olan HBsAg pozitif gebelerin 10'u (%100) hastanede doğum yapmıştı. Ancak evde ve ya hastanede doğum yapmakla HBsAg pozitifliği arasında istatistiki anlamlılık gözlenmedi (Şekil 6).



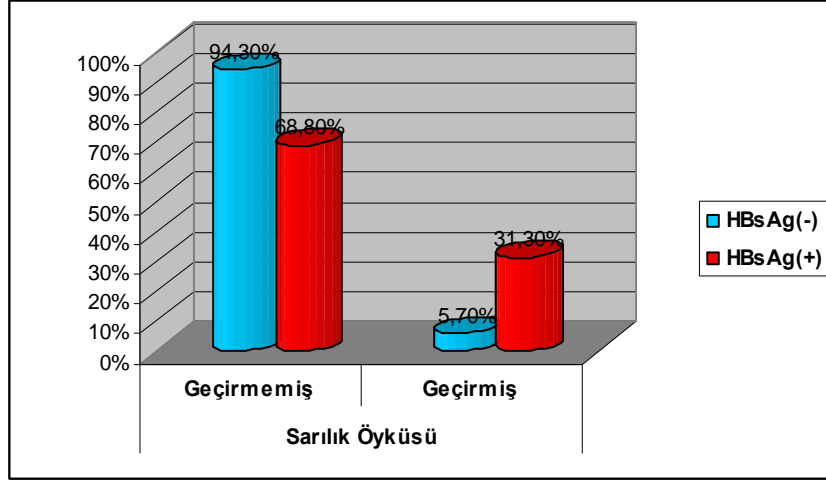
Şekil 6. HBsAg(+) ve (-) gebelerin doğum yaptıkları yere göre dağılımı

Gebelerin kronik hastalık anamnezi sorgulandığında; 296 gebe sağlıklı iken 55 gebenin özgeçmişinde kronik hastalık öyküsüne rastlandı. HBsAg pozitif olan gebelerin 7'sinde (%43,8) kronik hastalık mevcudiyeti (HT, DM, kalp kapak hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, kan hastalıkları, kronik hepatit, astım, multiple skleroz, kolon kanseri, kronik dermatoz) istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Şekil 7).



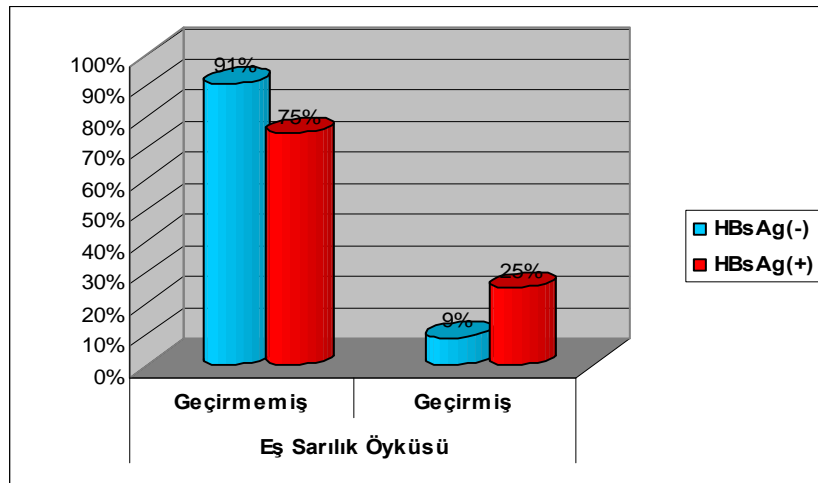
Şekil 7. HBsAg(+) ve (-) gebelerin kronik hastalık anamnezine göre dağılımı

Gebelerin özgeçmişlerinde sarılık geçirip geçirmediği sorgulandığında, 25'i (%7,2) önceden sarılık geçirdiğini ifade etti. HBsAg pozitif gebelerden 5'inde (%31,3), HBsAg negatif olanların 20'sinde (%5,7) sarılık öyküsü mevcuttu. HBsAg pozitifliği ile sarılık öyküsü arasında anlamlı istatistiki korelasyon mevcuttu. ($p=0,0001$) (Şekil 8).



Şekil 8. Gebelerin sarılık öyküsüne göre HBsAg durumu

HBsAg pozitifliği olan gebelerin 4'ünün (%25) eşinde sarılık öyküsü varken 12'sinde (%75) yoktu. HBsAg negatiflerin 30'unun (%9) eşinde sarılık öyküsü saptanırken 305'inde (%91) saptanmadı. İstatistiki analiz sonucunda HBsAg pozitifliği olanlarda eş sarılık öyküsü varlığı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,034$) (Şekil 9).



Şekil 9. Gebelerin eşlerinin sarılık öyküsüne göre HBsAg durumu

Tablo 3. Gebelerin parenteral risk faktörleriyle HBsAg durumu ilişkisi

Parenteral Bulaş Risk Faktörleri		HBsAg			
		Negatif		Pozitif	
		n	%	n	%
Geçirilmiş Operasyon	Yok	252	75,2	13	81,3
	Var	83	24,8	3	18,8
Küçük Cerrahi Op	Yok	262	78,2	10	62,5
	Var	73	21,8	6	37,5
*IV İlaç Alışkanlığı	Yok	335	100	15	93,8
	Var	0	0,0	1	6,3
Kan Transfüzyonu	Yok	311	92,8	15	93,8
	Var	24	7,2	1	6,3
IV Enjeksiyon	Yok	188	56,1	9	56,3
	Var	147	43,9	7	43,8
IM Enjeksiyon	Yok	17	5,1	1	6,3
	Var	317	94,9	15	93,8
Dış Çekimi ve Tedavisi	Yok	85	25,4	7	43,8
	Var	250	74,6	9	56,3
Küretaj	Yok	292	87,2	13	81,2
	Var	43	12,8	3	18,8

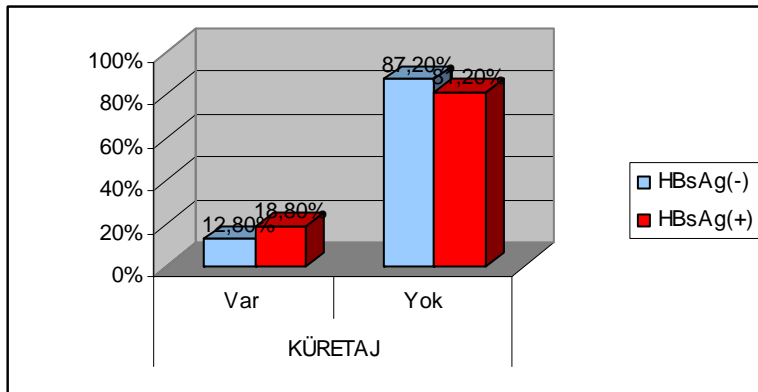
(*p=0,0001)

Çalışmaya alınan gebelere cerrahi müdahale geçirme hikayeleri de soruldu. C/S, küretaj ve küçük cerrahi müdahaleler ayrı başlıklarda sorulduğundan bu gruba dahil edilmedi (Tablo 3). Operasyon anamnezi olan 86 gebe (%24,5) mevcuttu. HBsAg pozitiflerin 3'ünde (%18,8) ,HBsAg negatif gebelerin 83'ünde (%24,8) operasyon öyküsü tespit edildi. HBsAg pozitifliği ile operasyon anamnezi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır.

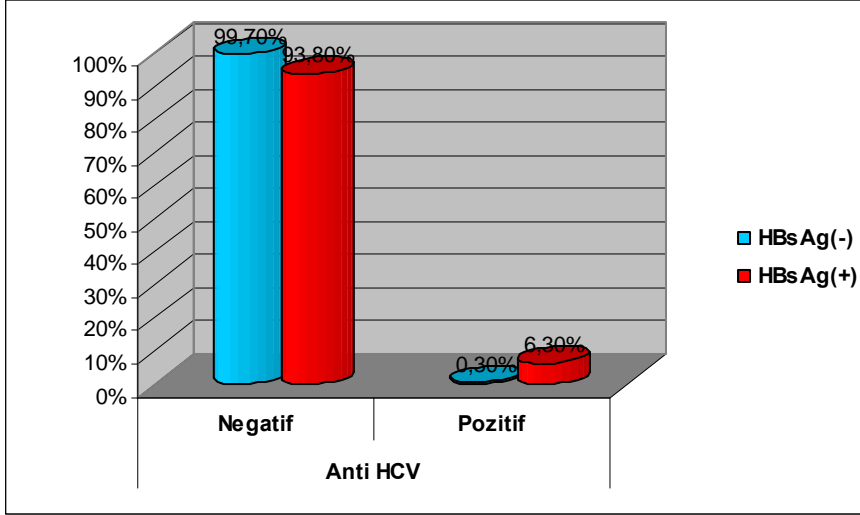
Parenteral bulaşı açısından risk faktörü olarak küçük cerrahi müdahale geçiren gebe sayısı 79'du (%22,5). HBsAg pozitif gebelerin 6'sında (%37,5) küçük cerrahi hikayesi mevcutken 10'unda (%62,5) yoktu. Kan transfüzyonu öyküsü olan 25 gebe tespit edildi. HBsAg pozitif olanların 1'inde (%6,3), HBsAg negatiflerin 24'ünde (%7,2) kan transfüzyon öyküsü vardı. Diş çekimi ve tedavisi olan 259 gebe saptandı. HBsAg pozitif olan 9'unda (%56,3) ve HBsAg negatif olan 250 gebede (%74,6) diş çekimi ve tedavisi anamnezi mevcuttu. IV ve IM enjeksiyon da dahil parenteral risk faktörleri ile HBsAg pozitif ve negatifliği arasında istatistiki fark bulunamadı.

Diğer önemli bir risk faktörü; IV ilaç alışkanlığı olan sadece 1 gebeye rastlandı. HBsAg seropozitifliği ile IV ilaç alışkanlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur (p=0,0001).

Özgeçmişinde küretaj öyküsü olan 46 gebe mevcuttu. HbsAg pozitif olanların 3'ünde (18,8), HBsAg negatiflerin 43'ünde (%12,8) küretaj öyküsü saptandı. HBsAg pozitiflerde küretaj oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu (Şekil 10).



Şekil 10. Küretaj öyküsü ve HBsAg ilişkisi



Şekil 11. Anti-HCV ile HbsAg ilişkisi

Tüm gebeler anti-HCV açısından taranmış sadece 2 gebede pozitiflik saptanmıştır. HBsAg pozitifliği olan gebelerin 1'inde (%6,3), HBsAg negatif olanların 1'inde (%0,3) Anti HCV pozitif bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır ($p=0,002$) (Şekil 11).

TARTIŞMA

İnfeksiyon kaynağı insan olan HBV, özellikle kronik karaciğer hastalığı, siroz ve primer hepatosellüler karsinoma yol açması nedeniyle tüm dünyada önemini sürdürmekte olan bir viral hepatit etkenidir. İnfeksiyonda taşıyıcı gebeden bebeğe bulaşma önemli bir yer tutmaktadır. HBV taşıyıcılığı sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık göstermekte olup ülkenin HBV endemisitesi ile uyumlu olarak gebelerde HBsAg pozitiflik oranları da değişiklik göstermektedir.

Ülkemizde HBV taşıyıcılığı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, orta derecede endemik bölgelerden kabul edilmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3,9–12,5 olarak belirlenmiştir (110). Gebelerde ise HBsAg pozitifliği %1,9 ile %8,4 arasında değişmekte olup ortalama %4,4'tür (111).

Ülkemizde normal popülasyonda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çalışmaların çoğu şehirlerde yaşayan erişkinlerde yapılmıştır. Halbuki toplumdaki normal popülasyona ait gerçek prevalansı bulabilmek için kentler ve kırsal kesimdeki tüm yaş gruplarının taranması gerekir. Kentten ve kırsal kesimden olguları bir arada içeren nadir çalışmaların bir kısmında belirgin seropozitivite farkının olmadığı, bazılarında da HBsAg pozitifliğinin kırsal kesimde kentlere göre düşük bulunduğu belirtilmektedir. Bu çalışmaların genel sonuçlarına göre HBsAg sıklığının % 1,1–12,4 arasında değişmekte olduğunun belirlenmesine rağmen, bu konuda ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde HBV enfeksiyonu seroprevalansının araştırıldığı çalışmalar da oldukça yetersizdir. Başlangıçta araştırmalar risk grupları üzerinde yoğunlaşmış iken, daha sonra toplumun tamamını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bu grupta yapılan çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma 3544 olgu, %4,5 HBsAg seropozitifliği ile Sarpel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (112). Poyraz ve arkadaşları Sivas yöresinde genel toplumda HBsAg pozitifliğini % 7,5 anti-HBs pozitifliğini % 27,5 (113) , Durmuş ve arkadaşları Trabzon'da HBsAg pozitifliğini % 8, anti-HBs pozitifliğini % 31,5 olarak bulmuştur (114). Coşkun ve arkadaşları çalışmalarında HBsAg negatif, anti-HBs pozitif olanları % 31, HBsAg pozitif, anti-HBs negatif olanları % 9, HBV seroprevalansını % 40 olarak rapor etmiştir (115). Erzurum'da HBV seropozitifliği % 36,7, HBsAg taşıyıcılığı % 9,1, aşılamaya bağlı bağışıklık % 6,3 bulunmuştur (42). Demirtürk ve arkadaşları, Afyonda 1320 kişide yaptıkları çalışmada HBsAg %6,6, anti- HBs %27,2 Anti HCV 2,2% tespit etmişlerdir (116).

Pahsa ve arkadaşları, İstanbul'da 1190 kişide yaptıkları çalışmada HBsAg %7,1, anti-HBs % 21,9 ve HBV seropozitivitesi %29 saptamış ve Anti-HCV 'yi %0.17 olarak tespit etmişlerdir (117). Erden ve arkadaşları, İstanbul'da 1157 olguda HBsAg %6,6, anti-HBs %28,1 ve anti-HCV pozitifliğini 2,4% olarak rapor etmişlerdir (118).

Bizim çalışmamızda HBsAg pozitifliği, 351 gebe kadında %4,6 oranında saptanmıştır. Gebe popülasyonda HBs Ag taşıyıcılığı ile ilgili yapılan benzer çalışmalarda, Erdem ve ark. %4.33 HBs Ag pozitifliği bulmuştur, Tekeli ve ark. HBs Ag pozitifliğini %4.45 oranında saptamıştır. Satar 1550 gebe üzerinde yaptığı çalışmada 123 gebede (%7,9) HBs Ag'yi pozitif bulmuş, Mıstık gebelerde HBs Ag pozitifliğini %3,1 bulmuştur. Abacı ve ark. Kayseri'de 400 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada gebelerin 15'inde (%3.75) HBs Ag pozitifliği saptamışlardır(119).

Sağsöz ve ark. Kırıkkale'de 157 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada HBsAg %4.9, antiHBs %26.4 pozitif olarak bildirmiştir (120). Kaleli ve ark.'nın Denizli'de yaptıkları araştırmada 312 gebe kadında bakılan HBsAg %7,6 anti-HBs %22.75 bulunmuş (119), Tosun ve ark. 760 gebede HBsAg %4,2, salt anti-HBs pozitifliği %3,2 (aşılı) ve anti-HBs+anti HBc (HBV bağışık) %15,4 olarak tespit etmişlerdir (110).

Bu konuda en geniş çalışma İstanbul'da Kuru ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kuru ve ark. 5366 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansını %4,2 olarak bulmuşlardır (121). Oranımız literatürle uygunluk göstermektedir.

Karaca ve ark. İstanbul'da 460 gebe kadında HBsAg ve Anti-HCV bakmış ve sırasıyla %4,7 ve %1,3 pozitiflik bulunmuştur (1).

Yurtdışında gebe popülasyonda yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan sonuçlar endemisine göre farklılıklar göstermektedir. Nijeryada Obi ve ark. gebe popülasyonda 1499 gebede HBsAg seropozitifliğini %4.6 (122), Surya ve ark. 2003 yılında Bali'de 2450 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansını %1,9, anti HCV prevalansını %0,04 bulmuştur (123). Bali'de 10 yıl önce 10.526 gebe kadın üzerinde yapılan araştırmada HBsAg %2,6 kadında pozitifken, bu çalışmada anlamlı düşme gösterilmiştir.

Baldo ve ark. 1996 yılında Kuzey İtalya'da 2059 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg %1 (124), Bertolini ve ark.'larının 2006'da yayınlanan, Brezilya Panama eyaletinde 3188 gebede yaptığı çalışmada; eyalet genelinde gebe kadınlarda HBsAg %1,7, HBV belirleyicilerinin prevalansı %18,5 olarak belirlenmiştir (125).

Bizim sonuçlarımız yurtdışı çalışmalarla kıyaslandığında Nijerya'da gebelerde yapılan çalışmayla benzerlik göstermektedir. Yunanistan, Brezilya, Bali ve İtalya'da HBsAg pozitifliği daha düşük bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada, HBsAg pozitifliği; 20 yaş altında %2.9, 21–25 yaş aralığında %6.3, 26–30 yaş aralığında %5.7, 35 yaşın üstünde %6,1 bulunurken 31–35 yaş arası gebelerin hiçbirinde HBsAg pozitif saptanmamıştır. Çalışmamızda yaş dağılımı ve HBsAg seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kuru ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbsAg pozitifliğinin 6–10 yaş arasında özellikle yüksek olduğunu vurgulamışlar ve yaşa bağlı olarak seropozitivitenin arttığını kabul etmişlerdir (126). Pamukçu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada en yüksek seroprevalansı en genç grupta bulmuşlardır (127).

Papaevangelou ve ark. 1998'de Yunanistan'da 3760 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansını %2.89 bulmuşlardır. Maternal HBsAg (+) liği ile ilişkili risk faktörleri arasında genç anne yaşı ve prenatal testlerin yokluğu ortaya çıkmıştır (128). Akhter ve

arkadaşları ile Marinier ve arkadaşları yaş arttıkça hepatit B virus enfeksiyonu riskinin arttığını ileri sürmektedirler (129,130).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBsAg 20 yaş altında %0,8 değerinde tespit edilmiş ve diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı düşük saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda da benzer olarak HBsAg pozitifliği en az 20 yaş altında görülmüştür. 31–35 yaş arasındaki gebelerde HBsAg pozitifliği saptanmamasını bu yaş grubundaki aşılama oranının istatistiki anlamlı yüksek olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmalara bakarak ülkemizde HBV enfeksiyonunun hangi yaşlarda alındığını söylemek zordur.

Çalışmamızda gelir düzeyi azaldıkça HBsAg pozitifliğinin arttığı gözlemlendi, ancak istatistiksel fark saptanmadı. Kurçer ve arkadaşlarının çalışmasında da enfeksiyon riski ile sosyoekonomik düzey farklılıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (132).

Çalışmaya alınan gebeler eğitim düzeyine göre sınıflandırılıp karşılaştırıldığında, HBsAg pozitifliği en yüksek oranda ilkokul mezunlarında (%68,8) bulundu. Bertolini ve ark.'larının 2006'da yayınlanan, Brezilya Panama eyaletinde 3188 gebede yaptığı çalışmada gebe kadınlarda HBV prevalansı hiç eğitim almamış veya sadece ilkokul mezunu olanlar arasında daha yüksek bulunmuştur (125).

Yılmaz ve ark. Afyon bölgesinde 244 gebe kadında HBsAg, anti-HBs, anti-HCV bakmışlar ve sırasıyla %2,9, %18,4 ve %0 bulmuşlar. Çalışanlarda, çalışmayanlara oranla anti-HBs anlamlı yüksek bulunurken; kırsal kesim ve şehir merkezinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (133). Marinier ve arkadaşları çalışan annelerde HBsAg sıklığını yüksek bulmuşlardır (130). Bizim çalışmamızda gebelerin herhangi bir işte çalışıp çalışmama durumuna göre değerlendirme yapıldığında; çalışan grupta 64 kişiden 1'inde (%6,3), çalışmayan grupta 287 kişiden 15'inde (%93,8) HBsAg pozitifliği elde edilmiş, ancak arada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda parite, doğum şekli ve evde ya da hastanede doğum yapma risk faktörleri olarak saptanmadı. Nijerya'daki çalışmada HbsAg pozitifliği açısından anlamlı bulunan risk faktörlerinden biri de ortalama doğurganlığın yüksekliği olarak belirtilmiştir (122). Yine Kurçer ve arkadaşlarının çalışmasında istatistiki anlamlılık olmasa da evde doğum yapanlarda enfeksiyon prevalansı daha yüksek bulunmuştur (132).

Çalışmamızda kronik hastalık öyküsü olan gebelerde HBsAg pozitifliği anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. HBsAg pozitif gebelerin bir kısmının önceden tanı konmuş ve hepatoloji polikliniğinden takipli gebeler olması nedeniyle bu oranın yüksek çıktığını düşünüyoruz. Bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Gebelerin 25'inin özgeçmişlerinde hepatit B'ye bağlı olduğu kesin olmamakla birlikte sarılık geçirme öyküsü vardı. HBsAg pozitif gebelerden 5'inde (%31,3), HBsAg negatif olanların 20'sinde (%5,7) sarılık öyküsü mevcuttu. Yapılan karşılaştırmada HBsAg pozitifliği ile sarılık öyküsü arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptandı.

Vildoza ve ark'nın. Peru'da 2004 yılında 1048 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansı %0.67 tespit edilmiş ve enfeksiyon riski ile sarılık öyküsüne sahip olmak arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (133). Kronik B hepatitli hastaların ancak %40'ının öyküsünde sarılık bulunduğu ancak bunların hepsinin HBV ile ilişkili olmayacağı belirtilmiştir. (134).

Çalışmamızda HBsAg pozitifliği olan gebelerin 4'ünün (%25), HBsAg negatif olanların 30'unun (%9) eşinde sarılık öyküsü saptandı ve istatistiki analiz sonucunda HBsAg pozitifliği olanlarda eş sarılık öyküsü varlığı anlamlı yüksek bulunmuştur. Banak ve arkadaşlarının 301 kişide yaptıkları çalışmada HbsAg sıklığı %5,3 bulunmuş, ailede sarılık öyküsü ve sarılıklı hasta ile birlikte olmak ile HbsAg pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamamışlardır. Sarılıklı hastanın sekresyonu ile temas etme ile anlamlı ilişki bulunmuşlardır (135).

Kaçar ve arkadaşları, aynı evde HBV taşıyıcısı veya HBV enfeksiyonu geçirdiği bilinen birinin varlığının enfeksiyonun seroprevalansını en önemli ölçüde arttıran faktör olduğunu söylemişlerdir. Risk faktörlerden kan transfüzyonu, operasyon geçirme öyküsü de riski anlamlı derecede arttırıyordu (136).

Güraksın ve ark. (137), ailede sarılık geçiren kişi bulunmasının seropozitiflik oranını etkilemediğini, Mocan ve ark. (138) ise bu tür öyküsü olanlarda seropozitiflik ve taşıyıcılığın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiği zaman farklı yörelerde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Bu durum yöresel farklılıklara bağlı olabileceği gibi incelenen

grupların homojen dağılım göstermemesine, serum sayısına ve kullanılan kitlere de bağlı olabilir (117).

Çalışmaya alınan gebelere cerrahi müdahale geçirme hikayeleri de soruldu. C/S, küretaj ve küçük cerrahi müdahaleler ayrı başlıklarda sorulduğundan bu gruba dahil edilmedi. HBsAg pozitiflerin 3'ünde (%18,8) ,HBsAg negatif gebelerin 83'ünde (%24,8) operasyon öyküsü tespit edildi. HBsAg pozitifliği ile operasyon anamnezi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Parenteral bulaşı açısından risk faktörü olarak; HBsAg pozitif gebelerin 6'sında (%37,5) küçük cerrahi hikayesi mevcutken 10'unda (%62,5) yoktu. HBsAg pozitif olanların 1'inde (%6,3), HBsAg negatiflerin 24'ünde (%7,2) kan transfüzyon öyküsü vardı. HBsAg pozitif olan 9'unda (%56,3) ve HBsAg negatif olan 250 gebede (%74,6) diş çekimi ve tedavisi anamnezi mevcuttu. IV ve IM enjeksiyon da dahil parenteral risk faktörleri ile HBsAg pozitif ve negatifliği arasında istatistiki fark bulunamadı.

Diğer önemli bir risk faktörü; IV ilaç alışkanlığı olan sadece 1 gebeye rastlandı. HBsAg seropozitifliği ile IV ilaç alışkanlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur.

Gebelerin küretaj öyküsüne bakıldığında; HBsAg pozitif olanların 3'ünde (%18,8) HBsAg negatiflerin 43'ünde (%12,8) küretaj öyküsü saptandı. HBsAg pozitiflerde küretaj oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu.

Çukurova ve ark. İzmir'de terme yakın 1026 gebede HBsAg bakmışlar, %5.75 olarak bulmuşlar. Olguların %56'sında bilinen bir risk faktörü saptanamamış, geçirilmiş operasyon, kan transfüzyon öyküsü, abortus-küretaj geçirmiş olmanın diğer risk faktörlerine göre daha önemli risk oluşturduğunu bulmuşlardır (4). Börekçi ve arkadaşları HbsAg pozitif gebelerde ameliyat, diş çekimi, kan transfüzyonu ve ailede hepatitli kişi ile temas öyküsü belirlemişlerdir (139). Kurçer ve arkadaşları operasyon öyküsü olanlarda, küretaj olanlarda gebelerde infeksiyon riskinde anlamlı bir artış görmemişlerdir (132).

Baldo ve ark. 1996 yılında Kuzey İtalya'da 2059 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg %1, anti-HCV %1,9 saptanmıştır. HCV infeksiyonunda parenteral risk faktörü varlığı bulunmuş, HbsAg seroprevalansı göçmenlerde daha fazla görülürken, anti HCV prevalansı

İtalyan köken, bekarlık, işsiz olmak ve abortus hikayesi varlığıyla ilişkili bulunmuştur (124).

Çalışmamızda Anti HCV pozitifliği %0,57'dir. HBsAg pozitifliği olan gebelerin 1'inde (%6,3), HBsAg negatif olanların 1'inde (%0,3) Anti HCV pozitif saptanmış ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Deseda ve ark.'nın Porto Rico'da 997 gebede yaptıkları çalışma sonucunda anti HCV prevalansı %0,8 bulunmuştur. Anti-HCV prevalansı HBV enfeksiyonu geçirmiş ve ya geçirmekte olanlarda daha yüksek rapor edilmiştir (140). Garner ve arkadaşlarının Güney Avustralya'da 1537 gebe kadında yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliği ile HCV seropozitifliği arasında anlamlı korelasyon kurulamamıştır (141).

Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle kırsal bölgelerde parenteral bulaş yolu çok önemli değildir. Horizontal ve vertikal bulaş yolu özellikle önem kazanmaktadır ki bu durum seroepidemiolojik çalışmaların önemini daha da artırmaktadır.

Hepatit B'ye karşı yürütülen aşı çalışmaları ile önümüzdeki 30 yıl içinde hepatit B ve ilişkili hastalıklarının azalacağı ve bu nedenle kronik hepatitlerin en önemli nedeninin hepatit C olacağı düşünülmektedir. HCV enfeksiyonun ise yüksek kronikleşme olasılığı nedeniyle üzerinde önemle durulmaktadır. Son yapılan çalışmalarda HCV'nin vertikal geçişinden söz edilmektedir.

Türkiye'de gönüllü kan vericileri ve normal sağlıklı insanlarda tespit edilen anti-HCV sıklığı %0,3–1,8 arasında değişmektedir (68).

İsviçre'de örnek bir hamile kadın grubunda % 0.71'lik bir anti-HCV prevalansı ortaya çıkmıştır. Prevelansın yaşa göre değiştiği ve 25–29 arası yaş grubunda (% 0.90) en yüksek olduğu görülmüştür (142)

Baldo ve ark. 1996 yılında Kuzey İtalya'da 2059 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg %1, anti-HCV %1,9 saptanmıştır. HCV enfeksiyonunda parenteral risk faktörü varlığı bulunmuş, anti HCV prevalansı İtalyan köken, bekarlık, işsiz olmak ve abortus hikayesi varlığıyla ilişkili bulunmuştur (124). Burkino Faso'da, HCV gebe kadınlardaki prevalansı %5,4 bulunmuş, HCV ve HBV enfeksiyonlarına sıklıkla cinsel temas yoluyla maruz kaldıkları saptanmıştır (143).

Münih'te yapılan çalışmada 3712 gebede anti-HCV %0,94 saptanmıştır. Bunların %20'sinde ilaç kötüye kullanımı risk faktörü iken aynı zamanda seropozitiflik kan transfüzyonu ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin HCV'nin gidişini etkilemediği sonucuna varılmıştır (144).

Pakistan'da yapılan çalışmada gebe kadınlarda HCV prevalansı %3.27 bulunmuş ve hepatit C enfeksiyonunun geçişinde en önemli faktörün önceden geçirilmiş cerrahi girişimler olduğu saptanmıştır. Doğum sonuçlarından gestasyonel yaş, apgar skoru ve doğum ağırlığı üzerinde kontrollerle HCV pozitif olgular arasında fark saptanmamış ve enfeksiyonun bunlar üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir (145).

Brezilya'da gebelerde yapılan bir çalışmada anti-HCV prevalansı %1,5 bulunmuş, kan transfüzyonu, zenci olmak, alkol kötüye kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi ve anti-HBc pozitifliği risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunun dışında partnerin çok eşliliği ve hepatit öyküsü de riski arttırmıştır. Gebelerdeki prevalans kan donörlerinden fazla bulunmuş ve seksüel temasın HCV'nin yayılmasını kolaylaştırdığı ve anneden bebeğe geçişte yüksek risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (146).

Kuzey İtalya'da yapılan çalışmada anti-HCV prevalansı %0,7 ve aynı coğrafyadaki kan donörlerinden fazla bulunmuştur. En önemli risk faktörü olarak, IV ilaç kullanımı ve IV ilaç kullananlarla seksüel temas saptanmıştır (147).

Mısırdaki bir çalışmada 2587 hamile kadında, HCV enfeksiyonu prevalansı ve risk faktörleri incelenmiştir; bu kadınların 408 (% 15.8) tanesinde HCV antikoru (anti HCV) görülmüştür ve 279'unda (% 10.8) HCV antikoru yanında HCV-RNA da bulunmuştur. %1'den azının da sarılık ve karaciğer hastalığı hikayesi vardır. Artan yaş, düşük sosyoekonomik durum ve kan nakli ya da schistosoma nedeniyle enjeksiyon terapisi görmüş olmak anti-HCV için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (148).

Zimbabve'de bir çalışmada anti-HCV prevalansı %1,6 bulunmuş, prevalans 25-29 yaş aralığında olmak, önceki doğumda ölü doğum hikayesi, gebelikte sifiliz seropozitifliği ile ilişkili yüksek tespit edilmiştir. HCV tarama ve tedavi programlarından yararlanmak için yüksek riskli popülasyonu tanımak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (149).

Londra'da yapılan çalışmada anti-HCV prevalansı %0,8 bulunmuş, gebelerde rutin taramanın kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (150).

Airoidi ve arkadaşları, makalelerinde Hepatit C'nin (HCV) dikey olarak geçebileceğini, aynı zamanda HIV ile enfekte olmanın geçiş oranını artırdığını ve hamilelik yaşı ya da koryoamniyonit olmanın HCV ile herhangi bir bağlantısının olmadığı ve sezaryen doğumun geçişi önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmadığını belirtmişlerdir (151).

Plunkett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asemptomatik hamile kadınlarda Hepatit C virüs enfeksiyonu açısından tarama yapılmasının maliyet-etkin olmadığını belirtmişlerdir (152).

Bizim çalışmamızda anti-HCV prevalansını %0,57 bulduk. Bu sonuç ülkemiz ortalamasına uymaktadır. Tosun ve ark. (110) gebelerde anti HCV prevalansını %0,37, Karaca ve ark. (1) %1,3, Gül ve ark. (154) %2,4 bulurken Börekçi (139), Yılmaz (154), Yücel ve arkadaşları (155) yaptıkları çalışmalarda %0 olarak saptamışlardır. Bu çalışmaların anti HCV prevalans ortalaması %0,58'dir ve çalışmamızla uyumludur. Burkino Faso, Brezilya, ABD, Kanada, Münih, Pakistan, Zimbabve'de gebelerde yapılan çalışmalarda seropozitiflik bizim sonuçlarımıza göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni ülkemizde IV ilaç bağımlılarının nispeten az olması, tek eşli yaşama eğilimi olabilir. Sonuçlarımız Kuzey İtalya'daki sonuçlarla benzerdir. Çoğu çalışmada gebelerdeki pozitiflik kan donörlerine göre yüksekken bizim çalışmamızda daha düşük olması sevindiricidir.

Risk altındaki bebeklerin saptanıp izlenebilmesi için gebelerde bu virüsün de araştırılması gerekmektedir. Öncelikle risk grubunda yer alan ve özellikle 1990 yılından önce kan transfüzyonu almış olan ve HBsAg pozitif gebelerin HCV yönünden de tetkik edilmesi anlamlıdır.

SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında Haziran 2007-Ağustos 2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe polikliniğine başvuran yaş aralığı 15–42 arasında değişen 351 gebenin HBsAg ve anti-HCV seropozitiflik oranları, bunların sosyodemografik özellikler ve olası risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir. Anti-HCV sayıca az olduğundan istatistiki karşılaştırma yapılmamıştır.

1. HBsAg 16 gebede (%4,6), Anti HCV 2 gebede (%0,57) pozitif bulundu.
2. Yaş dağılımı ve HBsAg seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
3. Hepatit aşısının yaş dağılımına bakıldığında 31–35 yaş aralığında en yüksek düzeydeydi ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$).
4. Eğitim düzeyi ile HBsAg seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.
5. HBsAg pozitifliği ile gelir düzeyi ilişkisinde istatistiki korelasyon saptanmadı.
6. Parite ile HBsAg pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
7. Doğum yaptıkları yer ile HBsAg pozitifliği arasında istatistiki anlamlılık gözlenmedi.
8. Kronik hastalık öyküsü olanlarda HBsAg pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$).

9. Özgeçmişlerinde sarılık hikayesi olan gebelerde HBsAg pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$).
10. Eşinde sarılık öyküsü olan gebelerde HBsAg pozitifliği istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,034$).
11. Parenteral risk faktörü olarak özgeçmişlerinde cerrahi operasyon, küçük cerrahi müdahale, küretaj, kan transfüzyonu, IV/IM enjeksiyon, diş çektirme ve diş tedavisi hikayesinin seropozitifliği istatistiksel olarak etkilemediği, IV ilaç alışkanlığı hikâyesinin istatistiksel olarak seropozitiviteyi arttırdığı saptandı.
12. HCV seropozitifliği durumunda HBsAg seropozitifliği istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptandı. HBsAg pozitif gebeler mutlaka HCV açısından araştırılmalıdır.

Doğumda infeksiyonun alınması ilerleyen yaşlarda fatal komplikasyon gelişme riskini çok arttıracığından önlenabilir bir hastalık olan HBV açısından sadece bilinen ve ya belirlenebilen risk taşıyanların değil tüm gebelerin taşıyıcılık açısından taranması ve bunun rutin bir antepartum inceleme olarak yerleşmesi gerekmektedir. Ülkemizde HCV pozitifliği düşük olmakla beraber özellikle kan transfüzyonu, HIV pozitifliği ve hemodializ gibi risk faktörleri olan gebeler için HCV araştırılmalıdır. Gebe takibinin gerekliliği ve önemi konusunda popülasyon bilgilendirilmelidir.

ÖZET

Hepatit B virüsü ve hepatit C virusu ile infekte gebelerin bebeklerini infekte edebildikleri, özellikle HBV taşıyıcı gebelerin kronik HBV infeksiyonu gelişmesi açısından yüksek risk altında oldukları bilinmektedir.

Bu çalışmada gebelerde HBsAg ve anti-HCV prevalansının araştırılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Haziran-Ağustos 2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe polikliniğine başvuran yaş aralığı 15–42 arasında değişen 351 gebenin HBsAg ve Anti HCV seropozitiflik oranları, sosyodemografik özellikler ve olası risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. HBsAg ve Anti HCV belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında mikroenzimkemilimunesans immünoassay yöntemiyle çalışılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Anti-HCV pozitifliğinin sayıca az olması nedeniyle istatistiksel analizler sadece HBsAg ile yapılmıştır

HBsAg 16 gebede (%4,6), Anti HCV 2 gebede (%0,57) pozitif bulundu. Yaş grupları, gelir düzeyi, eğitim, çalışma durumu, doğum şekli ve yeri, geçirilmiş operasyon, küçük cerrahi müdahale, kan transfüzyonu, IV/IM enjeksiyon, diş çekimi ve tedavileri ile HBsAg seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Kronik hastalık varlığı, sarılık öyküsü, eşinde sarılık öyküsü, IV ilaç alışkanlığı ve anti-HCV pozitifliği olan gebelerde HBsAg pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu. Gebe kadınlardaki HBsAg ve anti-HCV seropozitifliği genel popülasyonla benzerdir.

Doğumda infeksiyonun alınması ilerleyen yaşlarda fatal komplikasyon gelişme riskini çok arttıracığından önlenabilir bir hastalık olan HBV açısından tüm gebelerin taşıyıcılık açısından taranması ve bunun rutin bir antepartum inceleme olarak yerleşmesi gerekmektedir. Taşıyıcı annelerin bebeklerine hemen doğum sonrası pasif ve aktif immunizasyonun önemi konusunda aydınlatılmalıdır. Özellikle kan transfüzyonu, HIV pozitifliği ve hemodializ gibi risk faktörleri olan gebeler için HCV araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karaca Ç, Karaca N, Usta T, ve ark. Gebe populusyonda hepatit B, C, D virus enfeksiyonu sıklığı ve hepatit C virusunun perinatal yolla geçiş oranı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2003; 2 (3): 122–124
2. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94 kitabında. Viral hepatitle savaşıım derneği yayını. İstanbul 1994: 91–102.
3. Badur S. Hepatit B virüsü, moleküler viroloji ve serolojik tanı. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94. Viral hepatit savaşıım derneği yayını. Tayt Ofset İstanbul 1994: 65–90.
4. Çukurova K, Köksal A, İvit H. Türk toplumunda sağlıklı gebelerde hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) prevalansı. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2004; 42: 49–52.
5. Dolar ME. Klinik Karaciğer hastalıkları. ‘Hepatit B virus enfeksiyonu’. 1. baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 187–237.
6. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N. Engl. Med. 1995; 322: 1092–1093.
7. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In Principles and practise of infectious diseases. Ed: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Newyork,1995; 1406–1439.
8. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2001’de. ed: Kılıçturgay K, Badur S. İstanbul, 2001: 121–128.
9. Çakaloğlu Y. Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri 2005; 99.
10. Ergönül Ö. ve ark. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Sağlık çalışanlarında hepatit B enfeksiyonu. Viral Hepatit Dergisi 2001; 2: 327–29.
11. Kaya C, Yılmaz M, Şatıroğlu H. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda güncel yaklaşımlar. T. Klin. J. Gynecol Obst 2001,11.
12. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351–66.

13. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204–31.
14. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 955–63.
15. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious Hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200: 365.
16. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. ‘Hepatitis B virus and hepatitis delta virus’. 11. baskı, Oxford-UK: Blackwell Science Ltd., 2002: 285-303.
17. Yenen OŞ. Viral hepatitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds.). İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitabevleri İstanbul 1996: 642–700.
18. Millinship S. Hepatitis B version 4–1. *Hepatitis B Virology and Immunology*. Health on the Net Foundation.
19. Akan E. Viral hepatitler. Genel ve özel viroloji. Saray Kitabevleri İzmir 1994; 3: 502–549.
20. Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S. Cellular immunity and hepatitis associated (Australia) antigen liver disease. *Lancet* 1972;i: 743
21. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1992; 342: 1335.
22. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CEM et al. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus inThe Gambia. *N. Engl. J. Med.* 1980; 332: 1065. 23.
23. Bortoletti F, Cardrobbi P, Crivellero C ve ark. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805.
24. Girgin N. Çocuklarda B Hepatiti ed. Cura A.,Yağcı RV. İzmir: Meta Basım 1999 19–34.

25. Karadakovan A. Hepatit-B enfeksiyonu ve koruyucu önlemler. Aile ve Toplum Dergisi 2002; 2: 5.
26. CDC, Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). MMWR,1991; Nov 22(40); 1–19.
27. Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. N Eng J Med. 1995; 332: 444–451.
28. Meheus A. Viral Hepatitis. VHPB report on the IX triennial international symposium on viral hepatitis and liver disease held. 1997, April 21-25, Roma, Italy
29. Kane MA. Transmission of Hepatitis B Virus in areas of low endemicity in fields Bn. et al(eds). Hepatitis B Elsevier.
30. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. ed: Tekeli E, Balık İ Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: 121-134.
31. Comella LT, Cunningham MD, Eyal FG: Infection diseases, Appleton and Lange 1992; 348–349.
32. Usluer G: Hepatit B profilaksisi, 1997; 9–11.
33. Dinsmoor MJ. Hepatitis in the obstetric patients. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 77.
34. Seçmeer G, Karna G; İntrauterin enfeksiyonların tanı ve tedavisi. Ed. Yurdakök M, Coşkun T, pediatri. Yeni bilgiler ve Yeni görüşler” Ankara. 1995; 197–199.
35. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 7th ed. 2003
36. Badur S: Hepatit B virüsünün yapısı ve enfeksiyonların seroepidemiyolojisi. Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma sempozyumu Şubat 1990; 8–23.
37. Zuckerman AS. Perinatal Transmission of HBV. Arch. Dis. Child. 1984; 59: 1007–1009.

38. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2.* ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2002:1350–1367.
39. Özdemir S. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimleri etkinlikleri, Gastroenterolojide klinik yaklaşım. Sempozyum dizisi No:38. Mart 2004; 143–149
40. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E et al. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg –positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histological evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987; 7: 3
41. Özeren G. Okul Çağı Çocuklarında Hepatit B Seroprevalansı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık tezi Isparta 1999.
42. Acar F. Erzurum ve çevresinde Hepatit B seroprevalansının araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD. Uzmanlık tezi Erzurum 2002.
43. Sanchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J. Hepatol.* 1993; 17: 288.
44. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Lioriot M-A et al. Persistence of Hepatit B virus DNA demonstrated by polimerase chain reaction in serum and liver After loss of HBsAg induced by antiviral therapy. *Ann. Intern Med.* 1990;112:227.
45. Baker BL, Di Bisceglie AM, Kaneko S et al. Determination of hepatitis B virus DNA serum using the polimerase chain reaction: clinical significans and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology* 1991; 13: 632.
46. Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1422,
47. Wong DKH, Chung AM, O'Rourke K et al. Effects of alpha-interferon in patients with hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. A meta analysis. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 312.

48. Lok ASF, Ma OCK, Lau LJM. Interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993; 105: 1883
49. Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995; 109; 540.
50. Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. A one –year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 61.
51. Chien RN, Liaw Y-F, Atkins M. Pre-therapy alanine transferase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 770.
52. Schiff E, Karavalcin S, Grimm I et al. A placebo controlled study of lamivudine interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28: 388A.
53. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1256.
54. Couillin I, Pol S, Mancini M et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: induction of specific T-cell proliferative responses for envelope antigens. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 15.
55. Grosheide PM, Van Damme P. Prevention and control of hepatitis B in the community. *Communicable Diseases Series*, No:1,1996.
56. Bilgiç A. Hepatit B virus enfeksiyonundan korunma. *Viral Hepatit slayt setinde.*
57. Creasy RK, Resnik R. *Maternal Fetal Medicine*, 3th ed. WB Saunders Philadelphia 1994, 1046–1049.
58. Seeff LB, Koff RS. Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. *Gastroenterology* 1984; 86: 958.
59. Xiao XM, Li AZ, Chen X. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2007; 96: 167–170.

60. Szmunes SW, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 833.
61. Whittle HC, Maine N, Pilkington J et al. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in two Gambian villages. *Lancet* 1995; 345: 1089
62. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J. Hepatol.* 1994; 21: 250.
63. European Consensus Group of Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 255: 561.
64. MMWR. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990; 39: 1.
65. Grosheide PM, Wladimiroff JW, Heijtkink RA et al. Proposal for routine antenatal screening at 14 weeks for hepatitis B surface antigen. *Br. Med. J.* 1995; 311: 1197.
66. Shukla DD ve ark. Evaluation of complete genome sequences and sequences of individual gene products for the classification of hepatitis C viruses. *Arch Virol.* 1995; 140: 1747–61.
67. Shimuzu Y ve ark. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996; 23: 205–9.
68. Dolar ME. Klinik Karaciğer hastalıkları. ‘Hepatit C virus enfeksiyonu’. 1. baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 247-83.
69. Ergül AA. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* Mart 2003; 7(1): 91–96.
70. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 1999; 31: 54.
71. Gürakar M, Gürakar A. A’dan Z’ye hepatit. ‘Akut hepatit C’. 2. baskı, İstanbul. Selçuk Ofset Mat. Ltd. Şti. 2000: 95–128.
72. Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, et al. The role of hepatitis C virus specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997; 158: 1473–1481.

73. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 'Hepatitis C virus'. 11. baskı, Oxford-UK: Blackwell Science Ltd. 2002: 305–19.
74. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liv Dis* 2000; 20: 1–16.
75. Pradat P, Trepo C. HCV: Epidemiology modes of transmission and prevention of spread. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 20: 201–10.
76. Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. *Clin Liver Dis* 2001; 4: 955–68.
77. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri* 2002; 1377–1396.
78. Doldur Ç, Çöl C, Dağlı Z. Hepatit C virüsüne yenilmeyelim. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. Ocak* 2000; 9 (1)
79. Pereira BJJ et al. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 1995; 345: 484–7.
80. Yenen OS ve ark. Damariçi uyuşturucu bağımlılarında HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HTLV-1, HIV ½ araştırması. *Klinik Dergisi* 1993; 6: 35–6.
81. Ackerman Z et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7: 93–103.
82. Osmond DH, Chariesboi E, Shepperd HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *The Journal of Infectious Diseases* 1993; 167: 66–71.
83. Sherlock S, Dooley J. *Diseas of the liver and biliary system. 11 th ed. Milan: Blackwell Science, 2002; 471–9.*
84. Conte D, Fraquelli M, Prati D et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751: 5.
85. Hadzic N. Hepatitis Cin pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 201–204.

86. Delamare C, Carbonne B, Heim N et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999; 31; 416–420.
87. Hoofnagle JH, Carrithers RL, Shapiro C et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240.
88. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J. Hepatol.* 1999; 31: 9.
89. Fanning L, Kenny Walsh E, Levis C et al. Naturel fluctuations of hepatitis C viral load in a homogenous patient population: a prospective study. *Hepatology* 2000; 31: 225.
90. Jamal MM, Soni A, Quinn PG et al. Clinical features of hepatitis C infected patients with persistently normal alanine transferase levels in the south-western United States. *Hepatology* 1999; 30: 1307.
91. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al. The impact of a diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299.
92. Healy CJ, Chapman RWG, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut* 1995; 37: 274.
93. Abdel-Wahab MF, Zakaria S, Kamel M et al. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994; 51: 563.
94. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351–55
95. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130(1): 231–64.
96. Lynch PJ, Bacon BR. Hepatitis C Treatment: 2005. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113–124.
97. Strader DB, Wright T, Thomas DL. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.
98. Leblebicioğlu H. *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2): 208–212.

99. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975–82.
100. Lee S, Heathcote E, Reddy K et al: Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002; 37(4): 500–6.
101. Luxon BA, Grace M, Brassard D. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002; 24(9): 1363–83.
102. NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002, *Hepatology* 2002; 36(5Suppl 1): 3-20.
103. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı. *Flora* 2003; 8(Ek 1): 3–16.
104. Leblebicioğlu H. Clinical aspects of chronic hepatitis C infection. *JAMA* 2003; 290(11): 1453–4.
105. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N et al. Hepatit C virusu (HCV) ile infekte 59 hastada HCVgenotiplerinin dağılımı. *Flora* 1996; 1(2): 92–5.
106. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT considerations for treatment. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1706–7.
107. Pradat P, Alberti A, Poynard T et al: Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study, *Hepatology* 2002; 36(4): 973–7.
108. Choo Q-L, Kuo G, Ralston R et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 1294.
109. Koziel M, Liang T. DNA vaccines and viral hepatitis. Are we going around in circles? *Gastroenterology* 1997; 112: 1410.
110. Yegane Tosun S, Erensoy S, Özacar T. Gebelerin ve bebeklerin hepatit virüs infeksiyonları yönünden araştırılması ve izlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 153–159.
111. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed). *Viral Hepatit 2001*, İstanbul, 2001: 10–55.

112. Mistik R. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu, 2000.
113. Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması. *İnfeksiyon dergisi* 1995; 9 (1-2): 175-178.
114. Durmuş G, Erem C, Sönmez M. Trabzon bölgesinde hepatit B virüs infeksiyonu seroepidemiolojisi. *Yeni Tıp Dergisi* 1996; 13: 228-231.
115. Coşkun Ş, Keskin M, Önal O. Normal ve riskli gruplarda Hepatit B infeksiyon prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1996: 284-288.
116. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. *Turk J Gastroenterol.* 2006 Dec; 17(4): 267-72.
117. Pahsa A, Özsoy M.F, Altunay H. İstanbul'da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999; 41(3): 325-330.
118. Erden S, Büyüköztürk S, Calangu S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract.* 2003 Jul-Sep; 12(3): 184-8.
119. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E. Gebelerde ve bebeklerinin kordon kanlarında HBsAg. *Perinatoloji Dergisi* 1997; 5(1): 0.
120. Sağsöz N, Apan T. Gebelerde tetanoz, hepatit B ve rubella seropozitiflik oranları. *T Klin J Gynecol Obst* 2002; 12: 52-55.
121. Kuru U, Turan O, Kuru N. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1996; 15(3): 248-251.
122. Obi SN, Onah HE, Ezugwu FO. Risk factors for hepaptitis B infection during pregnancy in a Nigerian obstetric population. *Journal of Obstetrics and Gynecology,* November 2006; 26(8): 770-772.
123. Surya GP, Kornia K, Suwardewa TGA. Serological markers of hepatitis B, C, E viruses and HIV type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *Journal of Medical Virology* 2005; 75: 499-503.

124. Baldo V, Fleroani A, Menegon T, Grella P, Paternoster DM, Trivello R. Hepatitis C virus, hepatitis B virus infection in pregnant Women in North – East Italy: a seroepidemiological study. *Eur J Epidemiol* 2000 Jan 16 (1) : 87 – 91.
125. Bertolini DA, Pinho JRR, Saraceni CP. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Parana State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1083–1090.
126. Kuru Ü, Senli S, Türel L, Kuru N, Başkent A, et al. Age specific seroprevalance of Hepatitis B virus infection. *Turk J Pediatr* 1995; 3: 331–338.
127. Pamukçu M, Mutlu G, Yeğin O. Hastane personelinde Hepatit B virüs markırları prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 1990; 4: 149–157.
128. Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect Dis.* 2006 May 9; 6: 84.
129. Akhter Talukte MOK, Bheniyan N, Chowdhury TA. Hepatitis B virus infection in pregnant mother and its transmission to infants. *Indian J Pediatr* 1992; 59: 411–15.
130. Marinier E, Barrois V, Larouze B. Lack of perinatal transmission of hepatitis B virus infection in Senegal. *West Africa J Pediatr* 1985; 106: 843–47.
131. Yılmaz K, Alagözlü H, Aktaş C. Acil servise başvuran seçilmiş hastalarda HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV seroprevalansı. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor.* 2002; 8(3): 284–286.
132. Kurçer MA, Pehlivan E. Hepatitis B seroprevalance and risk factors in urban areas of Malatya. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13(1): 1–5.
133. Vildozola H, Bazul V, Cambillo E. Prevalence of hepatitis B infection and risk factors in two groups of pregnant adolescents related to the number of sexual partners. *Rev Gastroenterol Peru.* 2006 Jul-Sep; 26(3): 242–258.
134. Akarca US. B hepatiti - klinik. *Aktüel Tıp Dergisi.* 1997; 2: 134–8.
135. Banak S, Yoldaşcan E, Kılıç B. Adana ili yarıkırsal alanda yaşayan 10 yaş ve üzeri kişilerde HBsAg ve anti-HCV prevalansı ve etkileyen faktörler. *Turkish Journal of Infection* 2002; 16(2): 133–140.

136. Kaçar F, Erol S, Parlak M. Erzurum ve çevresinde hepatit B virus enfeksiyonu seroprevalansı. *Turkish Journal of Infection* 2003; 17 (4): 389–393.
137. Güraksın A, Ayyıldız A, Paç A. Erzurum bölgesi ilkokul öğrencilerinde hepatit B prevalansı. *İnfek Derg* 1992; 6: 19–22.
138. Mocan H, Gedik Y, Ökten A. Hepatitis B prevalence in Trabzon region. *Turk J Med Sci* 1994; 22: 107–9.
139. Börekçi G, Otağ F. Sağlıklı gebelerde hepatit B virusu, hepatit C virusu ve insan immun yetmezlik virusu seroprevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Turkish Journal of Infection* 2004; 18(2): 219–223.
140. Deseda CC, Sweeney PA, Woodruff BA. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infection among women attending prenatal clinics in San Juan, Puerto Rico, from 1989–1990. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 85: 75–78.)
141. Garner JJ, Gaughwin M, Dodding J. Prevalence of hepatitis C infection in pregnant women in South Australia. *Med J Aust.* 1997 Nov 3; 167(9): 470–2.
142. Prasad LR, Spicher VM, Kammerlander R. Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland: seroprevalence and sociodemographic factors. *Swiss med wky* 2007; 137: 27–32.
143. Collenberg E, Ouedraogo T, Ganame J. Seroprevalence of six different viruses among pregnant women and blood donors in rural and urban Burkina Faso: a comparative analysis. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 683–692
144. Hillemanns P, Langenegger P, Langer BC. Prevalence and follow-up of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1998 May-Jun; 202(3): 127–30.
145. Jaffery T, Tariq N, Ayub R. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *Coll Physicians Surg Pak.* 2005 Nov; 15(11): 716–9.
146. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus(HCV) infection among pregnant Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Sep;70(3): 319–26.

147. Marranconi F, Fabris P, Stecca C. Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection*. 1994 Sep-Oct; 22(5): 333-37.
148. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Narooz S. Prevalence of and risk factors for hepatitis C in rural pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005 Nov 7; 16289168
149. Madzime S, William MA, Mohamed K. Seroprevalence of hepatitis C virus infection among indigent urban pregnant woman in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 2000 Jan; 46(1): 1-4.
150. Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut*. 2000 Aug; 47(2): 277-80.
151. Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2006 Oct; 61(10): 666-72.
152. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: A cost-effectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: 1153-61.
153. Gül A, Kürşad M, Zeteroğlu Ş. Bir grup gebede hepatit B ve hepatit C prevalansı. *Perinataloji Dergisi* 1998; 6(4): 0.
154. Yılmaz M, Altındaş M, Cevrioğlu S. Afyon bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 49-53.
155. Yücel A, Bozdayı G, İmir T. Serological profile of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses among pregnant women. *Gazi Medical Journal* 2001; 12(3): 103-105