

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TATVAN'DA HEPATİT B SEROPREVALANSININ VE İLGİLİ KAN
BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Rehber BAKIRHAN
I.DANIŞMAN: Yard. Doç. Dr. Adnan YILDIZ
II. DANIŞMAN: Doç.Dr. Halit DEMİR

VAN-2010

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TATVAN'DA HEPATİT B SEROPREVALANSININ VE İLGİLİ KAN
BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Rehber BAKIRHAN

VAN-2010

KABUL VE ONAY SAYFASI

Yard. Doç. Dr. Adnan YILDIZ danışmanlığında, Rehber BAKIRHAN tarafından hazırlanan "Tatvan'da Hepatit B seroprevalansının ve ilgili kan biyokimyasal değerlerinin incelenmesi" isimli bu çalışma 25/02/2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç.Dr. İbrahim YÖRÜK

Üye : Yard.Doç.Dr. Adnan YILDIZ

Üye : Yard.Doç.Dr. Kerem ÖZDEMİR

İmza:

İmza:

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun / /2010 Gün ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

TATVAN'DA HEPATİT B SEROPREVALANSININ VE İLGİLİ KAN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

BAKIRHAN, Rehber
Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı
I. Danışman: Yard. Doç. Dr. Adnan YILDIZ
II. Danışman: Doç. Dr. Halit DEMİR
Mart 2010, 38 Sayfa

Bu çalışmada Bitlis ili Tatvan ilçesinde Tatvan Devlet Hastanesi'ne Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran 100 kişiden alınan kan serumları Hepatit B marker oranları ve buna bağlı değişim gösteren AST ALT adlı enzim düzeyleri yönüyle incelenmiştir. HBsAg seropozitiflik oranı %14, Anti-HBs seropozitiflik oranı %74 olarak tespit edildi. HBsAg pozitifliği erkeklerde % 14.28, bayanlarda %13.51 olarak bulundu. Bölgede önceki yıllarda yapılmış olan başka bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca 10 kişilik HBsAg(+) deney grubunda AST ve ALT enzim ortalamaları(47.2 IU/L ve 49.7 IU/L), 10 kişilik kontrol grubuna(25.4 IU/L, 27.6 IU/L) göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak Tatvan'da HBV markır oranları bölge ve ülke oranlarına yakın bulunmuştur. Ayrıca HBV olgularında belirgin olarak AST ve ALT karaciğer enzimleri yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: HBV, AST, ALT, Tatvan, Seroprevalans

ABSTRACT

EVALUATION OF HEPATITIS B SEROPREVALANCE AND RATES OF RELATED BLOOD BIOCHEMICAL INDICATORS IN TATVAN CITY

BAKIRHAN, Rehber

Msc, Biological Science

I. Supervisor: Assist. Prof. Dr. Adnan YILDIZ

II. Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Halit DEMİR

March 2010, 38 Pages

The aim of this study was to determine the seroprevalance of hepatitis B virus and related blood biochemical indicators in Tatvan region. Between July 2008-March 2009, totally 100 person (63 male, 37 female) who visiting Tatvan Devlet Hastanesi were analyzed for hepatit B virus serologic parameters and AST, ALT enzymes. We determined HBsAg, and anti-HBs seropositivity 14 %, 74 % respectively. HBsAg positivity was found 14.28 % in men and 13.51 % in women. Also mean AST and ALT in experimental group (47,2 IU/L, 49,7 IU/L) were found more than control group(25,4 IU/L, 27,6 IU/L)

As a result HBsAg positivity was found compatible with national rates. There is not community based seroprevalence study in the region previously, so we could not compare our study.

Key Words: HBV, AST,ALT,Tatvan, Seroprevalance

ÖNSÖZ

Hepatit Karaciğerde çeşitli ajanların neden olduğu sistemik bir enfeksiyondur. Viral ajanlardan Hepatit B virüsü bunda en büyük paya sahiptir. Hepatit B tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk 10 hastalıktan biridir. Ülkemizin de aralarında bulunduğu birçok ülke için önemli bir halk sağlığı problemidir. Hepatit B kaynaklı kronik hepatit dünyadaki en önemli karaciğer kanseri etkeni olarak kabul edilmektedir. Hepatit B insan için tütünden sonra ikinci önemli kanserojen etkiye sahiptir. Her üç kişiden birisi bu enfeksiyonu geçirmiştir. Hepatit B'nin toplumdaki yaygınlığının bilinmesi hastalıkla yapılacak mücadelenin daha verimli ve bilimsel olmasını sağlayacaktır. Bu amaç doğrultusunda ilçemizdeki sağlık kuruluşlarına herhangi bir sağlık problemi için başvuran kişilerin kan serumlarının hepatit B göstergeleri (HBsAg Anti-HBs) ve bununla ilgili bazı kan biyokimyasal değerleri araştırılmıştır. Bu çalışmayı yüksek lisans tez konusu olarak öneren ve çalışmalarım boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile bana her türlü desteği sağlayan değerli danışman hocalarım, Sayın Doç. Dr. Halit DEMİR ve Yard. Doç. Dr. Adnan YILDIZ'a ayrıca çalışmam için gerekli verilerin sağlanmasında yardımcı olan Tatvan Devlet Hastanesi Laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

RehberBAKIRHAN

İÇİNDEKİLER

	sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Hepatit Tarihçesi	2
1.3. Hepatit B Virolojisi	4
1.3.1. Hepatit B genomu	5
1.3.2. Replikasyon	6
1.3.3. Viral proteinler	7
1.3.4. Duyarlılık ve dirençlilik	10
1.4. Hepatit B Epidemiyolojisi	10
1.4.1. Hepatit B bulaşma yolları	10
1.4.2. Dünyada HBV epidemiyolojisi	13
1.4.3. Türkiye’de HBV epidemiyolojisi	14
1.5. HBV Patolojisi	16
1.6. HBV Kliniği	18
1.6.1. Akut HBV kliniği	18
1.6.2. Kronik HBV kliniği	20
1.7. HBV Tanısı	25
2. MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1. Materyal	25
2.2. Yöntem	25
3. BULGULAR	27
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	29
KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa
Şekil 3.1. HBV serolojik göstergelerinin cinsiyete göre dağılımlı.	28
Şekil 3.2. HBV serolojik göstergelerinin yaş gruplarına göre dağılımlı.	28
Şekil 3.3. HBV serolojik göstergelerinin enzimlere göre dağılımlı.	28

ÇİZELGELER DİZİNİ

	sayfa
Çizelge 3.1. HBV serolojik göstergelerinin cinsiyete göre dağılımı	27
Çizelge 3.2. HBV serolojik göstergelerinin yaş gruplarına göre dağılımı	27
Çizelge 3.3. HBV serolojik göstergelerinin enzimlere göre dağılımı	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

dl	Desilitre
IU	International Unit
kd	Kilo dalton
L	Litre
ml	Mililitre

Kısaltmalar

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin Transaminaz
Anti-HBc	Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti-HBe	Hepatit B zarf antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
AST	Aspartat Transaminaz
EIA	Enzym Immuno Assay
ELISA	Enzyme Lynked Immuno Sorbent Assay
GGT	Gama-Glutamil-Transferaz
HBeAg	Hepatitis B envelope antigen (HBV zarf antijeni)
HBcAg	Hepatitis B core antigen (HBV çekirdek antijeni)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (HBV yüzey antijeni)
HBV	Hepatit B virüsü
HCC	Hepatoselüler karsinoma
IFN	İnterferon
IgG	Immun Globulin G
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polimeraz Chain Reaction
RIA	Radyo Immuno Assay
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
WHO	World Health Organisation

1. GİRİŞ ve LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ

1.1 Giriş

Hepatit, karaciğerde viral, toksik, farmakolojik bir ajan veya immünolojik bir atak ile oluşan hasar sonucu meydana gelen, bütün asinusları etkileyen, özellikle de portal alanlarda veya parankim içine doğru infiltrasyonu ve yaygın veya yer yer hepatosellüler nekrozla kendini gösteren sistemik enfeksiyonların genel adıdır (Berkow, 1987). Bu etkenler arasında virüslerin neden olduğu viral hepatitler en büyük paya sahiptir. Günümüzde viral hepatitlerin A, B, C, D, E ve G harfleri ile isimlendirilen en az 6 farklı virüsle oluştuğu bilinmektedir. Bunların dışında ana konağı karaciğer olmayan; Cocksackie, Rubella, Rubeola, Adenovirüs, Sarıhumma, Kabakulak gibi virüslerinde hepatite neden olduğu belirlenmiştir. Hepatit B bütün dünyada en yaygın viral hepatit nedenidir.

Hepatit B tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk 10 hastalıktan biridir. Ülkemizin de aralarında bulunduğu birçok ülke için önemli bir halk sağlığı problemidir. Hepatit B kaynaklı kronik hepatit dünyadaki en önemli karaciğer kanseri etkeni olarak kabul edilmektedir. Hepatit B insan için tütünden sonra ikinci önemli kanserojen etkiye sahiptir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri HBV'nin serolojik bulgularını taşımaktadır. Dünyada Hepatit B ile infekte yaklaşık iki milyar kişi bulunmaktadır ve 350 milyon kişi kronik olarak infektedir. Her yıl 50 milyondan fazla yeni olgu ortaya çıkmaktadır. Kronik olarak infekte kişilerde karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Her yıl yaklaşık bir milyon kişi bu komplikasyonlar sonucu yaşamını yitirmektedir. HBV ile oluşan kronik hepatit dünya çapında hepatosellüler karsinom (HCC)'un ana nedenidir (Wands, 2001).

Hepatit B tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. Her yıl 200 bin kişi infekte olmaktadır ve her üç kişiden birisi bu enfeksiyonu geçirmiştir. Türkiye nüfusunun genel olarak %5-10'unun HBV taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Kaba bir hesapla bunun yaklaşık 3-3.5 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir (Güraksın ve ark.,1992).

1.2 Hepatit Tarihçesi

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. Bulaşıcı sarılık (muhtemelen hepatit A) ilk kez M.Ö 5. yüzyılda Yunanistan'da Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Hipokrat hastalığı epidemik sarılık olarak tanımlamıştır (Kuntz ve Kuntz, 2008). 1865 yılında hastalığın ilk bilimsel tanımı Virchow tarafından yapılmış koledokta mukuslu bir birikim görüldüğünden "kataral ikter " adı ile tıbbi literatüre dahil edilmiştir (Krugman, 1989).

Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır. Pioneer 1886'da, Qince 1903'te kataral ikterin epidemik şekillerinin bulunduğunu belirtmişlerdir (Dündar, 2005).

20. yüzyılın başlarına kadar bütün sarılıkların obstrüktif kökenli olduğu görüşü kabul görmüştür. Mc Donald 1908 yılında enfeksiyöz sarılığın bakterilerden daha küçük ajanlar tarafından oluşturulduğuna dikkat çekmiş ve bu ajanın bir virüs olabileceğini ileri sürmüştür (Özdemir, 2001). 1912'de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve 'enfeksiyöz hepatit' demiştir (Zuckerman,1983). 1923 yılında Blummer ABD'de 110 yıl boyunca görülen 63 Hepatit epidemisini gözden geçirmiş ve bugün viral hepatit tip A olarak bilinen hepatitin bazı özelliklerini tanımlamıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında, hastalık Amerikan askeri birliklerinde epidemiyolojik bir problem olarak dikkati çekmiş; yapılan sarı humma aşısı, virüs insan serumunda canlı kaldığından dolayı hepatit salgınlarını ortaya çıkarmış ve askeri birlikleri perişan etmiştir. Bu dönemde, Vogt enfeksiyonun bir virüsten kaynaklandığını öne sürmüş, Cameron hastalığın akut döneminde, virüsün kanda bulunduğunu bildirmiştir. 1943 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bulaşıcı hepatit "enfeksiyöz hepatit" olarak isimlendirilirken, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl bir memorandum ile kan, plazma ve serum naklinden sonra gelişen sarılıkları "homolog serum sarılığı" adı altında toplamış, 1947 yılında Mc Callum, enfeksiyöz hepatit için "hepatit A", serum Hepatiti için ise "Hepatit B" deyimlerini kullanmıştır. Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'11 yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özür

çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (Krugman, 1989).

HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ"dır. Ulusal Sağlık Enstitüleri(NIH)'nde serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde HBsAg olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskobik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (Kıyan, 2002).

Viral hepatitlerde karaciğer hasarını belirlemede aminotansferazlar (AST, ALT) 1950'lerden beri kullanılmaktadır (Wroblewski, 1995). Blumberg'in Avustralya'lı yerli bir hastanın kanında Avusturya antijenini bulmasıyla hepatit serolojisinde yeni bir çığır açıldı. 1965 teki bu buluşlarıyla araştırmacılar Nobel ödülü kazandı. Hepatit B virüsünü açıklama çabaları sonuç verdi ve 1970'te Dane parçacığı, 1971'de kor antijeni, 1973'te DNA polimeraz ve 1974'te virüsün özgül DNA'sı tanımlandı. 1979'da ise DNA'sı kopyalanarak tam nükleotid dizisi çıkarıldı. DNA'sının PCR yöntemiyle çoğaltılması bu alanda Nobel ödülü kazandıran başka bir buluştur. Bu buluşlarla son 35 yıl içinde HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi ile korunma yönünde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır (Menteş, 1983).

1973 yılında Feinstone HAV'ı, 1977 yılında Rizetto Hepatit D Virüsünü (HDV) 1989 yılında Choo ve arkadaşları HCV'yi, 1991 yılında Tam ve arkadaşları ile 1992 yılında Bradley Hepatit E Virüsü'nü (HEV) bulmuşlardır (Tabak, 1998). Simons ve arkadaşları 1995 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahta Hepatit G Virüsü'nün (HGV) varlığını saptamışlardır. Yeni virüslerin özelliklerinin tanımlanması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir (Pasha, 2005). 1970'li yıllarda A ve B hepatit virüsleri dışında başka ajanların da benzer klinik tablolara yol açtığı düşünülmüş, non A ve non B hepatiti terimi kullanılmaya başlanmıştır. 1974'te

Prince ve arkadaşları non-A, non-B hepatiti(NANBH) terimi yerine Hepatit C adını önermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda NANBH'in parenteral yolla bulaşan tipine Hepatit C, enterik yolla bulaşan tipine Hepatit E denilmiştir. 1977 yılında hepatit D virüsü (HDV), 1989 yılında hepatit C virüsü (HCV) ve 1992 yılında hepatit E virüsü (HEV) bulunmuştur (Kılıçturgay ve Mıstık, 1994).

Son on yılda birden çok olduğu düşünülen bu virüslerle ilgili pek çok klonlama çalışması yapılmış ve bugün A, B, C, D, E ve G virüsü olmak üzere altı virüs gösterilmiştir. Halen yeni hepatit etkenlerinin bulunması ile klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir (Kaya ve Akçam, 2005). Tüm dünyada olduğu gibi Ülkemizde de viral hepatitler konusundaki ilk laboratuvar çalışmalarında incelenen parametre HBsAg'i olmuştur. 1970'li yılların başında Ankara'da Paykoç, Kılıçturgay, Mizan ve arkadaşlarının, İstanbul'da ise Ulagay ve arkadaşlarının CIE yöntemi kullanarak ilk kez çeşitli gruplarda HBsAg pozitiflik oranlarını inceledikleri görülmektedir (Badur, 1994).

1.3 Hepatit B Virolojisi

HBV, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir. HBV'nin tek konağı insandır. Ancak laboratuvar ortamında primatlardada HBV enfeksiyonu oluşturulmuştur. Enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahiptir (Kıyan, 2002).

Yapısını araştırmak için Hepatit hastalarının kısmen saflaştırılmış serum preparasyonları elektron mikroskopunda incelendiğinde üç farklı partiküle sahip olduğu saptanmıştır (Denis ve ark., 2004). Bunlar;

- 1) Yaklaşık 42 nm (42–47) çapında, infektif özellikte, tam bir virion yapısında küresel şekilli, Dane partikülleri
- 2) Yaklaşık 22 nm (16–25) çapında, non-infektif özellikte içinde nükleik asit bulunmayan (eksik virion yapısında) küresel şekilli partiküller

3) 22 nm çapında, 50–500 nm uzunluğunda non-infektif, tübüler partiküllerdir.

Her üç partikülde HBsAg adı verilen yüzey antijenine sahip oldukları için immünojenik olup Anti-HBsAg antikorlarıyla reaksiyon verirler. Enfeksiyon oluşturma özelliği olmayan formlar daha fazla HBsAg üretir. Kanda dolaşan HBsAg'nin büyük bölümünü 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur. Dane partiküllerinin sayısı 104–109/ml arasında iken, non-infektif küresel partiküllerin miktarı 1013/ml veya daha fazladır (Akan, 1994).

Virionun iç bölümünü 27–28 nm çapında heksogenel nükleokapsid (iç çekirdek, kor) oluşturur. Kor partikülünün içinde endojen viral DNA polimeraz ve kısmen çift sarmallı sirküler DNA bulunur (Badur, 1994).

1.3.1 Hepatit B genomu

Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. HBV kısmen çift zincirli sirküler bir DNA taşıır. DNA'nın molekül ağırlığı 2.3×10^6 daltondur (Echevarria ve Avellon., 2006). G-C oranı % 49 dur. HBV-DNA; 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1888–2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki zincirden oluşmuştur. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla birlikte her birinin 3'-5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. Negatif zincirin 5' ucunda sentez sırasında primer olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken, pozitif zincirin 5' ucunda aynı işlevi yerine getiren bir RNA oligomeri vardır. Negatif zincirin 3' ucunda ise 9–10 nükleotidlik artık uç mevcuttur. Bu alan, viral replikasyon sırasında pozitif DNA zincirinin sentezindeki "template switching" işlemindeki DNA polimerazın etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, kısmen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar (Ganem,1996).

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, HBV genom yapısının ortaya konmasında, nükleotid dizilişi ve gen bölgelerinin belirlenmesinde büyük katkılar sağlamıştır. HBV'de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S; C; X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit

dizisine (open reading frame:ORF) sahiptir. ORF'ların transkripsiyonu promoter (başlatıcı) ve enhancer (güçlendirici) denilen dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 1 promoter ve 2 enhancer bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içerisinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat arttıran bir elemanın varlığı da tanımlanmıştır. HBV-DNA'daki genler arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde iç içe geçmiş durumdadırlar. Sonuç olarak uzun sarmal 1.5 kez okunmaktadır. Bu özellik nedeni ile HBV, bilinen hayvan virüsleri içinde en küçük genomik yapıda olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüstür. Bu nükleik asit dizilerinin transkripsiyonu; başlatıcı ve güçlendirici denilen düzenleyici dizinler tarafından düzenlenmektedir. HBV genomunda tanımlanmış olan başlatıcı (pre-S1 prom, S prom, X prom, pre-C prom) ve 2 güçlendirici (Enh 1 ve Enh 2) düzenleyiciler vardır. Uzun sarmalda yer alan S geni yüzey proteinleri, C geni kapsid proteinlerini, X geni x proteinini ve P geni de DNA polimerazı kodlamaktadır. Fakat başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde üç (pre-S1, pre-S2, S), C geni üzerinde iki (pre-C ve C) bölge bulunmaktadır. Böylece dört adet protein kodlayan nükleik asit dizisi olmasına rağmen yedi değişik polipeptit üretilmektedir. Bu yapılar sayesinde çift sarmallı, kıvrımlı ve sirküler şekildedeki DNA molekülü oluşmaktadır (Thiollais ve ark,1985).

1.3.2 Replikasyon

HBV'nin hepatositlere tutunmasında L ve M proteinlerinin önemli olduğu saptanmıştır. İn vitro olarak pre-S1 ve pre-S2 karaciğere özgül tutunma bölgeleri tanımlanmıştır (Robinson, 1989). Son zamanlarda konak hücreye bağlanmada fibronektin, transferrin reseptörü, apolipoprotein H, polimerize insan serum albumini, pre-S2 glikan ve HBV bağlayan faktör gibi başka reseptörlerin varlığı da ortaya konmuştur (Kılıçturgay, 1995). Hepatosite bağlanan virüsün konak hücre çekirdeğine nasıl ulaştığı tam olarak aydınlatılmamıştır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest

halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da onarılmış ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı, sirküler bir yapıda bir HBV-DNA (cccDNA) oluşur. HBV ile infekte bazı kişilerin serumunda nadir olarak HBcAg'nin varlığı gösterilmiş olsa da, bu antijen viral replikasyon sırasında konak hücre çekirdeğinde sıklıkla belirlenebilmektedir. Bu nedenle HBcAg'nin nükleusa girmesinin cccDNA'nın ortaya çıkmasından önce olduğu düşünülmektedir (Lau ve Wright, 1993). Kalıp olarak cccDNA'dan konak hücre RNA polimerazının yardımı ve viral düzenleyicilerin etkisiyle önce viral RNA'lar sentezlenir. Bunu konak hücre sitoplazmasında devam eden replikasyon boyunca 3.5 kb'lık RNA (+RNA)'dan (-) DNA sentezlenmesi izler. Kısa zincirin sentezinde kalıp olarak uzun sarmal kullanılır. Kısmen çift sarmallı sirküler yapıdaki kor bölümünün kılıf proteinleri tarafından çevrenmesi ve aynı zamanda polimerazın da tükenmesi nedeniyle kısa zincirin sentezi tamamlanamaz ve bu sarmal eksik kalır (Yenen, 1996). HBs proteinleri, endoplazmik retikulumda öncelikle transmembran proteinleri olarak sentezlenir. Oligomerizasyon, molekül içi ve moleküller arası disülfid köprülerinin oluşmasıyla olgunlaşır, tomurcuklanma sırasında membran lipidleri ile birlikte kor partiküllerini çevreleyip hücre dışına çıkarırlar.

1.3.3 Viral proteinler

1) Yüzey proteinleri: Aslında tek bir gen tarafından kodlanan S bölgesi üzerindeki proteinlerin farklılıkları sentezin aynı gen üzerindeki farklı başlangıç kodonlarından başlaması nedeniyle olmaktadır. Her üç bölgenin başlangıç kodonları farklı olmakla beraber ortak 3' ucuna sahip olduklarından, sentez hangi kodondan başlarsa başlasın aynı 3' ucunda sonlanmakta ve üç değişik protein molekülü sentezlenmektedir (Lee, 1997). Okuma işlemi gen üzerindeki ilk kodondan başlarsa pre-S1 + preS2 + S bölgelerinin tümü okunacağından kılıfın büyük proteini (LHBs: L protein) sentezlenir. LHBs en fazla DNA partiküllerinin yüzeyinde bulunur. Tübüler partiküllerin üzerinde bulunabilirse de küresel partiküllerde çok azdır (Badur, 1994).

Virionun konak hücreye bağlanmasında L proteininin rolü olduğuna inanılır. Yapılan çalışmalarda LHBs'nin 21-47 aminoasitleri arasındaki bölge hepatositlere tutunma özelliğine sahip olduğu ve bu bölgeye karşı gelişen antikorlara bağlanmayı engellediği gösterilmiştir (Kann ve ark., 1995). Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük düzeyde ama devamlı üretilen LHBs'nin hepatositlerde lezyon oluşumuna ve HCC gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Hepatosit içinde pre-S1 ürünlerinin birikimi endoplazmik retikulumda dilatasyona yol açmakta, hücreler kalınlaşmakta, hidrofilik ve eozinofilik özellik kazanarak buzlu cam görünümü almakta, sonuçta koagülasyon nekrozu ile hücreler ölmektedir. Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başlarsa bu kez pre-S2 + S bölgelerinin ürünü olan orta protein (MHBs: M protein) sentezlenir. Her üç partikül tipinde de minör komponent olarak bulunan MHBs replikasyonun olmadığı durumlarda HBsAg içinde yer almaz. Bu nedenle pre-S2 antijeninin varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (Badur, 1994)). L ve M proteinleri enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve bunlara karşı gelişen antikorların gösterilmesi iyileşmenin belirtisi olarak kabul edilmektedir. HBV'nin karaciğer hücrelerine tutunmasında rolünün olabileceği düşünülen bir diğer reseptör de pre-S2 glandır. HBV'nin bu bölgeden mannoz bağlayan protein aracılığı ile hepatositlere bağlandığı sanılmaktadır (Thomas ve Carman, 1994). Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise kılıfın küçük proteini (SHBs: S protein) sentezlenir. HBSAg'nin büyük bölümünü oluşturan SHBs kılıfın majör proteini olarak bilinir ve B lenfositler için epitopik bölgeyi içerir. Kanda dolaşan S geni ürünlerinin yaklaşık % 5-15'i M, % 1-2'si L ve geri kalan kısmı S proteininden oluşmaktadır. Küçük partiküllerde bazen LHBs'e hiç rastlanmayabilir ama Dane partiküllerinde L proteini daima vardır (Ganem, 1996).

SHBs'yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre HBsAg üzerinde en az beş antijenlik determinant (a, d, y, w ve r) bulunduğu saptanmıştır. Bütün subtiplerde ortak olarak yer alan gruba özgül "a" determinantına karşı oluşan antikorlar HBV'nin hepatositlere bağlanmasını engeller ve enfeksiyon sonrası oluşan anti-HBs'lerin büyük kısmını bağlama özelliği ile tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlar (Tiollais ve Buendia, 1991).

2) Kor proteinleri: Pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılan C geni, antijenik özellikleri farklı HBeAg ve HBcAg'yi sentezleme yeteneğindedir. Her iki bölgeye ait stop kodon aynı nükleotidde bulunur. Böylece protein sentezi sırasında okuma işlemi hangi başlangıç kodonundan başlarsa başlasın aynı noktada sonlanır. Pre-C'den başlayan okuma işleminde her iki bölgede okunarak 212 aminoasitten oluşan bir polipeptid sentezlenir. Bu proteinin aminoasit sekansı; N terminal ucunda yer alan 29 aminoasitlik ek parça dışında HBcAg sekansı ile tamamen benzerdir. Bu ek sekans pre-C polipeptidlerini endoplazmik retikuluma yönlendirir, burada bir peptidaz tarafından C terminal bölgesindeki 34 aminoasitlik bölüm kesintiye uğrar ve işlenmiş protein haline gelerek ya golgi cisimciği üzerinden HBeAg olarak salınır ya da nükleusa yönlendirilir. HBcAg ile HBeAg ortak determinantlar içerir. Kanda dolaşan HBeAg özgül olarak serum albumini, immunglobulin ve antitripsine bağlanma özelliği içerdiğinden yapısındaki HBcAg ile ilgili determinantlar maskelenir ve özgül olarak anti-HBe'ye bağlanabilirken, anti-HBc ile reaksiyona girmez. HBcAg, viral DNA'ya sıkıca bağlı bir molekül olduğundan anti-HBc ile reaksiyona girebilmesi ancak kor partiküllerinin parçalanması ve serbest polipeptid zincirlerinin açığa çıkması ile mümkün olabilmektedir. HBV ile infekte hasta serumlarında HBsAg ve HBcAg'den farklı özelliklere sahip, eriyik bir antijen olarak tanımlanan HBeAg'nin fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. İn vitro araştırmalar sonucunda; HBeAg'nin viral replikasyon için gerekli olmadığı ispatlanmıştır. C geninin ikinci bölgesi tarafından sentezlenen polipeptidin ön bölümü 29 aminoasitlik ek sekanstan yoksun olması nedeniyle endoplazmik retikuluma gidemez ve konak hücre sitoplazmasında kalır. Yüksek derecede saflaştırılmış virion korlarında ve HBV ile infekte hasta hepatositlerinde gösterilebilen HBcAg sıklıkla intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda sitoplazmada da yaygın olarak saptanabilir. HBeAg seruma salındığı halde, HBcAg için böyle bir durum söz konusu değildir. Bu nedenle dolaşımda rastlanmaz. Kanda sadece Dane partikülü içinde bulunur, virionlar parçalanır ise HBcAg serbestleşir (Akan, 1994).

3) P proteini: P geni HBV genomunun % 75'ini kaplayan en uzun genidir. P proteini; Revers transkriptaz, endonükleaz (RNase H) ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. P proteininin immunojen özelliği vardır. Hasta

serumunda bulunan antiDNA polimeraz antikorları, sentetik peptid antijenleri ile gösterilebilmektedir (Tekelli ve Tabak, 2005).

4) X proteini: X geni, HBV genomundaki en küçük gen bölgesidir. Bu gen tarafından sentezlenen HBxAg'nin viral siklus ve HBV patobiyolojisindeki işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak X proteini tümör supressör gen ürününün (p53) işlevini bozduğu, böylece HBV ile ilişkili hepatokarsinogenez sürecinin ilk aşamasında etkili olduğunu düşündürmekte ve HBxAg'nin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol oynayabileceğini akla getirmektedir (Bahn ve ark., 1995).

1.3.4 Duyarlılık ve dirençlilik

HBV, serum içinde 30-32°C'de 6 ay, -20°C'de ise yıllarca canlılığını korur. Serum içinde 60°C'ye 4 saat, albümin içinde ise aynı ısıya 10 saat dayanır. Kuru sıcak hava ile 180°C'de 1 saatte, otoklavda 121°C'de 15 dakikada, kaynatma ile 10-20 dakikada inaktive olur. Kimyasal ajanlardan; % 0.1-0.2 gluteraldehit, % 0.5-1'lik sodyum hipoklorid, izopropil veya etil alkol virüsü inaktive eder (Özdemir, 2001).

1.4 Hepatit B Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonlarının önlenmesi ve virüsün eradikasyonu için çok önemli olan aşılama programlarının anlamlı düzeyde yürütülebilmesi için Hepatit B'nin epidemiyolojisinin iyi anlaşılması önemlidir.

1.4.1 Hepatit B bulaşma yolları

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır: infekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal, vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (Davis ve ark., 1989).

1) Perkütan bulaşma: Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur işlemi, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kan bulaşmış olan havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinovial sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs (HBsAg ve HBV DNA) gösterilmiştir. Bu alanda çalışan sağlık personelinin dikkatli olmaları ve korunma önlemlerine önem vermeleri gerekmektedir (Özsoylu, 1989).

2) Perinatal bulaşma: Anneden çocuğa bulaşma doğum sırasında veya doğum sonrasında olabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanyla temas ve plesanta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Bulaşma oranı %40–50 civarındadır. Bu oran HBeAg pozitif bir annede %70-90'lara ulaşır. İntrauterin bulaşma ise %5-10 gibi düşük orandadır. Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, infekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz. Yenidoğan döneminde virüsün alınması, immün sistemin henüz gelişmemiş olması nedeni ile sıklıkla kronikleşme ile sonuçlanmaktadır. Yenidoğan bir bebeğin annesinde hem HBsAg hem de HBeAg pozitifliği varsa ve immünprofilaksi uygulanmazsa bebekte kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski %70-90'dır. Annede sadece HBsAg pozitifliği olup HBeAg negatif ise immünprofilaksi uygulanmazsa kronik enfeksiyon gelişme riski %10'un altındadır. Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir. Taşıyıcı annelerde HBeAg pozitif ise çocuklarının enfekte olma sıklığı %70–90, kronikleşme %90 oranındadır. Enfeksiyonun kronikleşme riski çocuğun yaşı büyüdükçe azalmaktadır (Battal, 2000).

3) Cinsel bulaşma: Kana göre daha az virüs içeren genital sekresyonların cinsel temas ile virüsü bulaştırmasıdır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda

virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Çoklu heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı infekte kan veya infekte semen teması riski arttırmaktadır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. HBV enfeksiyonu riski diğer bir veneral hastalık hikayesi varlığında 23 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 311 kat artmaktadır. Düşük endemisite bölgelerinde daha önemli bir bulaş yoludur (Balık, 1994). Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi hepatit B enfeksiyonunu da kontrol altına almanın en etkin ve ekonomik yolu aşılama değildir. 1982 yılından beri dünyada etkin hepatit B aşısı kullanılmaya başlanmıştır. 1991 yılında DSÖ tüm ülkelere hepatit B aşısını ulusal aşı programlarına dahil ederek bebeklerin aşılmasını önermiştir. Böylelikle hem enfeksiyonla karşılaşma hem de kronik enfeksiyon ve dolayısıyla kronik karaciğer hastalıklarının kontrol altına alınması mümkün olacaktır. Günümüzde 150'den fazla ülkede hepatit B aşısı, ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Hepatit B aşısının kanser gelişimini önleyen ilk aşı olduğu kabul Edilmektedir (Chin, 2000).

4) Horizontal bulaşma: Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır. Ancak, HBV'nin hepatositler yanı sıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı bu bulaşma yolunun nedeninin kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir (Lamelin ve ark., 1995). Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. HBV taşıyıcısı bulunan ailelerde enfeksiyonlu birey sayısının arttığı HBsAg pozitif bireylerin seronegatif diğer aile fertlerine ve akrabalarına HBV bulaştırdığı gösterilmiştir. HBV'nin anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (Acar, 2002).

1.4.2 Dünyada HBV epidemiyolojisi

WHO, tüm dünyada 350 milyon kişinin HBV ile Kronik enfekte olduğunu tahmin etmektedir. Dünya nüfusunun yarısına yakını HBV ile enfekte olmuştur. Her yıl yaklaşık 1–2 milyon kişi HBV'ye bağlı olarak fulminant hepatit, siroz ya da HCC yüzünden hayatını kaybetmektedir. Tüm dünyada akut ve kronik HBV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. HBV enfeksiyonuna dünyanın her yerinde rastlanılmaktadır. 1991'den bu yana WHO tarafından birçok ülkede Hepatit B'ye karşı aşı uygulanması önerisine istinaden uygulanan HBV aşılması bebeklerde, çocuklarda ve adölesanlarda hepatit B insidansında belirgin derecede azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte tüm ülkeler bu önerilere uymadıklarından, hastalık halen global bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir (Felek, 1997).

HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli; Dünya'nın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır (Taşyaran, 2001).

1) Düşük endemisite bölgeleri: Taşıyıcılık oranının %2'nin altında olduğu bölgelerdir. Dünya nüfusunun % 12 si bu bölgelerde yaşamaktadır. A.B.D., Batı ve Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkeler bu gruba girerler. Enfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür. Sıklıkla cinsel temas daha az oranda da parenteral temasla bulaş olmaktadır. Düşük derecede endemik bölgelerde, yaşamın herhangi bir döneminde HBV ile karşılaşma riski % 20'den azdır (Değertekin, 1997).

2) Orta endemisite bölgeleri: HBsAg taşıyıcılık oranının % 2–7 arasında olduğu yerlerdir. Dünya nüfusunun % 43'ü HBsAg pozitifliğinin % 2–7 olduğu orta endemisite bölgelerinde yaşamaktadır. Rusya, Kuzey Afrika ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. Enfeksiyonların çoğu erişkin ve adölesanlarda görülür. En önemli bulaşma yolu, horizontal yoldur. Orta derecede endemik bölgelerde bir kişinin yaşam boyu HBV enfeksiyonu riski %20-60'dır (Kurt ve ark., 1989).

3) Yüksek endemisite bölgeleri: Taşıyıcılığın %8 ve üzerinde olduğu bölgelerdir. Dünya nüfusunun % 45'i bu ülkelerde yaşamaktadır Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska, Amazon bölgesi, Pasifik adaları, Afrika ülkeleri, Avustralya bu grupta yer almaktadır. Yüksek endemisite ülkelerinde hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski % 60'dan fazladır. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu kronikleşme riskinin yüksek olduğu doğum ve erken çocukluk döneminde anneden bebeğine veya bir bebekten diğerine geçiş seklindedir. Sonuçta enfeksiyonun bulaşma yaşı, hastalığın kronikleşme riskinin en yüksek olduğu yaştır. Bu dönemdeki enfeksiyonların asemptomatik geçirilmesi nedeniyle akut hastalık tanısı az, fakat kronik karaciğer hastalığı ve kanser oranı yüksektir (Lee, 1997).

1.4.3 Türkiye'de HBV epidemiyolojisi

Orta endemisite bölgesinde yer alan ülkemizde HbsAg prevalansı % 3.9–12.5 anti-HBs prevalansı % 20.6–52.3 arasında değişen oranlarda olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışmada yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere % 3.9–12.5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden, özellikle Diyarbakır'dan genellikle % 10'un üzerindeki değerler bildirilmektedir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir (Ceylan, 1995).

HBsAg taramalarının yapıldığı çalışmalar içinde en çok yer alan gruplardan biri donörlerdir. Kızılay Kan Merkezi verilerine göre 1985 yılında incelenen 298.553 donöre ait kanda HBsAg pozitifliği % 6.7 oranında iken daha sonraki yıllarda bu oran giderek azaldığı dikkat çekmektedir. Kızılay Kan Merkezi 1998 yılında 396.141 donörde % 1.4 oranında HBsAg pozitifliği belirlemiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1998 yılında Türkiye genelinde çalışılan 1.377.688 kanda ise % 1.0 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (Mıstık, 2000). Yurdumuzda bölgeler arasında HBV taşıyıcılığı açısından anlamlı fark izlenmektedir. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da HBV

enfeksiyonun sıklığı daha yüksektir. Batı bölgelerinde % 4.4 iken aynı oran doğu bölgelerinde % 8 oranındadır. Bölgesel farklılığın başlıca nedenleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz eğitim, kalabalık ve kötü yaşam ve hijyen koşulları, sağlık hizmetlerinin yeterli olmaması ve tarihten gelen özellikler de sayılabilir (Yenen ve ark., 2002). Ülkemizde son yıllarda bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların bazıları aşağıda verilmiştir.

Denizli ilinde 560 hasta üzerinde yapılan çalışmada HBsAg seroprevalansı % 4.82, anti-HBs seroprevalansı ise %31.25 bulunmuştur (Asan, 2007). Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran 302 çocukta; % 1.0 oranında HBsAg pozitifliği, % 83.1 oranında anti-HBs pozitifliği saptanmıştır (Nalbantoğlu, 2008). İstanbul ili içinde 0–18 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu seroprevalansını bulmak amacıyla çalışmaya alınan 1750 çocuğun 912'sinde (% 52.1) belirleyicilerden en az biri pozitif tespit edildi. Aşılı olan % 31.5'lük kısım ayrıca değerlendirildiğinden seropozitiflik % 20.6 olarak kabul edildi. Yaşla birlikte seropozitifliğin arttığı, kızlarda da erkeklere oranla yüksek pozitiflik olduğu saptandı. (Divrikli, 2006). Aksaray ilinde Hepatit B serolojik göstergelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada 1143 kişinin 50(%4.4)' sinde HBsAg pozitif, 352(%30.8)' sinde anti-HBs pozitif bulunmuştur. (Avcı, 2007). Isparta ilinde bulunan Dağ Komando Okulu ve Eğitim Merkezi Komutanlığına askerliğe alınmak üzere katılan yedek subay adayı ile acemi erbaş ve erlerden oluşan 8589 kişi üzerinde yapılan çalışmada 243 kişide (% 2.8) HBsAg pozitif bulundu (Altay, 2007). 2001–2004 yılları arasında Zonguldak Kızılay Kan Merkezi'ne gönüllü başvuran 18–65 yaş arası toplam 6261 hastaya yönelik yapılan kayıt araştırmalarında HBsAg seroprevalansı %2.0, Anti-HCV seroprevalansı %0.6 olarak saptanmıştır (Yenici, 2006). Kasım 2005–Şubat 2006 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran, yaş aralığı 18–40 arasında değişen 197 Gebede yapılan çalışmada 3'ünde(%1,5) HBsAg, 35'inde (%17.8) anti-HBs pozitif bulundu. Toplam HBV ile karşılaşma oranı %19,3 olarak saptandı (Saveci, 2006). Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen 356 hasta serum örneğinden 336'sında (%94.4) HBsAg (+), 20'sinde (%5.6) HBsAg (-), Anti-HBs 341'inde (%95.8) (-), 15'inde (%4.2) bulunmuştur (Avunduk, 2006).

1.5 HBV Patolojisi

HBV enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapı ve fonksiyonlarının iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; besin depolanması, hemostaz, detoksifikasyon ve enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Farklı hücelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü ve ortak embriyonik tabakadan gelişen hücrelerdir. Bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı kök hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasıyla yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal yol bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin bölünmesi uyarıldığında oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere farklılaştığı tespit edilmiştir. Karaciğerin % 70'ini hepatositler oluşturur. HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir (Mauss ve ark., 2009).

HBV enfeksiyonunda konağın etkine yönelik cevabını temelde üç faktör belirler. Bunlar; konağın immün durumu, konağın genetik yapısı ve etkenin virülansdır (Kılıçturgay, 1996). HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren, fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar; virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virüsün hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bu durumun aksi HBV'ye bağlı fulminant hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük virüs düzeyi, fakat masif hepatoselüler nekroz vardır. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt gözlenmemesine karşın, fulminant hepatit tablosunda güçlü immün yanıt vardır. Organ nakli yapılmış hastalardaki gibi aşırı immün supresyon uygulanması durumunda HBV nadiren direkt sitopatik etki ile karaciğer hasarı yapabilir (Kılıçturgay, 1996).

İnterferon alfa, beta, gama, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin

sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır. Karaciğer parankim nekrozundan sitotoksik T hücreler ve Naturel Killer hücreler sorumludur. Parankim hücrelerinde balonlaşma nekrozu gözlenebilir. Asidofilik dejenerasyon, Kupffer hücreleri ve makrofajların aktivasyonuna bağlı hipertrofi ve hiperplazi ortaya çıkar. Bazı kişilerde hepatik inflamasyon ve nekrozdan hemen önce aşırı duyarlılık reaksiyonlarına benzer belirtiler vardır. Bu belirtiler dolaşımdaki antijen antikor kompleksleri ile oluşur. Bu durum hepatosit hasarında humoral bağışıklık yanıtının da etkili olduğunu düşündürür.

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virüsün polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (Guidotti ve ark., 1999).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde interlökin-4, interlökin-5, interlökin 10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (Jung ve Pape, 2002).

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deneysel hayvanları ile yapılan çalışmalar, interferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının

başlamısından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın infekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virüse karşı immün yanıtındaki rolüne dikkati çekmektedir (Guidotti ve Chisari, 2000).

1.6 HBV Kliniği

Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik denilen iki ana klinik form gösterir. Genel olarak hastalığın alındığı yaş ilerledikçe belirtiler artarken, kronikleşme oranı azalmaktadır. Aşırı bağışıklık yanıtı fulminant hepatite neden olurken, yetersiz yanıt kronikleşmeyi doğurur (Acar, 2002).

1.6.1 Akut HBV kliniği

Akut hepatit B subklinik viral enfeksiyonlardan hepatite kadar değişen bir klinik spektrum içerisinde karsımıza gelebilir. Akut Enfeksiyonun kliniği ve seyri; enfeksiyonun alındığı yaşa virüsün genetik yapısına eşlik eden diğer virüs enfeksiyonunun varlığına konakçının immün durumuna bağlıdır. Hastalık klinik olarak subklinik latent bir enfeksiyon (anikterik % 65), tipik akut viral hepatit (ikterik % 25), kolestatik, fulminant (% 10) şekillerinde ortaya çıkar (Sonsuz, 1999).

a) Akut anikterik Hepatit: Olguların % 60-70'i bu şekilde seyretmekte ancak serolojik yöntemler veya diğer testlerle saptanabilmektedir (Felek, 1997). Belirti ve bulgular sılıktır. Bazen tanı konulamayabilir. Transaminazlar yükselmiştir. Daha çok çocuklarda görülmekle beraber bütün yaşlarda görülebilir Deneyimler anikterik HBV enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda kronikleştiğini göstermektedir (Leblebicioğlu, 1993).

b) Akut ikterli Hepatit: Enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve iyileşme dönemi olmak üzere 4 klinik dönemde ele alınabilir.

1. İnkübasyon dönemi: Hepatit B virüs alındıktan semptomlar ortaya çıkana kadar geçen süre 30–180 gündür. İnkübasyon süresi alınan virüs sayısına, bulaş yoluna, viral

patogonisitedeki değişikliklere, aynı anda bazı antikorların beraber alınıp alınmamasına ve alışılmışın dışında virüs konakçı etkileşimine bağlıdır (Akarca, 1997).

2. Preikterik (prodromal) dönem: Tipik olarak 2–7 gün süren, baş ağrısı halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, sağ üst kadranda (hipokondrium) hafif künt bir ağrı, 39 dereceyi geçmeyen ateş, zayıflama, anoreksi, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi non-spesifik semptomlar tarzında bulgularla seyreder. % 10–20 sinde immün komplekslere bağlı olarak serum hastalığına benzer ekstra heptik belirtiler görülür. Bu olgularda ateş, makülopapüler döküntüler, ürtiker, artralji ve bazen artrit gelişir. Bu belirtiler ikterle birlikte azalarak kaybolur (Şenol, 1998).

3. ikterik dönem: Süresi genellikle 1–3 haftadır İkterik dönemde önce hastada, idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılma ve mukoz membranlarda sarılık ortaya çıkar. Olguların büyük bölümünde hepatomegali, % 20 kadarında splenomegali, bazen posterior servikal lenf nodlarında büyüme en sık rastlanan fizik bulgulardır. Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kasıntı oluşur, nadiren kasıntı uzayabilir (Bilgiç ve ark., 1999).

4. iyileşme dönemi: Hastaların çoğunluğunu (%90) bu hastalar oluşturur. İyileşme dönemi temelde üç ayrı şekilde ele alınmalıdır. Önce klinik, sonra biyokimyasal ve en son olarak histolojik iyileşme söz konusudur. Klinik iyileşme, 1–8 hafta içerisinde gelişir. Biyokimyasal düzelme, 3–16 hafta kadar süre alır. Histolojik iyileşme ise ortalama 6–18 haftada tamamlanır. İyileşen hastaların serumlarında HBV proteinleri ve HBV-DNA tespit edilemez. Bu hastaların hastalığı bulaştırmaları ve komplikasyon geliştirmeleri söz konusu değildir (Topçu ve ark., 2002).

c) Fulminan Hepatit: Akut viral hepatitlerin % 1'inde görülen, hepatic yetmezlik ve ensefalopatinin eşlik ettiği ağır seyirli mortal bir tablodur. Başlıca semptom ve bulgular; fetor hepaticus, flaping tremor, konfüzyon (bilinç bulanıklığı), uykuya meyil, kusma, rijidite, ateş, koma ve karaciğer boyutunda küçülmedir. Karaciğer matitesi küçülür ve Protrombin zamanı uzar, kanama eğilimi başlar. Fulminant hepatitte yaşam sansı % 20 dir. Transplantasyon yapılanlarda % 80 e kadar çıkabilir, bu nedenle fulminant hepatit gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu düşünölmelidir (Rogez ve Denis, 2004).

d) Kolestatik form: Bu hastalarda kaşıntı ve sarılık tablosu ön plandadır. Biluribinemi 20 mg/dl'yi aşabilir. Burada kolestaz enzimleri, özellikle alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamilttransferaz (GGT) artar. Aminotransferazlar ise hafif yüksektir, tanı

koydurucu düzeylerde değildirler. AST, ALT belirgin yükselmemiştir. Karaciğer biyopsisinde belirgin kolestaz bulguları vardır. Yanlışlıkla ekstrahepatik kolestaz tanısı konulup, ameliyat edilebilir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Prognozu çok iyidir, iyileşme tamdır (Sherlock, 1985).

1.6.2 Kronik HBV kliniği

Akut enfeksiyonu izleyerek olguların bir kısmında HBV'nin karaciğerden temizlenmesi başarılmaz. Bu kişilerde kanda HBsAg pozitifliğinin 6 ayı aşması durumunda kronik enfeksiyondan kuşulanılmalıdır. Böyle olgularda Anti-HBs antikoru saptanamaz. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistemin durumu arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme % 80–90 oranında görülmektedir. Altı yaşın altında infekte olanlarda kronikleşme oranı % 30, daha büyüklerde ise % 5–10 civarındadır. Kronik enfeksiyon gelişme oranlarındaki bu farklılık büyük ihtimalle, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir (Taşyaran, 2007). Yenidoğan döneminde infekte olan bebeklerin ancak % 10 kadarı enfeksiyonu intrauterin olarak almıştır; geri kalanı perinatal olarak infekte olmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri birbirini izleyen immün tolerans dönemi, immün yanıt dönemi ve Latent dönem evrelerinden oluşur.

1) immün tolerans dönemi: İnkübasyon dönemi ile virüse immün yanıtın oluşturulduğu immün yanıt evrelerinin arasındaki zaman dilimini kapsar. Yenidoğanlarda immün yanıtın zayıflığı nedeniyle bu süreç on yılları kapsayabilir. Yetişkinlerde bu evre olmayabilir ve doğrudan immün yanıt dönemine girebilir. Bu dönemde hastalar genellikle semptomsuzdur. Virüsle enfekte hepatositlere karşı yetersiz immün yanıt oluştuğu için virüs olabildiğine çoğalmakta, fakat karaciğer hücreleri tahrip olmadığı için ALT düzeyleri normal bulunmaktadır. Bu dönem birkaç hafta gibi kısa bir süre olabileceği gibi uzun yıllar boyunca da devam edebilir. Anti-HBe pozitif annenin gebeliği sırasında plasenta yoluyla bu anti-HBe antikoru fetüse geçişi nedeniyle HBV'ye karşı immün tolerans geliştiği ve doğumdan sonra da fetüste bu

immüntolerans devam ettiği için kronik taşıyıcı oldukları desteklenmektedir. Bu dönemde enfeksiyona karşı immün cevap olmadığı için muhtemelen HBeAg serokonversiyon ihtimali de çok azdır (Akarca, 2003).

2) immün yanıt dönemi: Virüsün konakçıda varlığı sürerken tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile immün sistem viral antijenlere cevap vermeye başlar. Bunun sonunda enfekte hepatosit kitlesi azaldığı ve hücre içi virüsü baskılayan sitokinler salgılandığı için HBV-DNA düzeyi düşer. Hücre harabiyetinden dolayı ALT düzeyi yükselir. HBeAg serokonversiyon oranı çok yükselir. Çoğunlukla immün yanıt döneminde de hastalar asemptomatiktir. Ancak alevlenme dönemlerinde hastaların akut hepatite benzeyen sarılık, halsizlik görülebilir. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve değişik derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBV-DNA ve HBsAg titresi bir önceki döneme göre daha düşüktür. HBcAg hepatosit nükleuslarının yanı sıra sitoplazmada da bulunur. Bu dönem uzun yıllar devam edebilir. Bazı hastalar latent döneme geçmeden bu evre içerisinde kaybedilirler. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir.

3) Latent dönem: immün yanıt fazının sonlanması ile enfeksiyon nonreplikatif dönemde denilen latent faza girer. HBsAg pozitifliği devam etmektedir. HBV DNA negatif bulunur. HBeAg/anti-Hbe serokonversiyonu tamamlanmıştır. Hepatositlerde Hepatit B Cor Antijeni(HbcAg) bulunmaz, buna karşılık HBsAg'nin sitoplazmada varlığı gösterilebilir. Transaminazlar daha düşük veya normaldir. Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür, ancak önceki dönemin süre ve şiddeti ile ilişkili olarak belirgin fibrozise rastlanabilir (Raimondo ve ark., 2003). Kronik hepatitli olgularda siroz, portal hipertansiyon hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlar görülebilir. Şiddetli hepatiti olan olguların % 50'sinde dört yıl içinde, orta şiddette kronik aktif hepatiti olan olguların % 30'unda altı yıl içinde siroz gelişebilir. Hepatosellüler kanser olgularının % 75'inde etiyojide HBV rol oynamaktadır (Leblebicioğlu, 2004).

4) HBV taşıyıcılığı: HBV epidemiyolojisinde "Taşıyıcılık" kavramı oldukça önemlidir. Taşıyıcılık HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre dolaşımında bulunması halidir. Taşıyıcılık yaşam boyu sürebilir. Taşıyıcılık gelişiminde erkek cinse sahip olma, enfeksiyonu edinme yaşının küçüklüğü ve doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozukluğunun

bulunması önemli risk faktörleridir. Bugün dünyada 400–500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (Tabak, 1998).

5) Siroz: Kronik hepatitten siroza giden süreci önceden belirlemek son derece Güçtür. Siroz geliştiğinde klinik belirtiler belirginleşir ve hastalarda devamlı yorgunluk, iş yapamama, zayıflama, bulantı, iştahsızlık, karında şişlik, ödem, kaşıntı, koyu renkli idrar, sarılık belirtileri gözlenir (Sonsuz, 1999).

6) Hepatosellüler karsinoma: HBV enfeksiyonunun en önemli komplikasyonlarından biri HCC gelişmesidir. Her yıl 500.000 kişi hepatosellüler karsinom (HCC) nedeniyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu, HCC gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile kronik infekte kişilerde yaşam boyunca HCC gelişme riski % 10-25'tir ve enfeksiyonun başlamasından 30–50 yıl sonra gelişmektedir. Hastada siroz gelişmişse risk dahada artmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı bölgeden bölgeye değişir. Artık çok açık bir şekilde biliniyor ki hangi bölgede hepatotropik virüsler yaygın olarak enfeksiyon yapıyorsa, o bölgede HCC daha sıktır. Tüm dünyada gösterilmiştir ki HBV taşıyıcıları, HCC sıklığı ile uyum göstermektedir. Kronik taşıyıcılar normal nüfusa göre HCC gelişimi yönünden daha büyük bir risk altındadırlar (Zuckerman ve ark., 2005).

1.7 HBV Tanısı

Akut viral hepatit tanısı anamnez, klinik, biyokimyasal ve serolojik bulguların değerlendirilmesi ile konulur (Özeren, 1999).

Akut hepatit B'de ilk biyokimyasal bulgu aminotransferazların yükselmesi olup sıklıkla da en son düzelen bulgudur. Transaminazların yükselmesi enfeksiyonun geç inkubasyon döneminde başlar ve genellikle sarılık döneminde pik yapar. Aminotransferaz yükselmeleri akut viral hepatitle en iyi uyum gösteren parametreler arasında yer alır (Öztürk, 1998). ALT primer olarak karaciğer sitoplazmasında yerleşmiştir. AST ise kas, akciğer gibi dokularda da bulunur. Hepotositlerde % 80'i mitokondrilerde, % 20'si sitoplazmada yerleşmiştir. Karaciğer hasarında sitoplazmik enzimler plazmaya sızar. Bu nedenle hafif ve orta hepatit formlarında ALT değerleri AST'ye nazaran daha yüksek bulunur (AST/ALT<0.7). Buna karşın ağır karaciğer harabiyetlerinde mitokondrilerinde hasara uğraması ile AST değerlerinde de aşırı yükselmeler olur ve oran 0.7 üzerine çıkar (Akarca, 1997).

Alkalen fosfataz 3 kata kadar yükselebilir. Hipoalbuminemi ve protrombin zamanında uzama, bilirubinemi, bilirubinüri, ürobilinojenüri, lökopeni akut viral hepatit tanısında önemlidir. Sarılık serum bilirubini 2.5–3 mg/dl'yi aşınca sklerada belirir. Bazen 20 mg/dl'yi aşan değerlere rastlanabilir. Bir iki hafta içinde bilirubin değerleri en üst düzeye ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalır ve genellikle 6 haftada normale iner. Akut B hepatitinde hematolojik bazı değişikliklerde görülebilir. Lökosit sayısı düşük veya normal olabilir, nadiren lökositöz görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle normaldir (Felek, 1997).

HBV antijen ve antikorlarını saptamak üzere farklı duyarlılık ve özgüllükte serolojik testler geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ve özgüllüğü en yüksek olanlar RIA ve EIA'dır (Bilgehan, 2002). HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından 3–5 hafta sonra belirtiler ortaya çıkar. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve 4–6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner. Akut enfeksiyondan sonra 6 ay pozitif kalması kronik enfeksiyon gelişebileceğini gösterir. Anti-HBs genellikle HBV alındıktan 4–12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan temizlenmesini takiben pozitifleşir. Anti-HBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyunca saptanabilir düzeyde kalır. HBV aşılmasından sonrada Anti-HBs antikorları gelişir. Bu durumda Anti-HBc antikorları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için Anti-HBs titrelerinin izlenmesi gerekir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle Anti-HBs antikorları saptanmaz (Özsan M, 2007). HBc virionu HBsAg'ni uzaklaştıran özel teknikler olmadıkça gösterilemez. Özellikle kronik enfeksiyonlarda karaciğerde gösterilebilir. İyileşme ile sonlanan akut olgularda HBsAg'nin kaybolup, henüz Anti-HBs'nin belirmediği 'pencere dönemi'nde enfeksiyonun tek göstergesi Anti-HBc IgM antikorlarıdır. Anti-HBc IgM; HBsAg'den 3–5 hafta sonra pozitifleşir. HBsAg pozitif kaldığı sürece Anti-HBc IgM titresi artar ve HBsAg negatifleştikten sonra Anti-HBc IgM düşmeye başlar. Akut enfeksiyondan 6 ay sonra Anti-HBc IgG pozitifleşir. Anti-HBc IgM pozitifliği 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu, Anti-HBc IgG pozitifliği geçirilmiş enfeksiyonu veya kronik enfeksiyonu gösterir. Akut olgularda HBeAg, HBsAg'ni izleyerek pozitifleşir. Genellikle akut hastalık sırasında HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virüsün fazla miktarda olduğunu, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif hastaların bulaştırıcılığı fazladır. HBeAg, HBsAg negatifken saptanamaz. Kronikleşen HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitifliği 8–10 haftadan uzun süre saptanır ve HBsAg ile yıllarca sürer. Pozitif olması kronik

enfeksiyonda ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırır. Enfeksiyon eskidikçe hastaların % 50'sinde aktif viral replikasyon azalır ve HBeAg kaybolup, Anti-HBe antikorları saptanabilir. HBeAg'ne karşı antikorlar erken nekahat döneminde HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1–2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönem HBeAg ile birlikte bulunabilir. Saptanması viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye yönlendiğinin habercisi olarak kabul edilir. Anti-HBc ve Anti-HBs ile beraber saptanması yakında geçirilmiş Akut HBV enfeksiyonunu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda saptanması ise infektivitenin ve viral replikasyonun azaldığını gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ile HBeAg'nin kaybolması, Anti-HBe antikorlarının oluşması hedeflenmektedir, bu nedenle Anti-HBe tedavi izleminde önemlidir (Özeren, 1999).

Günümüzde HBV ile olan laboratuvar çalışmalarında moleküler biyolojik teknikler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Seronegatif kişilerden bulaşan hepatit B enfeksiyonlarında tek göstergenin DNA olduğunun kanıtlanması, ayrıca HBsAg (-) olup, transaminazları yüksek bulunan donörlerin %9'unda HBV-DNA saptanması DNA incelemelerinin önemini artırmıştır. HBV-DNA dot-blot hibridizasyon, southern-blot hibridizasyon, PCR tekniği ile saptanabilir. Önceleri dot blot hibridizasyon yöntemiyle ölçülürken, son 1–2 yıldır daha hassas olan PCR (Polimeraz Chain Reaction) ile araştırılmaktadır (Bilgiç ve Özacar, 2002). PCR tekniği ortamda eser miktarda bulunan DNA/RNA'yı, hibridizasyon ile saptanabilir düzeye çıkarmak şeklinde tanımlanır. Geliştirilen PCR tekniği ile düşük titrede viremi olan hastalarda virüs genomunun kodlanması, dizi analizleri ve HBV DNA'nın gösterilmesi mümkün kılınmıştır. Bu uygulama; dot-blot yönteminden en az onbin kez daha duyarlıdır (Feistone ve ark., 1989).

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Materyal

Bu araştırmanın materyalini Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Tatvan Devlet Hastanesi'ne başvuran kişilerden alınan kan serumları oluşturmaktadır. Ölçümlerin yapıldığı cihazlar ise ELISA ROCHE COBAS E411 ve BECKMAN SYNCRON LX20 marka otoanalizör cihazlarıdır.

2.2 Yöntem

Çalışmamızda Bitlis İli Tatvan ilçesi genel toplumunda Hepatit B virüs markırları ve bunlara paralel değişiklik gösteren bazı enzim düzeylerini araştırmak amacıyla Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Tatvan Devlet Hastanesi'ne başvuran 37 kadın ve 63 erkek olmak üzere 100 kişiden alınan kan örneklerine ait laboratuvar bulguları incelendi. Bu amaçla alınan kan örneklerinin serumları HBsAg (Hepatit B Surface antijeni), Anti-HBs (Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor) serolojik göstergeleri ile AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz) enzim düzeyleri yönüyle araştırıldı. Ayrıca HBV serolojik göstergelerinin AST ve ALT enzimlerine göre değişimini belirlemek amacıyla Hepatit B enfeksiyon göstergesi kabul edilen yüzey antijeni taşımayan, HBsAg(-) on kişilik sağlıklı bir kontrol grubu ile bu antijeni taşıyan, HBsAg(+) 10 kişilik hasta deney grubu oluşturularak bunlara ait AST ALT enzim ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Elde edilen bulgular yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel olarak değerlendirilip çizelgeler şeklinde gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Ortalama değerler "aritmetik ortalama \pm standart sapma" olarak hesaplandı. Gruplar arası değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Elde edilen sonuçlar ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldı.

Yetkili sağlık personeli tarafından steril enjektörle, kan alma tekniğine uygun olarak ön kol periferik venlerinden alınan kan örnekleri boş, steril tüplere alınıp yüksek devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra alınan örnekler Elisa ve Biyokimya cihazlarına yerleştirilerek belirtilen ölçümler yapıldı. Bu çalışmada HBsAg, anti-HBs serolojik göstergeleri Enzim Immunu Assay (EIA) yöntemi ile ELISA ROCHE COBAS E411 adlı ELISA cihazıyla, AST ALT enzimleri ise BECKMAN SYNCRON LX20 marka otoanalizör cihazıyla çalışıldı. Serolojik tanı yöntemleri arasında en yaygın kullanılan ve bu çalışmada da kullanılan, EIA(EnzymImmunoAssay) yöntemi immunoreaktif(antijen veya antikor) tayini için işaretleyci olarak bir enzimin kullandığı, duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olan bir yöntemdir. Patenti bir firmaya ait olan ELISA ismi daha çok yaygın olduğundan EIA yöntemi ELISA diye bilinir.

3. BULGULAR

37 kadın ve 63 erkek olmak üzere 100 kişiden alınan kan serumlarına ait HBsAg, Anti-HBsAg serolojik göstergeleri ile AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz) enzim değerleri aşağıdaki oranlarda bulundu.

Çizelge 3.1 HBV serolojik göstergelerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	HBsAg(+) Sayısı	Anti-HBs(+) Sayısı
Erkek	63	9 (%14.28)	43 (%68.25)
Kadın	37	5 (%13.51)	31 (%83.78)
Toplam	100	14 (%14.00)	74 (%74.00)

p > 0.05

Çizelge 3.2 HBV serolojik göstergelerinin yaş gruplarına göre dağılımı

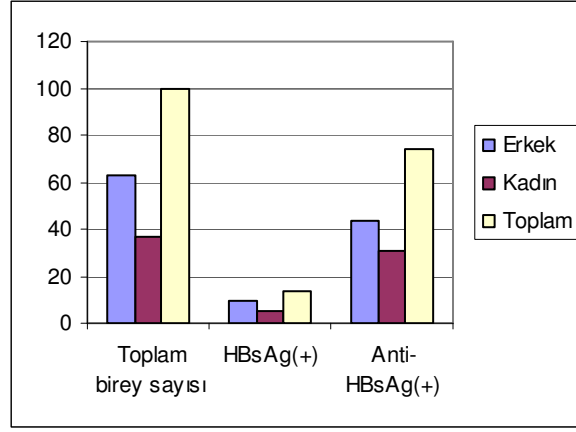
Yaş	Sayı	HBsAg(+) Sayısı	Anti-HBs(+) Sayısı
0-20	42	2 (%4.76)	36 (%85.71)
21-40	31	8 (%25.80)	16 (%51.61)
41-80	27	4 (%14.81)	22 (%81.48)
Toplam	100	14 (%14.00)	74 (%74.00)

p < 0.05

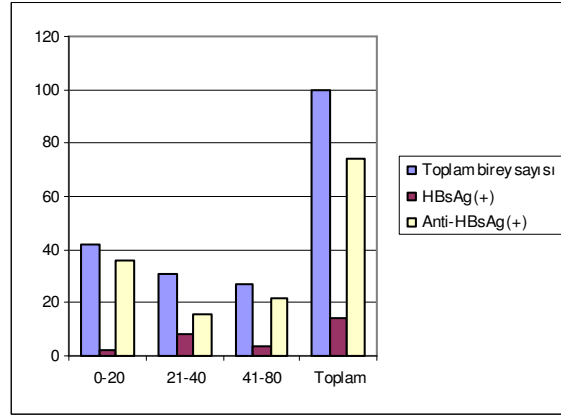
Çizelge 3.3 HBV serolojik göstergelerinin enzimlere göre dağılımı

Parametreler	Kontrol(sağlıklı) grubu n=10 HBsAg(-)	Deney(hasta) grubu n=10 HBsAg(+)
AST (IU/L)	25.4 ± 1.21	27.6 ± 4.75
ALT (IU/L)	47.2 ± 2.32	49.7 ± 4.13

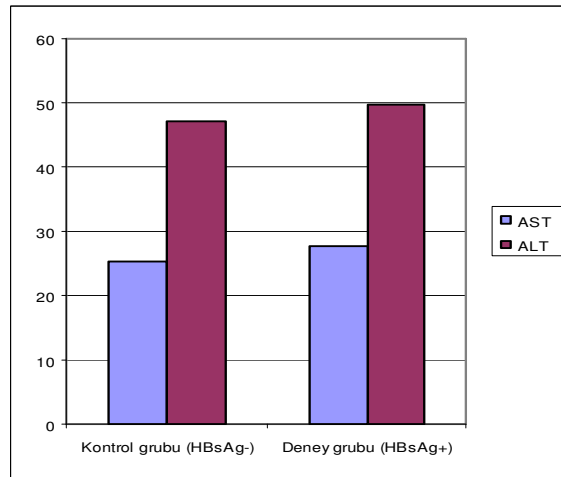
p < 0.05



Şekil 3.1 HBV serolojik göstergelerinin cinsiyete göre dağılımı.



Şekil 3.2 HBV serolojik göstergelerinin yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 3.3 HBV serolojik göstergelerinin enzimlere göre dağılımı.

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu toplum sağlığını olduğu kadar, ülke ekonomisini de yakından ilgilendirmektedir. Hepatoselüler kanserde kemoterapötik ajanların, kronik hepatitte interferon ve diğer antiviral tedavilerin yaratacağı ekonomik kayıp hesaplanacak olursa, HBV enfeksiyonundan korunmanın önemi çok çarpıcı şekilde ortaya çıkar. Kaldı ki tedavi yöntemleri çoğu zaman, hastalığı tedavi etmeye yetmez (Acar, F., 2002). Giderek yaygınlaşan HBV enfeksiyonu kronik virüs hastalıklarının en önemlilerinden biridir. Kronik taşıyıcılığın primer hepatoselüler kanser ve siroza zemin hazırlaması, halk sağlığı ve koruyucu hekimlik yönünden olan önemini artırmaktadır. Bu nedenle hastalığın toplumdaki oranına yönelik çalışmalar çok önemlidir.

HBV enfeksiyonunun dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1–20 arasındadır (Kaygusuz ve ark., 2003). Ülkemizde HBsAg pozitifliği bölgeden bölgeye değişmek üzere %1–14.3 arasında bulunmuştur ve ortalama değerlere göre ülkemiz orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (Bilgiç ve ark., 2002).

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiği zaman farklı yörelerde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Bu durum yöresel farklılıklara bağlı olabileceği gibi incelenen grupların homojen dağılım göstermemesine, incelenen örnek sayısının azlığına ve kullanılan kitlelere de bağlı olabilir (Pahsa ve ark., 1999). Türkiye’de toplam seropozitiflik çeşitli yayınlarda % 25–60 oranında bildirilmiş ve bu oran Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerine gidildikçe artmıştır. Bu sonuçlara göre yurdumuzda her üç kişiden biri HBV ile infekte olmakta ve ülke nüfusunun genel olarak % 5-10’u HBsAg taşımaktadır (Balık, 1997).

Ülkemizde 1972’den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (Taşyaran, MA., 2001). Ülkemizde başlangıçta araştırmalar risk grupları üzerinde yoğunlaşmış iken, daha sonra toplumun tamamını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Poyraz ve ark. (1995), Sivas yöresinde genel toplumda HBsAg pozitifliğini % 7.5 anti-HBs pozitifliğini % 27.5 olduğunu bildirmiştir. Durmuş ve ark. (1996), Trabzon’da HBsAg pozitifliğini % 8, anti-HBs pozitifliğini % 31.5 olduğunu bildirmiştir. İstanbul’da Kuru ve ark. (1995), HBV seroprevalansını % 39.6, HBsAg taşıyıcılığını % 62 olduğunu

bildirmiştir. Asan (2007), Denizli ilinde 560 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HBsAg oranını % 4.82, anti-HBs seroprevalansını ise % 31.25 olduğunu bildirmiştir. Nalbantoğlu (2008), Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran 302 çocukta; % 1.0 oranında HBsAg pozitifliği, % 83.1 oranında anti-HBs pozitifliğini saptamıştır. Avcı (2007), Aksaray ilinde Hepatit B serolojik göstergelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada HBsAg pozitifliğini %4.4, anti-HBs pozitifliğini % 30.8 olduğunu bildirmiştir. Altay (2007), Isparta ilinde 8589 kişi üzerinde yaptığı çalışmada % 2.8 oranında HBsAg pozitifliğini bildirmiştir. Yenici (2006), Zonguldak Kızılay Kan Merkezi'ne gönüllü başvuran 18–65 yaş arası toplam 6261 hastaya yönelik yaptığı kayıt araştırmasında HBsAg seroprevalansı % 2.0 olarak saptanmıştır. Saveci (2006), Kasım 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığı çalışmada % 1.5 HBsAg, % 17.8 anti-HBs pozitifliğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla HBsAg % 14.00 anti-HBsAg %74.00 olarak bulundu.

Bu çalışmada Tatvan ilçesinde hepatit B virüsü markır oranları ve buna bağlı değişim gösteren AST-ALT enzimleri hakkında fikir edinmek için Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında Tatvan Devlet Hastanesi'ne herhangi bir nedenle başvuran 37(%37)'si kadın, 63(%63)'ü erkek toplam 100 kişiye ait laboratuvar bulguları incelendi. 63 erkeğin 9(%14.28)'unda HBsAg pozitif, 43(%68.25)'ünde anti-HBs pozitif bulunurken 11 tanesinde ise herhangi bir göstergeye rastlanmadı. 37 kadının 5(%13.51)'inde HBsAg pozitif, 31(%83.78)'inde anti-HBs pozitif bulunurken 1 tanesindedede herhangi bir bulguya rastlanmadı. Genel toplumda ise HBsAg seropozitiflik oranı % 14.00, Anti-HBs seropozitiflik oranı % 74.00 olarak tespit edildi. Ayrıca 10 kişilik HBsAg(+) deney grubunda AST enzim ortalaması 27.6 ± 4.75 IU/L, ALT enzim ortalaması ise 49.7 ± 7.13 IU/L olarak bulundu. 10 kişilik kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 25.4 ± 1.21 IU/L, 47.2 ± 2.32 IU/L olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

İstatistiksel olarak HBV'nin yaş grupları açısından dağılımı incelendiğinde 0–20 yaş grubunda HBsAg ve anti-HBs pozitifliği anlamlı bulunmuş ($p > 0.05$) ve fark yaratan grup olmuştur. 20 yaş ve altında düşük HBsAg(+) ve yüksek anti-HBs(+) oranlarının görülmesi 1998 yılında başlamış olan ulusal aşılama programının başarısından kaynaklanıyor olabilir. Cinsiyet bakımından HBV dağılımı incelendiğinde erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serolojik bulguların AST ve ALT enzim düzeylerine göre dağılımı incelendiğinde ise bu bulguları taşıyanlarda taşımayanlara göre anlamlı şekilde yüksek enzim oranları bulunmuştur ($p<0.05$). Bu durum doğal olarak enfeksiyon sonucu karaciğer hasarının göstergesidir.

Sonuç olarak Tatvan'da HBV markır oranları ülke oranlarının azda olsa üzerinde bulunmuştur. Bölgede önceki yıllarda yapılmış olan başka bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Çalışmamızdaki bireylerin aşılama durumları bilinmediğinden HBsAg pozitiflik oranlarının aşı sonucu sağlanıp sağlanmadığı hakkında herhangi bir yorum yapılamadı. Ayrıca HBV olgularında anlamlı olarak AST, ALT karaciğer enzimleri yüksek bulundu.

Hepatit B taşıyıcı birey oranlarının tespiti ve bunlara yönelik koruyucu sağlık hizmetlerinin uygulanması, taşıyıcı bireylerin bilinçlendirilmesi, virüsün toplumdaki yayılışını azaltacağı için önem arz etmektedir. Türkiye'deki gerçek prevalansı belirlemek ve ilerideki çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için iyi planlanmış, çok merkezli ve büyük çaplı araştırmalar yapılmalıdır. Hepatitler ve diğer kan yolu ile bulaşan hastalıklar konusunda tüm toplumun bilgi düzeyini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Acar, F., 2002. *Erzurum ve çevresinde Hepatit B seroprevalansının araştırılması* (uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Erzurum.
- Akan, E., 1994. *Viral Hepatitler. Genel ve Özel Viroloji*. 3. Baskı. Saray Kitabevleri, İzmir 542–549.
- Akarca, U.S., 1997. *B Hepatiti-Klinik*. Aktüel Tıp, 2(3):134–138.
- Akarca, U.S., 2003. *Hepatit B virusu infeksiyonu doğal seyri*. Çakaloğlu Y,Ökten A (Eds). Hepatit B ulusal uzlaşısı toplantı metinleri. 65–77.
- Altay, T., 2007. *Isparta Dağ Komando Okulu ve Eğitim Merkezi Komutanlığı'na 2006 yılında askerliğe alınmak üzere katılan yedek subay adayı ve acemi erbaş erlerde Hepatit B seroprevalansı* (yüksek lisans tezi). S D Ü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Asan, A., 2007. *Denizli ilinin HBV seroprevalansının değerlendirilmesi* (uzmanlık tezi). P Ü, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli.
- Avcı, S., 2007. *Aksaray ili genel toplumunda Hepatit virüsleri serolojik göstergelerinin araştırılması* (yüksek lisans tezi). C Ü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas.
- Avunduk, H., 2006. *Hepatit B serolojik belirleyicileri ile HBV-DNA görülme oranlarının değerlendirilmesi* (uzmanlık tezi). C Ü, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Sivas.
- Badur, S., 1994. *Hepatit B virüsü, moleküler viroloji ve serolojik tanı*. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94.Viral hepatit savaşım derneği yayını. Tayt Ofset, İstanbul: 65–90.
- Bahn, A., Hilberd, K., Martine, U., Westedt, J., Von Weiz Sacker, F., Wirth, S., 1995. *Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants*, J. Med Virol, 47: 336–41.

- Balık, İ., 1994. *Dünyada ve Türkiye’de Hepatit B epidemiyolojisi*. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94. Viral hepatitle savaşım derneği İstanbul, 91–101.
- Balık, İ., 1997. *Hepatit B: Önemi, boyutları, güncel durum*. TEB haberler. 30–33.
- Battal, İ., 2000. *Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı* (uzmanlık tezi). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD, Ankara.
- Berkow, R., Ed., Çev. Pekus, RM., 1987. *Hepatit*. The Merck Manual. Merck Yayıncılık, İstanbul, 635–641.
- Bilgehan, H., 2002. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 3. Baskı, 274-283.
- Bilgiç, A., Özacar, T., Ustaçelebi, Ş., 1999. *Hepatit B ve D virüsleri Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi Ankara, 871–880.
- Bilgiç, A., Özacar, T., 2002. *Hepatit B virüsü. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). Nobel tıp kitapevi, 1350–1369.
- Ceylan, N., 1995. *HBsAG negatif kan donörlerinde anti-HBc, anti-HDV ve anti-HCV seroprevalansı* (uzmanlık tezi). SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
- Chin, J., 2000. *An official report of the American Public Health Associatio. Control of Communicable Diseases Manuel*. 17th Edition.
- Davis, G., Weber, D.J., Lemon, SM., 1989. *Horizontal transmission of hepatitis B virüs*. The Lancet, 22: 889–893.
- Değertekin, H., 1997. *Viral Hepatitlerin Dünyada ve Ülkemizdeki Epidemiyolojisi*. Aktüel Tıp, 2(3):119–122.
- Denis, F., Ranger, Rogez., S., Alain, S., Mounier, M., Debrock, C., Wagner, A., Delpeyroux, C., Tabaste, JL., Aubard, Y., Preux, PM., 2004. *Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years*. Eur J. Epidemiol 19(10):973–8.
- Durmuş, G., Erem, C., Sönmez, M., Mocan, Z., 1996. Telatar M. *Trabzon bölgesinde hepatit B virüs infeksiyonu seroepidemiyolojisi*. Yeni Tıp Dergisi. 13: 228–231.

- Divrikli, D.K., 2006. *İstanbul ilinde çocukluk çağında Hepatit B seroprevalansı ve kronik Hepatit insidansı* (uzmanlık tezi). İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Dündar, H., İnal, SA., 2005. *Geçmişten günümüze viral hepatitler*. Ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 9–20.
- Echevarria, JM., Avellon, A., 2006. *Hepatitis B virus genetic diversity*. J Med Virol. 78. 36–42.
- Feistone, SM., Unoura, M., Kobashi, K., Hattori, N., Purcell, RH., 1989. *Detection of serum Hepatitis B DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay*. Proc Natl Acad Sci USA, 86: 312–316.
- Felek, S., 1997. *Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. Felek S Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 195-222.
- Ganem, D., 1996. *Hepadnaviridae and their replication*. Fields Virology. Fields BN, Knipe DM, Hawley PM (Eds). Lippincott. Raven Pres. 2703–2737.
- Guidotti, L.G., Chisari, FV., 2000. *Cytokine-mediated control of viral infections*. Virology, 273:221-227.
- Guidotti, L.G., Rochford, R., Chung, J., 1999. *Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection*. Science, 284:825-829.
- Güraksın, A., Ayyıldız, A., Paç, A., Babacan, M., 1992. *Erzurum bölgesi ilkököl öğrencilerinde hepatit B prevalansı*. İnfeksiyon Dergisi, 6:19–22.
- Jung, M., Pape, G., 2002. *Immunology of hepatitis B infection*. Lancet Infect Dis, 2:43-50.
- Kann, M., Lu, X., Gerlich, WH., 1995. *Recent Studies on Replication of Hepatitis B Virus*. J Hepatol, 22(Suppl 1):9.
- Kaya, O., Akçam, F.Z., 2005. *Yeni hepatit virüsleri*. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 14(8): 179–181.
- Kaygusuz, S., Kılıç, D., Ayaşlıoğlu, E., Özlük, Ö., Cerit, L., Yıldırım, A., 2003. *Kırkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları*. Viral Hepatit Dergisi. 8:160-165.
- Kılıçturgay, K., 1995. *Hepatit B Virüsünde (HBV) Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar*. Viral Hepatit Dergisi, 1:1–7.
- Kılıçturgay, K., 1996. *Hepatit B İnfeksiyonu ve Konak Cevabı*. Flora 1: 52–55.

- Kılıçturgay, K., Mıstık, R., 1994. *Türkiye’de viral hepatitler (genel durum)*. Ed. Kılıçturgay K. Viral Hepatit’94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği,1–14.
- Kıyan, M., 2002. *Hepatit B Virüsü*. Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2002.Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara.
- Krugman, S., 1989. *Hepatitis. Historical aspects*. Am J. Infect. Control 17: 165–167
- Kuntz, E., Kuntz, HD., 2008. *Hepatology, Textbook and Atlas* springer 3rd. edition Wetzlar Germany.
- Kurt, H., Balık, İ., Özkan, MŞ., Tekeli, E., 1989. *Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV taşıyıcısı annelerden yenidoğana geçişi*. 11. Ulusal İnf. Hast. Kongresi. Özet kitabı. İstanbul.
- Kuru, Ü., Senli, S., Türel, L., Kuru, N., Başkent, A., 1995. *Age specific seroprevalans of Hepatitis B virus infection*. Turk J Pediatr; 3: 331–338.
- Lamelin, J.P., Zaulin, F., Trepo, C., 1995. *Lymphotrophism of Hepatitis B and C viruses: An update and a newcomer*.Int J Clin Lab Res, 25:1-4.
- Lau, J.Y.N., Wright, TL., 1993. *Molecular Virology and Pathogenesis of Hepatitis B*. Lancet,342:1335-1340.
- Leblebicioğlu, H., Günaydın, M., Durupınar, B., 1993. *Hastane personelinde hepatit B seroprevalansı*. Mikrobiyoloji Bülteni, 27: 113–118.
- Leblebicioğlu, H., 2004. *Adefovir ve kronik hepatit B’de kullanımı*. Flora. Dergisi. 9(1): 3–11
- Lee, W.M., 1997. *Hepatitis B Virus Infection*. N.Engl. J. Med.,1;337:1733-1745.
- Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C., Wedemeyer, H., 2009. *Hepatology A clinical textbook* Flying Publisher, Duesseldorf Germany.
- Menteş, NK., 1983. *Klinik gastroenteroloji*. Ege Tıp Fakültesi, İzmir. 2: 528–561.
- Mıstık, R., 2000. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu*.
- Mıstık, R., İsmail, B., 2003. *Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi*. Tekeli E, Balık İ (Editörler).Viral hepatit 2003’te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., p.9-55.
- Nalbantoğlu, B., 2008. *9 ay-8 yaş arası çocuklarda Hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumları* (uzmanlık tezi). Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

- Özdemir, D., 2001. *Ülkemizde HBV (hepatit B virüsü) genotip dağılımı* (uzmanlık tezi) Ankara Üniversitesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Özeren, G., 1999. *Okul Çağı Çocuklarında Hepatit B Seroprevalansı*. (uzmanlık tezi) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Isparta.
- Özsan, M., 2007. *HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatit. 124–129.
- Özsoylu, Ş., 1989. *Akut hepatitler*. Yeni Tıp Dergisi, 6 (4): 26–39.
- Öztürk, R., 1998. *Virüs Hepatitlerinin Laboratuvar Tanımı*. Günümüzde Virüs Hepatitleri.2, İstanbul. 53–72.
- Pahsa, A., Özsoy, FM., Altunay, H., Koçak, N., Erken, Y., 1999. *İstanbul’da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı*. Gülhane Tıp Dergisi. 41: 325–330.
- Pahsa, A., 2005. *Yeni hepatit virüsleri*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit 2005’te. 1. Baskı. İstanbul. 22–42.
- Poyraz, Ö., Sümer, H., Öztop, Y., Saygı, G., Sümer, Z., 1995. *Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması*. İnfeksiyon dergisi. 9 (1–2): 175–178.
- Raimondo, G., Pollicino, T., Squadrito, G., 2003. *Clinical virology of hepatitis B virus infection*. J Hepatology. 39: 26–30.
- Robinson, WS., 1991. *Hepadnaviridae and Their Replication*. Fields, B.N, Knipe, D.M (eds): Fundamental Virology. 2nd ed. Lippincott, Raven Press Ltd, 989–1201.
- Robinson, W.S., 2002. *Hepadnaviridae; hepatitis B virus and Delta virus. Principles and Practice of Infectious diseases*. Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (Eds).1204–1231.
- Rogez, S.R., Denis, F., 2004. *Hepatitis B mother-to-child transmission*. Exp. Rev. Anti-infect. 2: 133–145.
- Saveci, E., 2006. *Gebelerde Hepatit B seroprevalansı* (uzmanlık tezi). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.
- Sherlock, S., 1985. *Serum enzyme tests. Diseases of liver and biliary Systems*. Sherlock S, James Dooley (Eds). 21–26.

- Sonsuz, A., 1999. *Hepatit B: Klinik ve Doğal Seyri. Klinik Gelişim*. Kasım-Aralık 12(11-12):966-969.
- Şenol, E., 1998. *Hepatit B*. Galenos, 1(12):12-17.
- Topçu, AW., Söyletir, G., Doğanay, M., 2002. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 820-853.
- Tabak, F., *Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi*. 1998. Yücel A, Tabak F (Editorler) Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Baskı, İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, İstanbul. 21-30.
- Tabak, F., 1998. *Virüs Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Günümüzde Virüs Hepatitleri*. 2, İstanbul. 3-14.
- Taşyaran, M.A., 2001. *HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi*. Kılıçturgay K, Badur S (Eds). Viral hepatit 2001. 121-127.
- Taşyaran, M.A., 2007. *Viral hepatit B'nin kliniği*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral hepatit 2007.
- Tekelli, A., Tabak, F.,(eds) 2005. *Hepatit B Virüsünde Mutasyon ve Önemi*, Viral Hepatit 160-168.
- Thiollais, P., Buendia, MA., 1991. *Hepatitis B virus*. Scientific Am April; 48-54.
- Thiollais, P., Pourcel, C., Dejean, A., 1985. *The hepatitis B virus*. Nature. 317:489-495.
- Thomas, H., Lemon, S., Zuckerman, A., 2005. *Viral hepatitis* 3rd ed.
- Thomas, H.C., Carman, WF., 1994. *Envelope and Precore/core Variants of Hepatitis B Virus*. Gastroenterol Clin. N. Amer, 23.499-514.
- Wands, J.R., 2001. *Prevention of Hepatocellular Carcinoma*. NEJM, (351):1567-1570.
- Wroblewski, F., Ladue, JS., 1955. *Serum glutamik oxaloacetic transaminase activity as an index of liver cell injury*. Ann Intern Med, 43: 345.
- Yenen, OŞ., 1996. *Viral Hepatitler*. Topçu, A.W., Söyletir G., Doğanay M.(Eds) Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Kitabevleri Ltd.Şti, İstanbul. 641-700.
- Yenen, OŞ., 2002. *Hepatitler*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi. 1. baskı, İstanbul. 820-853.

- Yenici, E., 2006. *2001-2004 yılları arasında Zonguldak Kızılay Kan Merkezine başvuran gönüllü kan donörlerinde Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı* (yüksek lisans tezi). Zonguldak Karaelmas Ü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk sağlığı Ana Bilim Dalı, Zonguldak.
- Zuckerman, A.J., 1983. *The history of viral hepatitis from antiquity to the present*. In: Dein Hardt F, Deinhardt J (eds.). *Viral Hepatitis*. New York: Marcel Dekker: 3–32.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bitlis'in Tatvan ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Tatvan'da tamamladım. 1995 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne yerleştim. 1999 yılında Biyoloji bölümünden Biyolog olarak mezun oldum. Halen, özel dersanelerde Biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktayım.