



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ'NE
BAŞVURAN HASTALARIN HEPATİT B VİRÜS
SEROPREVELANSININ VE BAZI
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DENİZ ARMAĞAN DENİZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Hadi YAŞA

AYDIN-2018

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ'NE
BAŞVURAN HASTALARIN HEPATİT B VİRÜS
SEROPREVELANSININ VE BAZI
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. DENİZ ARMAĞAN DENİZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Hadi YAŞA

AYDIN-2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında, deneyimini ve bilgisini benimle paylaşarak yol gösteren ve bu süreçte her zaman destek olan kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M.Hadi YAŞA'ya, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana ve tüm asistan arkadaşlarıma her konuda yardımcı olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr.Yavuz Yeniçerioğlu'na, hekimlik hayatım boyunca her zaman örnek alacağım, üzerimde emekleri olan ve eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma, tez yazım aşamasındaki yardımlarından ötürü Sayın Prof. Dr. İmran KURT ÖMÜRLÜ ve Sayın Prof. Dr. Sevin KIRDAR'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

İhtisasım süresince aynı ortamı, hüznü ve sevinci paylaştığım ve zorlukları birlikte aştığımız, Dr. Mehmet SÜLE ve tüm asistan arkadaşlarıma, ADÜ İç Hastalıkları yan dal asistanlarına sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Beni bugünlere sevgi ve fedakarlıkla getiren anneme, babama ve canım kardeşlerime teşekkür ederim.

Son olarak, en zor zamanlarımda yanımda olan ve varlığı bana güç veren sevgili eşim Aslıhan AKÇA DENİZ'e sevgilerimle...

Dr. Deniz Armağan DENİZ

AYDIN 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HBV Subtipleri.....	3
2.2. Morfolojik Özellikleri.....	5
2.2.1. S, C, P ve X Geni.....	6
2.3. Epidemiyolojisi.....	7
2.4. Bulaşma Yolları.....	8
2.5. Hepatit B Enfeksiyonu İçin Klinik Bulgular	10
2.6. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma Yolları	13
2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	14
2.8. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
ÖZET	34
SUMMARY	36
KAYNAKLAR.....	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I: HBV Genotip/Subgenotiplerinin Coğrafi Dağılımı.....	4
Tablo II: Dünya Üzerinde HBV Genotipleri ve HBsAg Subtiplerinin Dağılımı	5
Tablo III: HBV Genleri ve Proteinleri.....	7
Tablo IV: Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları ve Bazı Özellikleri	12
Tablo V: Hastaların Tanı Gruplarına Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı	18
Tablo VI: HBsAg (+) bireylerin bazı hastalıklarla birlikte görülme sıklığı	18
Tablo VII: Tüm vakalarımızda Hepatit Belirteçlerinin Görülme Sıklığı	19
Tablo VIII: Hastaların Tanı Gruplarına Göre Hepatit Belirteçlerinin Dağılımı.....	20
Tablo IX: Hastaların Siroz Tiplerine Göre Hepatit Markerlarının Dağılımı.....	20
Tablo X: Tanı Türlerine Göre HBV-DNA Değerlerinin Dağılımı.....	21
Tablo XI: Hastaların Tanı Türlerine Göre Sigara ve Alkol Kullanma Durumları	21
Tablo XII: Hastaların Tanı Türlerine Göre Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı	22
Tablo XIII: Hastaların Siroz Subtipine Göre Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: HBV Temel Yapısı.....	2
Şekil 2: HBV Genotip ve Subgenotiplerinin Dünyadaki Dağılımı	4
Şekil 3: Dane Partükülü Şematik Görünümü	6
Şekil 4: HBV Genom Yapısı	7
Şekil 5: Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyri	11
Şekil 6: Kronik Hepatit B'ye Bağlı Gelişebilecek Sonuçlar	12



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
HAI	: Hepatik Aktivite İndeksi
HBcAg	: Hepatit B cor antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBİG	: Hepatit B hiperimmünglobulin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HSK	: Hepatosellüler karsinoma
IFN	: İnterferon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KHB	: Kronik Hepatit B
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
PT	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

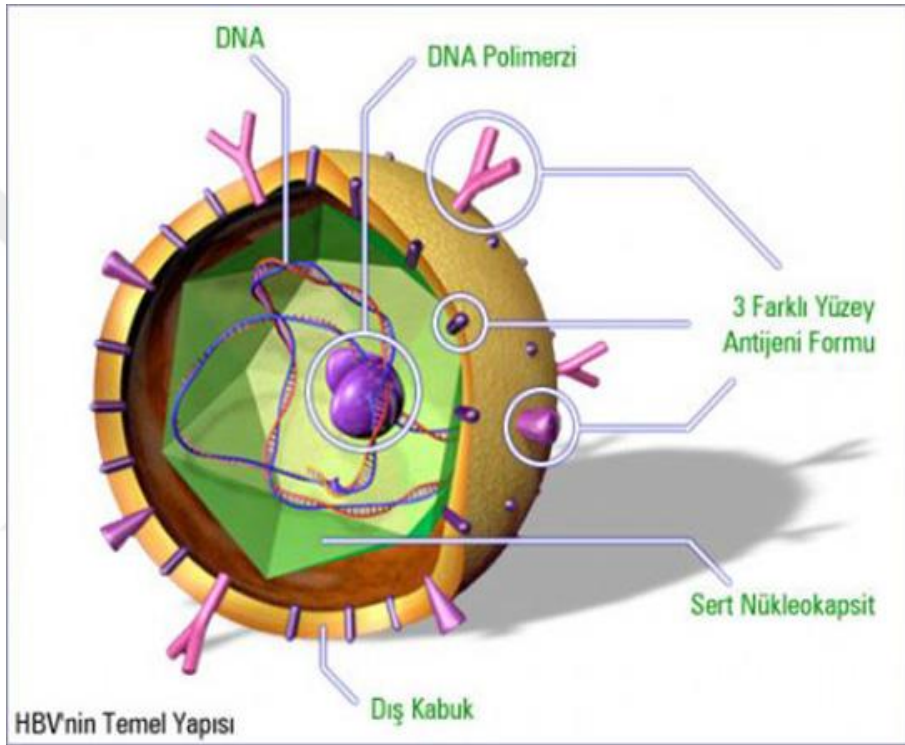
Hepatit B virüsü (HBV); Hepadnaviridae ailesinden, Ribonükleik asit (RNA) aracılığıyla replike olan ve konak genomuna integre olabilen küçük bir Deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (1) (Şekil 1). HBV'ye bağlı enfeksiyon dünya genelinde yaygın bir dağılım göstermektedir. İki milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, yaklaşık 240 000 000 kişide kronik enfeksiyon geliştiği ve yılda yaklaşık 686 000 kişinin HBV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir (2). Türkiye, orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 2011 yılında ülkemiz genelinde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansı %4.57 olarak saptanmış ve ülkemizde kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu olan tahmini hasta sayısı ise 3 300 000 olarak hesaplanmıştır (3).

HBV, sperm ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması ile bulaşabilmektedir. HBV'nin bulaşı; tıbbi, cerrahi ve dental işlemler sırasında az miktarda kan veya sıvının kazara inokülasyonu yolu, kan ile enfekte olmuş tıraş malzemeleri ve benzerlerinin ortak kullanımı, intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı, dövme, piercing ve akupunktur gibi perkütan işlemler yolu ile gelişebilmektedir (4).

Hepatit B enfeksiyonu; akut, fulminan ya da kronik hepatit şeklinde seyredebildiği gibi, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom (HSK)'a dönüşebilen ciddi klinik tablolara da yol açabilmektedir (5). HBV'nin tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc ve HBV-DNA'dır (6). Ayrıca karaciğerden biyopsi alınarak hastanın evresi de tespit edilebilmektedir (7).

HBV'ye karşı yürütülen başarılı aşılama programları ile akut HBV enfeksiyonu görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda yaklaşık 450 000 000 yeni HBV hastası ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık dörtte biri kronikleşmektedir (8). Siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açabilen HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradike edilmesi şansının düşük olması, bu enfeksiyondan korunmayı daha önemli hale getirmektedir (9).

Bu çalışmada son iki yıl içinde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji/Hepatoloji polikliniklerine başvuran ve inaktif HBsAg taşıyıcısı, Kronik Aktif Hepatit B ya da HBV 'ye bağlı Karaciğer Sirozu tanısı almış hastalarda, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA ve Delta Antikor sıklığı ile bazı demografik özelliklerin belirlenmesi, subgrupların alkol kullanımı ve bazı sistemik hastalıklarla (diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hipertrigliseridemi, obezite) ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



Şekil 1: HBV Temel Yapısı

2. GENEL BİLGİLER

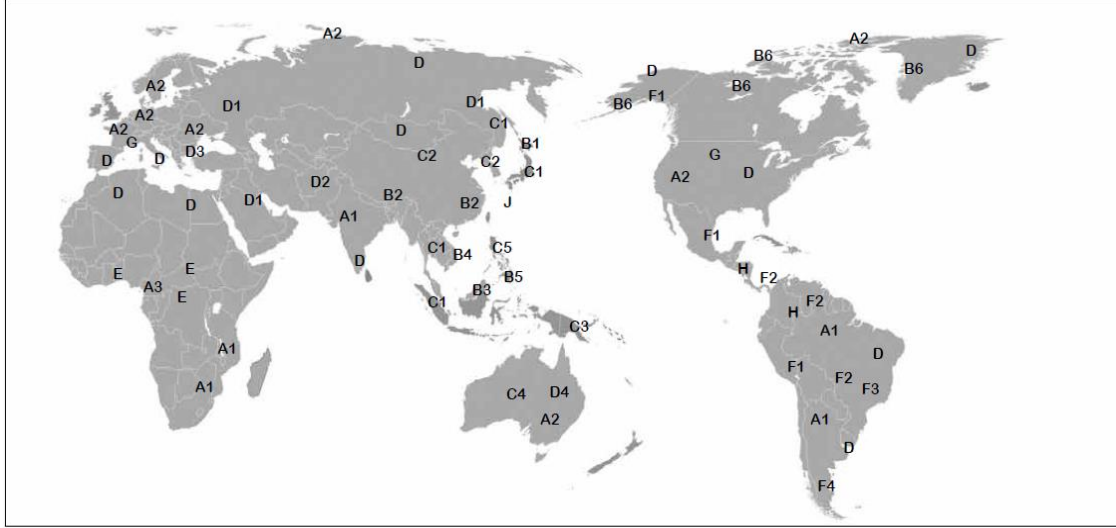
2.1. HBV Subtipleri

HBV'nin, A ile J arasında olmak üzere başlıca on ana genotipi ve 40'a yakın sub genotipi tanımlanmıştır. Farklı coğrafik ve etnik dağılım gösteren genotipler arasında en az %8, subgenotipler için ise en az %4-8 kadar farklılık bulunmaktadır (10-12).

Hepatit B genotip A'nın 3 majör sub genotipi bulunmaktadır. Afrika'da A1 ve A3 subgenotipi, Kafkasyalılarda ise A2 subgenotipi daha sık görülmektedir. Genotip B, B1-B6 olmak üzere subgenotiplere ayrılmaktadır. B1 Japonya'da, B2-B5 Doğu Asya'da, B6 Kuzey Kutbunda yaşayan popülasyonda daha sık görülmektedir. HBV genotip C'nin en az dört subgenotipi mevcut olup Doğu Asya, Güney Pasifik adaları ve Batı Sibirya'da bulunur. HBV genotip D (D1- D7 subgenotip çeşitliliği göstermektedir) tüm dünya genelinde yaygın olmakla birlikte Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Yakın Doğu ve Ortadoğu ülkeleriyle Güney Asya'da daha sık görülmektedir. Ülkemizde %100'e yakın oranda D subtipi mevcuttur. F1-F4 olarak subtiplendirilen genotip F, Orta ve Güney Amerika Bölgesi'nde daha baskındır. Genotip E Sahra-altı Afrika'da, genotip G dünyanın bir çok farklı bölgesinde, genotip F ve H merkez ve Güney Amerika yerlilerinde daha sık görülür. Genotip I, genotip A, C ve G'nin rekombinasyonu olarak ortaya çıkmıştır. Vietnam ve Laos'tan izole edilmiştir. En yeni genotip olan genotip J, Japonya'nın Ryukyu adalarında tanımlanmış ve bu genotipin gibbon/orangutan genotipleri ve insan genotip C'siyle yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kişinin kliniği açısından, hangi HBV genotipinin hastalığa neden olduğu önemlidir. Çünkü HBV subtipinin, karaciğer hastalığının yaygınlığına, progresyonuna ve antiviral tedavi yanıtına etkileri mevcuttur. HBV genotip/subgenotiplerinin coğrafi dağılımları Şekil 2 ve Tablo I'de verilmiştir (11,12).

HBV, HBsAg'nin a, d ve y antijenik bölgelerine göre de subtiplere ayrılır. Bu üç bölgenin farklı şekilde bir araya gelmesi ile adw, ayw, adr, ayrı olmak üzere dört ana subtip oluşur. İki bin iki yılında yeni bir subtip olan adw3 de tanımlanmıştır (10). Serolojik olarak tespit edilen HBV'nin subtipleri, enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önemlidir. Genotip ve bu subtipler arasında ilişki bulunamamıştır. Serolojik subtipler bir

veya daha fazla genotipte olabilir. Ülkemizde ağırlıklı olarak genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (13,14) (Tablo II).



Şekil 2: HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (12)

Tablo I: HBV Genotip/Subgenotiplerinin Coğrafi Dağılımı (12)

Genotip	Dünyada Dağılımı
A1	Sahra Altı Afrika, Hindistan, Brezilya, Arjantin
A2	Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Kutbu, Avustralya
A3	Batı Afrika
B1	Japonya
B2-5	Doğu Asya
B6	Alaska, Kuzey Kanada, Grönland
C1-5	Çin, Kore, Güneydoğu Asya, Japonya, Güney Pasifik Adaları, Avustralya
D1-4	Rusya, Ortadoğu, Akdeniz, Moğolistan, Kuzey Afrika, Avrupa, Hindistan, Kuzey Kutbu, Güney Amerika
E	Batı ve Orta Afrika
F1	Alaska, Orta Amerika, Güney Amerika, Bolivya
F2-3	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
F4	Arjantin
G	Avrupa, Amerika
H	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
I	Vietnam ve Laos
J	Ryukyu Adaları (Japonya)

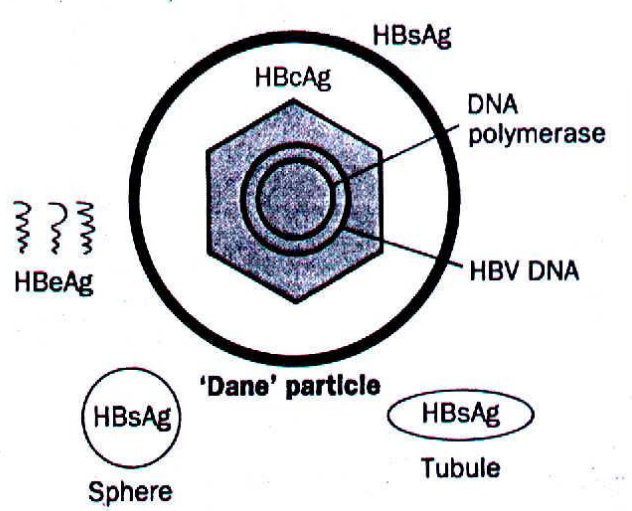
Tablo II: Dünya Üzerinde HBV genotipleri ve HBsAg Subtiplerinin Dağılımı (14)

HBV genotipi	HBsAg subtipi	Coğrafik dağılımı
A	adw2	Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika
	ayw1	Afrika
B	adw2	Uzak Doğu
	ayw1	Uzak Doğu
C	adrq-	Pasifik
	adr/ayr	Uzak Doğu
	adw	Japonya, Endonezya
D	adr	Uzak Doğu, Pasifik
	ayw4	ABD
	ayw2/ayw3	Tüm Dünya
E	ayw4	Afrika
F	adw2	Güney Amerika
	adw4	Polinezya, Alaska, Orta ve Güney
	ayw4	Amerika
		Güney Amerika

2.2. Morfolojik Özellikleri

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus sınıfında yer almaktadır. Çapı 42 nm, sferik yapıda zarflı bir virüs olan HBV, hepatositlerde replike olmaktadır (15). Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda olup DNA virusları içinde bilinen en küçük, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücrelerin yüzeyinden alınmış lipid zarf üzerinde üç formda HBsAg bulunmaktadır (büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri). Virusun kapsidi ise 27 nm çapındadır; HBcAg, HBeAg ve viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (16).

HBV, sadece insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Serumda üç farklı partikül olarak bulunmaktadır. Viral yapının tamamını oluşturan Dane partikülü küresel görünümlü olup 42 nm çapındadır. Dane partikülü, infektif viral bir partiküldür. Her üç partikül de hastaların serumunda yüksek miktarda saptanabilir. Üç partikül de immünojenik özelliktedir (17). Dane partikülünün iç kısmında HBcAg (kor antijeni), genom ve viral DNA polimeraz içeren nükleokapsid bulunur. Bunu ortada HBeAg, en dışta ise HBsAg (yüzey antijeni) çevreler. Kor içindeki genom insan DNA virusları içinde bilinen en küçük genomdur (Şekil 3). HBV'nin dört major geni mevcuttur (18) (Tablo III) (Şekil 4).



Şekil 3: Dane Partükülü Şematik Görünümü

2.2.1. S,C,P ve X geni

S Geni

Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir ve viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur (19).

C geni

Kor veya nükleokapsid genidir. Sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilen kor partikülü içinde toplanan HBcAg'yi kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg çözülebilir formdadır. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir (20).

P Geni

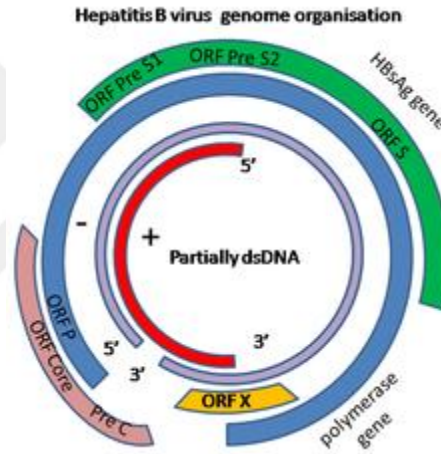
En uzun gen bölgesi olup virusun DNA polimerazını kodlar. Viral genomunun büyük bir kısmını kaplamaktadır. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz (RT) aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar (21).

X Geni

HBV'nin en küçük gen bölgesidir. HBxAg'yi kodlar. Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir (22).

Tablo III: HBV Genleri ve Proteinleri

Gen	Protein	Fonksiyon
P	Polimeraz	Revers transkriptaz, DNA polimeraz, enkapsidasyon
C	HBc antijeni HBe antijeni	Nükleokapsid oluşumu Sekretuar yol
S	HBs antijeni PreS1 proteini PreS2 antijeni	Viral zarfın yapısı Zarf Proteini Zarf Proteini
X	HBx antijeni	Hücrel ve viral genlerin transaktivasyonu



Şekil 4: HBV virus genom yapısı

2.3. Epidemiyolojisi

HBV'ye karşı yürütülen başarılı aşılama programları ile HBV enfeksiyonu görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. Ancak HBV, henüz rutin aşılama programı uygulanmayan toplumlarda morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda yaklaşık 450 000 000 yeni HBV hastası ortaya çıkmaktadır ve bunların yaklaşık dörtte biri kronikleşmektedir (8).

HBV'ye bağlı enfeksiyon dünya genelinde yaygın bir dağılım göstermektedir. İki milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, yaklaşık 240 000 000 kişide kronik

enfeksiyon geliştiği ve yılda yaklaşık 686 000 kişinin HBV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir (2).

Ülkeler HBsAg pozitifliğine göre yüksek endemisiteli (>%8), orta endemisiteli (%2-8) ve düşük endemisiteli (<%2) ülkeler olarak gruplandırılmaktadır (12). Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i, Asya ve Afrika'nın birçok ülkesini kapsayan yüksek endemite gösteren bölgelerde yaşamaktadır. Enfekte kişilerin yaklaşık %75'i Asya ve %12'si Afrika'da yaşamaktadır (23).

Türkiye, orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ülkemiz genelinde HBsAg prevalansı 2011 yılında %4.57 olarak saptanmış olup KHB enfeksiyonu olan tahmini hasta sayısı ise 3 300 000 olarak hesaplanmıştır (3). Yaş gruplarına göre dağılımda en düşük prevalans 0-14 yaş arasında %2.8, en yüksek prevalans ise 25-34 yaş arasında %6.36 oranında saptanmıştır. HBsAg pozitifliği Batı illerimizde %3.47, Orta Anadolu'da %4.86, Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde %6.72 oranında bildirilmiştir (3).

Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 2008-2011 yılları arasında HBsAg pozitifliği en yüksek %4.1 sıklığı ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, en düşük %1.4 ile Ege Bölgesi'nde saptanmıştır (24).

2.4. Bulaşma Yolları

İnsan ve bazı primatlar HBV'nin tek konağıdır (11). Bulaş, sperm ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması yolu ile gerçekleşir. Düşük prevalanslı bölgelerde bulaş daha çok erken erişkin dönemde görülürken, yüksek prevalanslı bölgelerde HBV bulaşı daha çok perinatal dönemde anneden bebeğe vertikal geçişle ve erken çocukluk döneminde olur. Perinatal bulaş daha çok doğum sırasında gelişir; in-utero geçiş nadirdir ve perinatal enfeksiyonların %2'den daha azını kapsar. HBeAg pozitif annelerden perinatal bulaş riski daha yüksektir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası ilk iki ayda akut HBV enfeksiyonu geçirenlerde perinatal bulaş riski daha yüksektir (4). HBV'nin emzirme ile bebeğe geçtiğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Yüksek prevalanslı bölgelerde çocuklar

arasında horizontal bulaş yakın temas yoluyla gelişir. Bu bulaş şekli muhtemelen açık yara veya mukozaların enfekte kişinin sekresyonu ile karşılaşması sonucunda gelişir (25).

Erişkin yaşta HBV bulaşanların %5'ten daha azında kronik hepatit gelişmektedir. Perinatal enfeksiyonda ise (6. aya kadar) bu oran %90'ın üzerinde, 6 ay-5 yaş arasında ise %20-60 civarındadır (4). İmmüsuprese bireylerde, HBV ile akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski daha yüksektir (26).

HBV birçok vücut sıvısında saptanmış olmakla birlikte sadece vajinal sıvı, sperm ve serumda enfeksiyon oluşturabilecek düzeyde bulunur. HBsAg pozitif kişilerin hepsi bulaştıracıdır. Fakat bu kişiler içinde HBeAg pozitif olanlar serumda yüksek seviyede HBV taşıdığından daha çok bulaştıracıdır (11). Cinsel temas yoluyla bulaş, özellikle homoseksüel erkeklerde, heteroseksüel çok partnerli olan bireylerde ve seks işçisi ile cinsel temasta bulunanlarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir (4).

Kişiden kişiye bulaş, yakın, nonseksüel temasın sürekli veya sık olduğu yerlerde, örneğin aynı evde yaşayanlarda ve uzun dönem bakım evlerinde kalan engelli bireyler arasında yüksek oranda görülür. HBV ile enfekte kişilerle birlikte yaşayan bireyler, indirekt olarak kan ve vücut sıvılarına temas yoluyla (ortak diş fırçası kullanımı, açık yara veya cilt lezyonundan gelen eksudayla temas, HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas veya ortak jilet kullanımı gibi) bulaş riski taşırlar. Bebek ve çocukların, yüksek oranda hepatit B aşısı ile aşılanmış olduğu ülkelerde okul ve kreşlerde bulaş oranı çok düşük olarak saptanmıştır (27).

HBV'nin bulaşı genel olarak; tıbbi, cerrahi ve dental işlemler sırasında az miktarda kan veya sıvının kazara inokülasyonu yoluyla, kan ile enfekte olmuş tıraş malzemeleri ve benzerlerinin ortak kullanımı ile, intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı ile, manikür, pedikür, dövme, piercing ve akupunktur gibi perkütan işlemler yolu ile gelişebilmektedir (4).

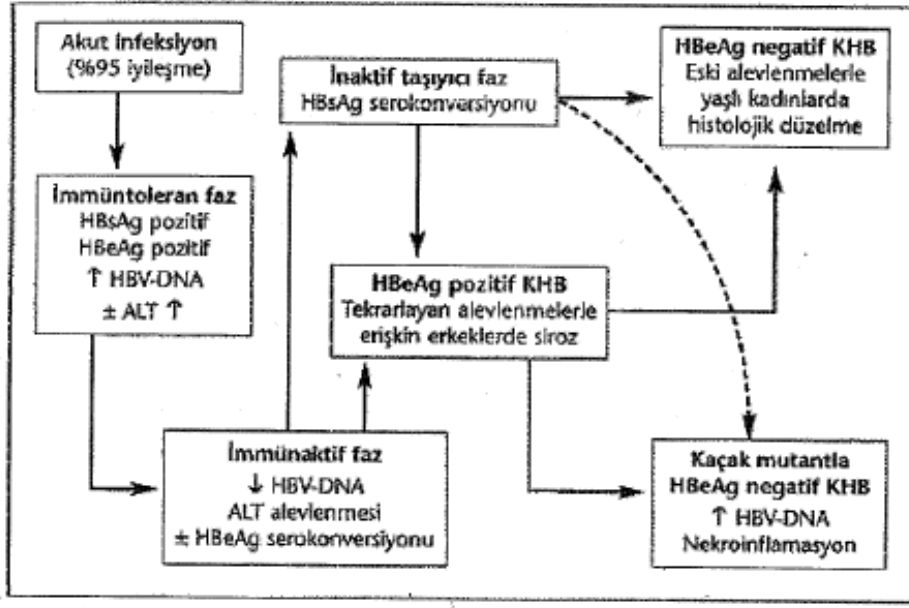
Bulaş, sağlık bakımı esnasında aseptik tekniğe uymadan yapılan enjeksiyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterli önem verilmemesi sonucu, çapraz kontamine olmuş medikal aletlerin kullanılması ile de görülür. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 21 000 000

kişide, sağlık bakımından, güvenilir olmayan enjeksiyon uygulamaları yoluyla bulaş olmaktadır (28).

2.5. Hepatit B Enfeksiyonu İçin Klinik Bulgular

Akut HBV enfeksiyonunu takiben HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon olarak kabul edilir. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir (29). Ancak hastaların %40-50'sinde sarılık hikayesi vardır. KHB enfeksiyonunun doğal seyri virus-konak etkileşimine göre dört ayrı dönemde incelenebilir (Şekil 5) (30):

- A. İmmüntolerans: İmmüntoleran faz genellikle hastalığı perinatal dönemde veya erken çocukluk yıllarında edinen çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Bu faz genellikle perinatal enfeksiyondan sonra 10-20 yıl devam edebilir. Tipik olarak HBeAg pozitif, HBV-DNA yüksek (genellikle 200 000 IU/ml'den yüksek) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal veya hafif yüksek saptanır. Karaciğerde minimal enflamasyon gözlenirken fibrozis yoktur veya yavaş ilerleme gösterir ve spontan HBeAg kaybı oranı düşüktür (4).
- B. İmmünklerens: Bu fazda konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerde HBV ile ilişkili immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Her ne kadar karaciğerde viral replikasyon devam ediyor ve viremi süreklilik gösteriyorsa da serum HBV-DNA düzeyleri immüntolerans dönemine göre daha düşüktür (31). Bu evrede serum transaminaz düzeyleri yüksektir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitif olarak devam etmektedir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktiviteye rastlanır (32). HBeAg pozitif hastalarda bir yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı %10-20 civarında olup, spontan serokonversiyon oluşumu HBV enfeksiyonunda doğal gidişin önemli bir köşe taşıdır. Bununla birlikte HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı için risktir. Bu hastalarda beş yıl içinde siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı, kronik hepatitin süresi ile alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyetine bağlı olmak üzere % 12-20'dir (31).



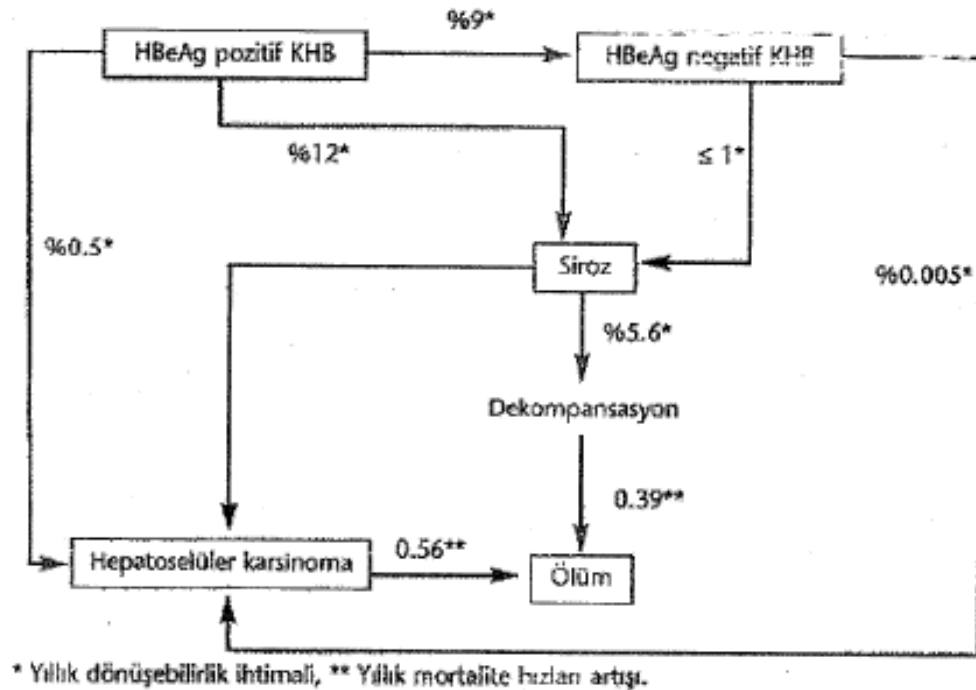
Şekil 5: Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyri (30).

- C. İnaktif taşıyıcılık: HBeAg'nin anti-HBe'ye başarılı serokonversiyonunu takiben gelişir ve HBeAg pozitif vakaların yılda yaklaşık %10-15'inde bu faza geçilir. HBeAg temizlendikten sonra hastalık hafifleyebilir ve HBV-DNA'da düşmeyle birlikte (2000 IU/ml'nin altı) ALT değeri normalleşebilir. HBeAg'nin, genç yaşta belirgin karaciğer hasarı gelişmemişken serokonversiyonu, siroz ve HSK riskinin azalması nedeniyle iyi prognoz göstergesidir. Fakat bu kişilerin bir kısmında aktif viral replikasyon tekrar ortaya çıkabilir (4).
- D. Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB): İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu dönem HBeAg yokluğu ve AntiHBe antikorları varlığı, saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığı, yüksek serum ALT düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığı formudur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların %50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibrozis, %25-40 'ında siroz bulunur (31). Kronik Hepatit B enfeksiyonunun fazları ve özellikleri **Tablo IV**'de gösterilmiştir (33).

Tablo IV: Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları ve Bazı Özellikleri

	İmmuntoleran faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑ - dalgalı
HBV DNA	>200 000 IU/mL	>20 000 IU/mL	<2 000 IU/mL	>2 000 IU/mL
Histoloji	Minimal aktivite	Aktif	İnaktif/Minimal aktivite	Aktif

Kronik Hepatit B’li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif ise hastalık ilerleyicidir. Bu ilerlemenin en önemli sonuçları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HSK olarak sıralanabilir (Şekil 6) (34). Progresif hastalığı olanların %15-20’sinde beş yıl içerisinde siroz gelişir. Sirozlu hastaların da %20’sinde HSK saptanır. KHB’de diğer ileri evre karaciğer hastalıklarında görülen sarılık, örümcek nevüs, splenomegali ve asit gibi bulgular da saptanabilir. İmmunkompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak nadir de olsa poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji gelişebilir (35).



Şekil 6: Kronik Hepatit B’ye Bağlı Gelişebilecek Sonuçlar (34).

2.6. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma Yolları

Siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açabilen HBV'nin, mevcut antiviral ve interferonlarla tedavisinde tamamen eradikasyonunun çok düşük olması, bu enfeksiyondan korunmayı daha önemli hale getirmektedir (9).

Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV bulaş riskinin azaltılmasına yönelik önlemler, enfeksiyonun daha çok erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde en etkili yöntemlerdir. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (36).

Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemik bölgelerde ise, aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (37). Ülkemizde de 1998 yılından itibaren yeni doğanlara rutin HBV aşılama programına başlanmıştır.

Pasif immünizasyon: Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek titrede anti-HBs içermektedir (38). Anti-HBs pozitif bireylerin plazmasından elde edilmektedir. Hepatit B hiperimmünglobulini 100.000-200.000 iu/ml anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0,06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 iu yapılması önerilmektedir. HBV aşısı ile aynı anda uygulanması durumunda farklı kollardan yapılmalıdır (36). Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3-6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (36,39).

Aktif immünizasyon: Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 µg, erişkinlere 20 µg dozlarında kas içine (deltoid) yapılması önerilmektedir. Enfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda mümkündür. Üç doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adolesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, böbrek

yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, immünsupresif hastalıklar serokonversiyon oranını biraz düşürmektedir (40,41).

Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemektedir. Ancak sağlık çalışanları, kronik hemodiyaliz hastaları ve immünsüprese hastalar gibi bazı gruplarda antikor bakılması ve 10 mUI/ml'den daha az antikor titreleri tespit edilenlere koruyuculuk tam sağlanamadığı için ikinci 3 dozluk aşı yapılması önerilmektedir. İkinci üç dozluk tekrar aşılama serisi ile % 44-100 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir. Tekrar aşılamaya en iyi yanıt, ilk aşılama serisi sonrasında ölçülebilir ancak yetersiz (<10 mUI/ml) seviyede antikor yanıtı oluşan bireylerde elde edilmektedir (27,41).

2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

HBV'nin özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc(IgM veIgG), anti-HBe ve HBV-DNA'dır (6).

Geçirilmiş ve bağışık hale gelmiş HBV enfeksiyonu, anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliği ile karakterizedir. Aşı sonrası HBV'ye karşı bağışıklık tek başına anti-HBs pozitifliği ile belirlenir. Kronik hepatit B ise HBsAg'nin altı aydan daha uzun süre pozitif saptanması ve HBV-DNA pozitifliği ile belirlenir. Son yıllarda inaktif HBsAg taşıyıcılığı ile aktif hastalık ayırımında kantitatif HBsAg bakılmasının faydalı olacağı bildirilmiştir (42).

KHB hastalarında HBeAg pozitifliği, genellikle aktif HBV replikasyonu ve yüksek enfektiviteyi gösterir. HBeAg pozitif hastada serokonversiyon gelişmesiyle HBV-DNA'nın kalıcı olarak saptanamaz seviyeye inmesi tedavinin başarısında beklenen ve istenen bir durumdur (42).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçülen serum HBV-DNA seviyesi hastalığın progresyonu ile ilişkili olup aktif veya inaktif hastalığın tespitinde, tedavi endikasyonunda ve tedavinin takibinde kullanılır. HBV-DNA'nın birkaç ay veya daha uzun süre aralarla seri ölçülmesi önerilir (26). HBV-DNA seviyesi antiviral tedavinin optimal takibi için kullanılır ve tedavi altında HBV-DNA seviyesindeki artış dirençli varyantların geliştiğinin göstergesi olabilir (43).

Aminotransferazlar (ALT ve AST), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubinler, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT), karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülinde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir (44).

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi geleneksel olarak altın standart olarak kabul edilmektedir (7). Perkütan karaciğer biyopsisi ilk kez 1883 yılında Paul Erlich tarafından uygulanmıştır (45). Zaman alıcı ve zor olması nedeniyle yöntem ilk etapta tutulmamış, fakat 1956 yılında Menghini'nin geliştirdiği teknik ile yeniden yaygınlaşmıştır (46).

Günümüzde karaciğer dokusundan örnek almak için perkütan, laparoskopik ve transjuguler olmak üzere üç yöntem uygulanmaktadır. Bunlar arasında en çok perkütan karaciğer biyopsisi uygulanmakta olup ultrason eşliğinde veya perküsyonla kör bir şekilde işlem yapılabilir. Bu yöntemde mid-klaviküler hatta 8.-9. interkostal aralıktan lokal anestezi yapılarak cilde küçük bir insizyon yapılır. Hastanın ekspiriyumu sonunda nefesini tutması söylenerek insize edilen bölgeden iğne interkostal aralığa ilerletilip işlem uygulanır. İşlem sonrasında hasta 2-3 saat süre ile sağ yanına veya supin pozisyonda yatırılır. Olası komplikasyonları erken fark etmek için kan basıncı ve kalp hızı düzenli takip edilir (47).

2.8. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda tedavi klinik seyir üzerine etki etmez. Ancak tüm ataklar mortalite riskini arttırabileceği için aktif hastalık döneminde mutlak istirahat önerilir. Destek tedavisi uygulanır. Alkol ve hepatotoksik ilaçların alımı durdurulmalıdır (48). Kortikosteroidler, hastalık seyrini etkilemediği ve fulminan hepatit riskini azaltmadığı için kullanılmamalıdır. Akut dönemde antiviral tedavi uygulanmaz. Antiviral tedavi endikasyonu kronik aktif hepatit ve siroz döneminde vardır (49). Biyokimyasal testler normale dönene ve hasta kendini tam olarak iyi hissedene kadar egzersize izin verilmemelidir. Akut hepatit döneminde bulantı ve kusmanın yaratacağı sıvı kaybı yerine konulmalıdır. Protein oranı düşük, kalori oranı yüksek bir diyet uygulanmalıdır (50).

Kronik hepatitlerde tedavi, etiyolojiye yönelik olarak, mümkünse erken dönemde siroz gelişimi başlamadan önce yapılmalıdır. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen dekompanse sirozlu hastalarda ülkemizde de çok başarılı bir şekilde yapılan karaciğer transplantasyonu en etkili tedavi yöntemidir. KHB'lerde özellikle siroz gelişen ve 45 yaşın üstündekilerde 6-12 ay ara ile rutin tetkiklere ilave olarak, HSK'nın erken tanısı için alfa fetoprotein ve ultrasonografi önerilmektedir (51).

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar interferonlar (IFN), lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovirdir. İnterferonlar için tedavi süresi HBeAg negatif olgularda en az bir yıl, HBeAg pozitif olgularda 6-12 aydır. IFN tedavisi olguların yaklaşık %20-30'unda kalıcı yanıt oluşturmurlar. Tedavi maliyetli olup, yan etkileri fazladır. Nükleozid/Nükleotid analoglarının avantajları, oral kullanımları ve yan etkilerinin azlığıdır. Fakat tedavi süreleri konusunda henüz belirlenmiş bir süre söz konusu değildir. Etkinlikleri çok iyi olup kesildiklerinde olguların çoğunluğunda alevlenmeler görülmektedir. Uzamış tedavilerde ise direnç gelişimi, antiviraller için önemli bir sorundur (24).

KHB'li hastalar tedavi edilmezse, hepatik fibrozisde ilerleme, siroz ve HSK gelişebilir ve süreç ölümle sonuçlanabilir (44,52). KHB tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HSK'ya ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (44).

İlk basamak tedavide, direnç gelişme ihtimali düşük bir ajan seçilmelidir. Bu seçilen ajan viremiyi hızlıca saptanamayacak seviyeye düşürmeli ve HBV-DNA'nın saptanamayacak seviyede sürekli kalmasını sağlamalıdır (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji/Hepatoloji polikliniklerine başvuran HBsAg pozitif; inaktif taşıyıcı, kronik aktif hepatit ya da HBV 'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış toplam 603 hasta dahil edilmiştir. Araştırmada örnek seçilmemiş olup tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 347'si erkek 256'sı kadın olup en az 19, en çok 88 olmak üzere kişilerin yaş ortalamaları 49.1 ± 14.7 yıldır. Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (2017/ 1237) ile gerçekleştirildi. Hastalara ait veriler hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların serumlarında HBV belirteçleri ve HBV-DNA ölçümleri Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hepatit B belirteçlerinden HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV Architect i1000 (Abbott, Almanya) cihazında kemiluminesan enzim immunoassay yöntemiyle ile araştırıldı. Architect i1000, Abbott HBsAg test sonuçları Sample /Cutt Off (S/CO) üzerinden değerlendirilmektedir. Çalışılan numuneler S/CO değeri >1.0 ise reaktif olarak rapor edilmektedir

Hastaların HBV-DNA düzeyleri COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV test yöntemi ile belirlendi. Nükleik asit izolasyonu tam otomatik Cobas AmpliPrep cihazı üretici firma önerilerine göre yapıldı. HBV-DNA amplifikasyonu COBAS TaqMan HBV test v.2 ile gerçek zamanlı PCR cihazında (Cobas TaqMan Analyzer; Roche Molecular Systems, ABD) üretici firma önerilerine uygun olarak amplifiye edildi. Testin analitik duyarlılığı 20 iu/ml ve lineer aralığı $20-1.7 \times 10^{10}$ iu/ml'dir.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler bakımından gruplar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve normal dağılım göstermeyen değişkenler bakımından ise Kruskal Wallis ya da Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise medyan (25-75. persantil) şeklinde gösterildi. Nitel değişkenler arasındaki bağımlılık ki kare analizi ile incelendi. Bu değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (%) şeklinde ifade edildi. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların %35.5'i (n=214) inaktif taşıyıcı, %42.1'i (n=254) kronik hepatit ve %22.4'ü (n=135) siroz tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Siroz hastalarının %53.3'ü (n=72) kompanse iken, %46.7'si (n=63) ise dekompanse idi.

Çalışmamızda, inaktif taşıyıcıların %51.9'u, kronik hepatit hastalarının %56.7'si ve siroz hastalarının %68.1'i erkek iken, inaktif taşıyıcıların %48.1'i, kronik hepatit hastalarının %43.3'ü ve siroz hastalarının %31.9'u kadındır. Siroz hastalarında erkeklerin sıklığı anlamlı olarak fazladır (p=0.011). Yaş ortalaması inaktif taşıyıcılarda 47.9±14.3, kronik hepatit hastalarında 45.1±14.3 ve siroz hastalarında ise 58.6±11.4 yıl olarak bulunmuştur. Siroz hastalarının yaş ortalaması, kronik hepatit ve inaktif taşıyıcılardan anlamlı olarak yüksektir (p<0.001). Hastaların yaşadıkları yer ile tanı dağılımları arasında herhangi bir istatistik fark bulunamamıştır (p=0.250) (Tablo V).

Tablo V: Hastaların Tanı Gruplarına Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

Özellik	İnaktif Taşıyıcı		Kronik Hepatit		Siroz		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet									
Erkek	111	51.9	144	56.7	92	68.1	347	57.5	0.011
Kadın	103	48.1	110	43.3	43	31.9	256	42.5	
Yaş									
18-44	88	41.1	123	48.4	14	10.4	225	37.3	<0.001
45-64	99	46.3	107	42.1	81	60.0	287	47.6	
≥65	27	12.6	24	9.4	40	29.6	91	15.1	
<i>Ort±SS</i>	47.9±14.3		45.1±14.3		58.6±11.4		49.1±14.7		<0.001
Yaşadığı Yer									
İl Merkezi	100	46.7	101	39.9	56	41.8	257	42.7	0.250
İlçe Merkezi	83	38.8	95	37.5	53	39.6	232	38.5	
Köy	31	14.5	57	22.5	25	18.7	113	18.8	
Toplam	214	35.5	254	42.1	135	22.4	603	100	

Hastaların %13.1'inde eşlik eden hastalık olarak DM, %7.3'ünde Kalp Hastalığı, %3.6'sında Hipertrigliseridemi ve %3.0'ında obezite bulunmaktadır (Tablo VI).

Tablo VI: HBsAg (+) bireylerin bazı hastalıklarla birlikte görülme sıklığı

Özellik	Sayı	Yüzde
Eşlik Eden Hastalıklar		
Diabetes Mellitusla birliktelik	79	13.1
Kalp Hastalıklarıyla birliktelik	44	7.3
Hipertrigliseridemi ile birliktelik	22	3.6
Obezite ile birliktelik	18	3.0

Başlangıçta HBsAg (+) olan hastaların %4'ünde zaman içinde anti-HBs pozitifliği gelişirken, toplamda %17.1'inde HBeAg, %82.8'inde anti-HBe ve %13.7'sinde tanı anında Delta Antikor pozitif bulunmuştur. Ayrıca tüm hastaların %6.5'inde HBV-DNA değeri 20 iu/ml'nin altında iken, %29.7'sinde 20-2000 iu/ml arasında ve %24.5'inde ise 2.000.000 iu/ml 'nin üzerindedir (Tablo VII).

Tablo VII: Tüm vakalarımızda Hepatit Belirteçlerinin Görülme Sıklığı

Özellik	Sayı	Yüzde
Anti-HBs		
Negatif	579	96.0
Pozitif	24	4.0
HBeAg		
Negatif	498	82.9
Pozitif	103	17.1
Anti-HBe		
Negatif	103	17.2
Pozitif	496	82.8
HBV-DNA (iu/ml)		
<20	39	6.5
20-2000	179	29.7
2000-20000	104	17.2
20000-2000000	133	22.1
2000000+	148	24.5
DELTA ANTİKOR		
Negatif	28	13.7
Pozitif	176	86.3

Anti-HBs pozitifliği gelişen bireylerin 12'si (%50) inaktif taşıyıcı, 11'i (%45.8) kronik hepatit ve 1'i (%4.2) siroz tanılıdır. Hastaların tanı gruplarına göre anti-HBs dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.072$).

Subgrupları bakıldığında HBeAg değeri, inaktif taşıyıcılarda %0.5; kronik hepatitlilerde %30 ve siroz hastalarında ise %19.3 oranında pozitif saptanmıştır. HBeAg pozitifliği siroz hastalarında, kronik hepatit B'lilere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$).

Anti-HBe değeri, inaktif taşıyıcılarda %98.1, kronik hepatitlilerde %70.2 ve siroz hastalarında ise %82.1 pozitif bulundu. Anti-HBe pozitifliği siroz tanılı hastalarda, kronik hepatitlilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Delta Antikor pozitifliği, siroz hastalarında (%25), inaktif taşıyıcı (%7.1) ve kronik hepatit (%10.4) hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.014) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Hastaların Tanı Gruplarına Göre Hepatit Belirteçlerinin Dağılımı

Özellik	TANI						
	İnaktif Taşıyıcı		Kronik Hepatit		Siroz		
AntiHBs	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Negatif	202	94.4	243	95.7	134	99.3	0.072
Pozitif	12	5.6	11	4.3	1	0.7	
HBeAg							
Negatif	212	99.5	177	70.0	109	80.7	<0.001
Pozitif	1	0.5	76	30.0	26	19.3	
AntiHBe							
Negatif	4	1.9	75	29.8	24	17.9	<0.001
Pozitif	209	98.1	177	70.2	110	82.1	
Delta Antikor							
Negatif	39	92.9	95	89.6	42	75	0.014
Pozitif	3	7.1	11	10.4	14	25	

Araştırmada hepatit belirteçleri ve Delta Antikoru pozitif olması ile siroz alt tipleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo IX).

Tablo IX: Hastaların Siroz Tiplerine Göre Hepatit Markerlerinin Dağılımı

Özellik	Siroz Tipi				
	KOMPANSE		DEKOMPANSE		
AntiHBs	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Negatif	72	100	62	98.4	0.467
Pozitif	0	0	1	1.6	
HBeAG					
Negatif	62	86.1	47	74.6	0.141
Pozitif	10	13.9	16	25.4	
AntiHBe					
Negatif	9	12.5	15	24.2	0.125
Pozitif	63	87.5	47	75.8	
DELTA ANTİKOR					
Negatif	21	70	21	80.8	0.536
Pozitif	9	30	5	19.2	
*Fisher'in Kesin testi					

Araştırmamızda HBV-DNA değeri, inaktif taşıyıcı hastalarının tamamında 2000' iu/ml'nin altında, kronik hepatit hastalarının %98.4'ünde ve siroz hastalarının tamamında 2000 iu/ml'nin üzerinde bulunmuştur. HBV-DNA değeri, kronik hepatit ve siroz hastalarında, inaktif taşıyıcı hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001) (Tablo X).

Tablo X: Tanı Türlerine Göre HBV-DNA Değerlerinin Dağılımı

Özellik	TANI						
	İnaktif Taşıyıcı		Kronik Hepatit		Siroz		
HBV-DNA (iu/ml)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
<20	39	18.2	0	0	0	0	<0.001
20-2000	175	81.8	4	1.6	0	0	
2000-20000	0	0	60	23.6	44	32.6	
20000-2000000	0	0	87	34.3	46	34.1	
2000000+	0	0	103	40.6	45	33.3	

Çalışmamızda hergün alkol kullananlarda siroz görülme oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ancak genel olarak hastaların tanı türleri ile sigara ve alkol kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.232$ ve $p=0.386$) (Tablo XI).

Tablo XI: Hastaların Tanı Türlerine Göre Sigara ve Alkol Kullanma Durumları

Özellik			TANI						
	Toplam		İnaktif Taşıyıcı		Kronik Hepatit		Siroz		
Alkol	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Her Gün	19	%7.6	3	3.7	5	4.6	11	18.6	0.232
Haftada 1-6 kez	20	%8	9	11.1	8	7.3	3	5.1	
Ayda 1-3 kez	12	%4.8	3	3.7	6	5.5	3	5.1	
Nadiren	32	%12.9	13	16	13	11.9	6	10.2	
Alkol Kullanmıyor	166	%66.7	53	65.4	77	70.6	36	61.0	
Sigara									
>1 Paket/gün	13	%4.8	6	6.1	5	4.3	2	3.4	0.386
10-20 Adet/Gün	80	%29.4	34	34.3	28	24.3	18	31	
<10 Adet/Gün	18	%6.6	2	2	9	7.8	7	12.1	
Kullanmıyor	161	%59.2	57	57.6	73	63.5	31	53.4	

Çalışmamızda siroz hastalarının %25.2'inde DM var iken, inaktif taşıyıcıların %9,3'ünde, kronik hepatit hastalarının %9.8'inde DM bulunmaktadır. Siroz hastalarında DM bulunma sıklığı inaktif taşıyıcı ve kronik hepatit hastalarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.001$). İnaktif taşıyıcı, kronik hepatit ve siroz hastalarında kalp hastalığı, hipertrigliseridemi ve obezite bulunması arasında ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Tablo XII).

Tablo XII: Hastaların Tanı Türlerine Göre Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı

Hastalık	TANI						
	İnaktif Taşıyıcı		Kronik Hepatit		Siroz		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
DM							
Yok	194	90.7	229	90.2	101	74.8	<0.001
Var	20	9.3	25	9.8	34	25.2	
Kalp Hastalığı							
Yok	200	93.5	233	91.7	126	93.3	0.736
Var	14	6.5	21	8.3	9	6.7	
Hipertrigliseridemi							
Yok	201	93.9	248	97.6	132	97.8	0.062
Var	13	6.1	6	2.4	3	2.2	
Obezite							
Yok	210	98.1	242	95.3	133	98.5	0.099
Var	4	1.9	12	4.7	2	1.5	

Siroz subtipleri ile DM, kalp hastalığı, hipertrigliseridemi ve obezite bulunması arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca siroz subtipi ile HBV-DNA dağılımı arasında da herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Tablo XIII).

Tablo XIII: Hastaların Siroz Subtipine Göre Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı

Özellik	Siroz Tipi				
	KOMPANSE		DEKOMPANSE		
DM	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Yok	53	73.6	48	76.2	0.884
Var	19	26.4	15	23.8	
Kalp Hastalığı					
Yok	69	95.8	57	90.5	0.303*
Var	3	4.2	6	9.5	
Hipertrigliseridemi					
Yok	71	98.6	61	96.8	0.598*
Var	1	1.4	2	3.2	
Obezite					
Yok	72	100	61	96.8	0.216*
Var	0	0	2	3.2	
HBV-DNA (iu/ml)					
2000-20000	23	31.9	21	33.3	0.981
20000-2000000	25	34.7	21	33.3	
2000000+	24	33.3	21	33.3	
*Fisher'in Kesin testi					

*Fisher'in Kesin testi

5. TARTIŞMA

HBsAg pozitif olan bireylerde hepatit belirteçlerinin pozitiflik oranları değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif olan 603 bireyin %17.9'unda HBeAg, %82.8'inde Anti-HBe, %93.5'inde HBV DNA, %13.7 oranında Delta Antikor pozitif olarak saptandı. Ayrıca bu hastaların %4'ünde takipte anti-HBs pozitifliği gelişti. Anti-HBs pozitifliği gelişen bireylerin 12'si inaktif taşıyıcı, 11'i kronik aktif hepatit ve 1 tanesi siroz tanısı ile takipteydi. Çalışmamızda inaktif HBsAg taşıyıcılarında, HBsAg'den anti-HBs'ye yıllık spontan serokonversiyon oranı %2.79 bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz HBsAg pozitif hastaların %35.5'i inaktif taşıyıcı, %42.1'i kronik aktif hepatit ve %22.4'ü siroz tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Siroz tanılı hastaların %53.3'ü kompanse iken %46.7'ünde dekompanse idi. Yapılan klinik çalışmalarda toplumda inaktif taşıyıcı olan bireylerin HBsAg pozitif havuzunun büyük bir kısmını oluşturduğu saptanmıştır. Dünyada ve Türkiye'de toplumda %5 oranında olan HBsAg pozitif hastaların yaklaşık olarak %79'unu inaktif taşıyıcı hastalar, yüzde %20'sini kronik aktif hepatit tanılı hastalar, %1'lik kısmını ise siroz hastaları oluşturmaktadır (54-57). Bu çalışmalar toplum temelli, sahada yapılan çalışmalardır. Türkiye'de Altınbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Hepatoloji polikliniğine başvuran toplam 348 HBsAg pozitif hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada 348 HBsAg pozitif hastanın %38.2'si inaktif HBsAg taşıyıcısı, %45.7'si kronik aktif hepatit, %11.8 siroz, %4.3 ise immüntoleran olarak tespit edilmiştir (58). Hem bizim çalışmamızda hem de Altınbaş ve arkadaşlarının çalışmasında toplum bazlı çalışmalara göre inaktif taşıyıcı hastaların oranı düşük, kronik aktif hepatit ve siroz hastalarının oranı yüksek saptandı. Bunun nedeni bizim ve Altınbaş ve arkadaşlarının çalışmasının hastanede yapılması ve toplum temelli olmamasıdır.

Çalışmamızda HBsAg pozitif hastaların incelenen serum örneklerinde HBV-DNA pozitifliğini %93.5 olarak saptadık. Sağlık ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HBsAg pozitif 402 hastanın serum örneğinin 370'inde (%92) HBV-DNA'yı pozitif olarak saptamışlardır (59). Odaibo ve arkadaşları da yine benzer bir çalışmada HBsAg pozitif 105 hastanın 86'sında (%81.9) HBV-DNA'yı pozitif olarak belirlemişlerdir (60).

Çalışmamızdaki bu veri, literatürdeki verilere benzer olarak HBsAg pozitif hastalardaki HBV-DNA pozitifliğinin yüksek oranda olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı ortalama %82.8 olarak saptanmıştır. Karaaslan ve arkadaşlarının Tokat'da yaptığı bir çalışmada bu oran %92.1 olarak saptanmıştır (61). Bu sonuçlar Türkiye'de anti-HBe pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Anti-HBe pozitifliğinin yüksek olması HBeAg pozitifliğinin düşük olduğu anlamına gelmektedir ve ülkemizde virüsün replikasyonunun, bulaştırıcılığının ve hastalık aktivitesinin düşük olduğunu göstermektedir (20,42). Serolojisinde HBeAg pozitifliği olan Hepatit B tanılı anneler enfeksiyonu neredeyse %90'nın üzerinde vertikal yolla bebeğe bulaştırırken, anti-HBe pozitif anneler bebeklerini nadiren enfekte etmektedirler (%10-15) (4,62). Çalışmamızdan elde ettiğimiz anti-HBe pozitiflik oranının %82.8 olması ülkemizdeki vertikal bulaşın düşük olduğunu göstermektedir.

Hepatit B hastalarında Delta Antikor pozitifliği hastalığın prognozunu etkileyen önemli bir faktördür (63). HDV, replikasyonu ve ekspresyonu için HBV'nin varlığına gerek duyan defektif bir RNA virüsüdür (62). HBsAg pozitif hastalarda süper enfeksiyon ve ko-enfeksiyon gibi durumlara yol açarak hastanın kliniğini bozabilmektedir. HDV enfeksiyonu, HBV enfeksiyonunun tüm klinik formları ile birlikte görülebilirse de sıklığı hastalığın ağırlığına göre değişmektedir (64,65). Asemptomatik taşıyıcılarda %4 civarında olan Delta Antikor pozitifliği, kronik persistan hepatit olgularında %10'a, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda ise %40'a kadar yükselmektedir (66). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif tüm bireyler dikkate alındığında Delta Antikor pozitifliği %13.7 oranında saptanmıştır. Bu oranı siroz hastalarında %25, inaktif taşıyıcılarda %7 ve kronik hepatit B tanılı hastalarda ise %10.4 olarak saptadık. Kamerun'da yapılan bir çalışmada ise Tertiary hastanesine 2010 ve 2014 yılları arasında başvuran 365 HBsAg pozitif hasta araştırmaya dahil edilmiş. Bu hastaların 294'ünde Delta Antikor bakılmış. Delta Antikor bakılan hastaların 31 tanesinde (%10.5) Delta Antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalar diğer hastalarla kıyaslandığında siroza ilerleme riski de yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada dekompanse sirozlu 18 hastanın 12 tanesinde (%67) Delta Antikor pozitif iken 6 tanesinde (%33) negatif saptanmıştır ($p<0.001$) (67). Bizim çalışmamızda da Delta Antikor pozitifliğinin siroz hastalarında diğer gruplara göre daha sık görülmesi (%25) ($p=0.014$),

Delta Antikor pozitifliğinin prognozu kötü yönde etkileyen, karaciğer sirozuna gidiş riskini arttıran önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Altınbaş ve arkadaşları da HBsAg pozitif hastalar ile anti-HDV pozitifliğini karşılaştırmış ve siroz tanısı olan hastalarda HDV seropozitifliğinin inaktif taşıyıcı ve kronik aktif hepatit hastalarına kıyasla daha yüksek oranda olduğunu saptamışlardır ($p=0.056$) (58). Bizim ve Altınbaş ve arkadaşlarının çalışmasında siroz hastalarındaki anti-HDV pozitifliği, literatür ile uyumlu olmakla birlikte ülkemizde daha önce yayınlanan rakamlara göre oldukça düşük olduğu dikkati çekmektedir (58). Değertekin ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan bir meta-analizde HBsAg pozitif bireylerde HDV sıklığı batı bölgelerinde %20 iken, doğu bölgelerinde %46,4 olarak bildirilmiştir. Bu oran, 1995 öncesine göre hem batı bölgesinde hem de doğu bölgesinde ciddi bir düşüş sergilemektedir (sırasıyla, %38.3'den %20'ye ve %66.4'den %46.4'e) (68). Ülkemizde kan donörlerinde saptanan HBsAg pozitifliği de yıllar içinde ve doğudan batıya gittikçe azalmaktadır (69). Yaşa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Aydın ilindeki HBsAg pozitiflik oranının %1.5'e kadar düştüğü gösterilmiştir (70). Bu çalışmalarda görülen HBsAg pozitifliğindeki yıllar içindeki düşüş ve bölgesel farklılıklar Delta Antikor için de geçerlidir. Biz çalışmamızda kendi bölgemizde HDV sıklığını %13.7 olarak saptadık. Bu veriler Delta Antikor sıklığının da azalmaya devam ettiğini göstermektedir. Hepatit B aşısının yaygınlaşması ve Hepatit B tedavisinde sağlanan başarılarla bağlı olarak Delta Antikor prevalansında da, geçen zaman içerisinde önemli bir azalma gözlenmiştir (62,71). HDV enfeksiyonu açısından endemik bir bölge olan İtalya'da da, HBV enfeksiyonunu kontrol için alınan toplum sağlığı önlemleri sayesinde HDV enfeksiyonu prevelansının her yıl %1.5 oranında azalma kaydettiği bildirilmiştir (62). Tüm bu bulgulara rağmen HBsAg enfeksiyonu olan hastalarda, HDV enfeksiyonunun günümüzde ülkemiz için önemli bir sorun olmaya devam ettiği söylenebilir. Yıllar içinde HDV enfeksiyonu azalmasına rağmen, siroz hastalarında halen önemini koruduğunu bizim çalışmamızda da gösterdik.

Çalışmamızda inaktif taşıyıcılarda HBeAg %0.5, Anti-HBe %98.1 ve Delta Antikor %7.1 oranında pozitif bulunmuştur. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hepatoloji polikliniğine 1990-1995 yılları arasında başvuran 295 inaktif taşıyıcı hastanın alındığı çalışmada, HBeAg pozitifliği %4 , Anti-HBe pozitifliği %94, Delta Antikor ise %1 pozitif olarak saptanmıştır (72). Ökten ve arkadaşlarının yaptığı 372 inaktif taşıyıcı hastanın alındığı çalışmada ise serolojik

belirteçler yönünden yapılan değerlendirmede %80.4 anti-HBe, %12.4 HBeAg, %17.8 HBV-DNA, %4.8 anti-HDV pozitifliği bulunmuştur(73).

Çalışmamızda kronik hepatit B tanısı olan hastalarda ise HBeAg pozitifliğini %30 oranında saptadık. Cunha-Silva ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 2000 ile 2015 yılları arasında Brezilya’da 247 kronik hepatit B’li hasta taranmış ve bizim sonuçlarımıza benzer olarak hastaların %25.9’unda HBeAg pozitif saptanmıştır (74). Ntagirabiri ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise HBeAg %21.7 oranında pozitif bulunmuştur (75).

Çalışmamızda siroz hastalarının %25.2’sinde DM saptanırken, inaktif taşıyıcıların %9,3’ünde, kronik hepatit hastalarının ise %9,8’inde DM mevcut idi. Siroz hastalarında DM bulunma sıklığı inaktif taşıyıcı ve kronik hepatit hastalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 500 hastadan siroz tanısı alan 71 hastanın 15’inde (% 21.2) sirozun tanısından 2-15 yıl önce DM tanısının konulduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 429 non-sirozlu kronik HBV’li hastanın sadece 8’i (% 1.9) DM tanısı almıştır ($p <0.001$) (76). Bu çalışmalar DM’nin siroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Aygün ve arkadaşları tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği’nde 2006-2008 yılları arasında yapılan bir çalışmada KHB tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 138 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 18’inde (%13) DM tanısı da mevcutmuş. DM tanısı olan kronik hepatit hastalarının DM tanısı olmayan hepatit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek fibrozis skoruna ($p=0.032$), düşük albumin düzeyine ($p=0.035$) ve düşük trombosit değerlerine ($p=0.029$) sahip oldukları saptanmış ve sirozla DM birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir (44,77). Bizim çalışmamızda da bu birliktelik anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. DM hastalarında görülen hepatosteatozisin sirozun bu grupta daha sık görülmesinin başlıca nedeni olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda HBV’ye bağlı siroz hastalarının yaklaşık %70’inin erkek olması, inaktif taşıyıcılıktan ya da kronik hepatit B den HBV’ye bağlı siroza dönüşümde erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu düşündürmektedir ($p=0.011$). Yuen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hepatit B hastalarında erkek cinsiyetin kısa survi ve komplikasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Fattovich ve arkadaşları da yaptıkları

meta-analizde siroz gelişimine etkisi olan risk faktörlerinin; ileri yaş, erkek cinsiyet ve fibrozisin şiddeti olduğunu bildirmiştir (79). Her iki çalışma da bulgularımızı desteklemektedir. Bu çalışmalar erkek cinsiyetin siroz için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Shimuzu'nun yaptığı çalışmada; östrojen hormonunun, hepatik fibrozu baskıladığı, oksidatif strese giren hepatositlerde aktivatör protein 1 ve nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunu inhibe ettiği ve stellat hücreleri inhibe eden anti-fibrojenik etkisi olabileceği bildirilmiştir. Bu durumun kadınlarda HSK gelişim riskini de azalttığı ileri sürülmüştür (80). Öte yandan kronik hepatit ve inaktif taşıyıcılarda HSK riski de erkeklerde kadınlara göre 3-6 kat artmıştır (80). Erkeklerde kadınlara oranla alkol kullanım sıklığı 6 kat fazladır (87). Bu durumun da erkeklerde siroz ve HSK gelişim riskinin kadınlara oranla daha yüksek olmasına sebep olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı siroz hastalarının yaş ortalaması, kronik hepatit hastalarından ortalama 13 yıl, inaktif taşıyıcılardan ise 11 yıl fazla olduğu saptanmıştır. İnaktif taşıyıcıların yaş ortalaması 47.9 ± 14.3 , kronik hepatit hastalarının 45.1 ± 14.3 ve siroz hastalarının 58.6 ± 11.4 yıl olarak bulunmuştur. Siroz hastalarının yaş ortalaması kronik hepatit ve inaktif taşıyıcılardan anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.001$). Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, ileri yaşın siroz gelişiminde en kuvvetli göstergelerden biri olduğu bildirilmiştir (81). Fattovich ve arkadaşları da erkek cinsiyet ile birlikte ileri yaşın siroz gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (79). Bizim çalışmamız bu iki çalışma ile uyumludur. Yuen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaşlılığın HBsAg pozitif hastalarda komplikasyon gelişimi ve kısa sağkalım ile de ilişkili olduğunu saptamışlardır (78). Bu durumun yaş ilerledikçe ortaya çıkma riski artan siroz ve HSK gelişimine bağlı olabileceği açıktır. Çalışmamızda siroz hastalarının yaş ortalamasının, kronik hepatit ve inaktif taşıyıcı olan hastalardan sırasıyla ortalama 11 ve 13 yıl fazla olması, arada geçen bu sürenin, kronik hepatit B ve inaktif taşıyıcı olan hastaların siroza dönüşmesi için geçen süre olabileceğini de düşündürmektedir. Bu durum ülkemiz için kronik HBV'li hastalarda ortalama 10 yıl sonra siroz geliştiğini göstermektedir. Yine bizim çalışmamızın sonuçlarına bakılarak inaktif taşıyıcılarda kronikleşmenin erken dönemde olduğu, geç dönemde kronikleşme ihtimalinin zamanla azaldığı söylenebilir.

Tayvan'da yapılan bir çalışmada tedavi görmeyen kronik aktif hepatit B ve inaktif taşıyıcı 3582 hasta prospektif çalışmaya alınmış. 11 yıllık süre zarfında 365 hastaya yeni

siroz tanısı konulmuştur (82). Çalışmada saptanan bu süre bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ayrıca aynı çalışmada hastalar HBV-DNA düzeylerine göre de takip edilmiş bir grup HBV-DNA düzeyleri 100 iu/ml altında iken diğer gruptaki hastalar 200 000 iü/ml'in üstünde olarak gruplandırılmıştır. Siroz görülme sıklığı HBV-DNA seviyesi ile birlikte belirgin olarak artmıştır (sırasıyla % 4.5 ile % 36.2) ($p < 0.001$) (82). Bizim çalışmamızda da HBV-DNA değeri, inaktif taşıyıcı hastalarının tamamında 2000' iu/ml'nin altında, kronik hepatit hastalarının %98,4'ünde ve siroz hastalarının tamamında 2000 iu/ml'nin üzerinde bulunmuştur. HBV-DNA değeri; kronik hepatit ve siroz hastalarında, inaktif taşıyıcı hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($< 0,001$). Bu veriler, HBV ile enfekte kişilerin siroz progresyonunun, dolaşımdaki virüs seviyesiyle güçlü bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir. HBV-DNA düzeyinde artış, prognozu olumsuz yönde etkileyen çok önemli bir faktördür. Bu nedenle HBsAg pozitif hastaların takibinde HBV-DNA düzeyi önemli bir belirteçtir (83).

Literatürde alkol kullanımı ile hepatit B arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma mevcuttur. Alkolün, alınan miktar ile orantılı olarak siroz riskini 2-6 kat, HCC riskini ise 2-3 kat arttırdığı saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda her gün alkol kullanan 19 hasta saptandı. Bu hastaların 3 tanesi (%16) inaktif taşıyıcı, 5 tanesi (%26) kronik aktif hepatit iken 11 tanesi ise (%58) siroz idi. Her gün alkol kullanan bu hastalar sayısal olarak incelendiğinde siroz hastalarının belirgin olarak fazla olduğu görüldü. İtalya'da yapılan bir çalışmada alkol kullanan HBsAg negatif kan donörleri ile HBsAg pozitif inaktif taşıyıcı hastalar karşılaştırılmış, inaktif HBsAg taşıyıcılarının alkolün hepatotoksik etkisine duyarlılığını araştırmak için, biyokimyasal testler ile 3.5 yıl boyunca takip edilmiştir. Kronik inaktif HBsAg taşıyıcıları, HBsAg negatif denekler için zararsız olan bir miktar alkol (haftalık 80 g'dan az) açısından bile riskli saptanmıştır. Bu nedenle, HBsAg pozitif tüm hastalara inaktif taşıyıcı olsa bile alkolden tamamen uzak kalması önerilmiştir (85). Benzer bir araştırma Japonya'da yapılmıştır. 20 yaş üzerindeki 932 HBsAg pozitif hasta ve 1704 HBsAg negatif kontrol grubu 1982-1985 yılları arasında, alkol alımıyla hepatit arasında bir etkileşimin olup olmadığını aydınlatmak için araştırılmıştır. Tüm deneklerin biyokimyasal karaciğer fonksiyonları test edilmiş ve alkol alışkanlıkları sorulmuş, HBeAg ve anti-HBe pozitifliği açısından tetkik edilmiştir. Denekler alkol kullanımı açısından: Alkol kullanmayanlar, hafif içici (1-59 g/gün) ve ağır içiciler (60 g/gün veya daha fazla) olarak üç kategoriye ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda HBsAg taşıyıcılarında karaciğer

anormalliklerinin prevalansının alkol tüketimi ile arttığı saptanmıştır. Karaciğer hasarı, HBsAg taşıyıcılarında alkol kullanmayanlar ve hafif içiciler arasında da anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Karaciğer harabiyeti, HBsAg pozitifliğine bakılmaksızın alkol kullanmayanlar ve ağır içenler arasında da anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Karaciğer anormalliklerinin en yüksek prevalansı ise beklendiği gibi HBeAg pozitif ağır alkol kullananlarda (% 53.8) gözlenmiştir (86). Sonuç olarak bu çalışmalar alkol tüketiminin HBV'nin yol açtığı karaciğer hastalığının gelişmesi riskini her aşamada arttırdığını doğrulamaktadır. Bizim çalışmamızda ayrıca HBeAg pozitif hastalarda kronik hepatit ve siroz sıklığı, inaktif taşıyıcı hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmalar göz önüne alındığında hem alkol kullanımının, hem de HBeAg pozitifliğinin karaciğer harabiyeti ve hastalığın progresyonu açısından benzer risk oluşturduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda alkol kullanan hastaların ne sıklıkla alkol kullandığına bakıldığında %7.6'sı hergün alkol kullanırken, %8'i haftada 1-6 kez, %4.8'i ayda 1-3 kez, %12.9'u ise ayda bir ya da daha az sıklıkla kullanmaktaydı. Türkiye İstatistik Kurumunun, 2012 yılında 15 yaş üstündeki kişilerde yaptığı bir çalışmada, çalışmaya alınan kişilerin %10.4'ü alkol kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan erkeklerin %17.2'si alkol kullanırken bu oran kadınlarda %3.8 olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyette alkol kullanım oranı kadınlardan 6 kat fazla bulunmuştur (87). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun yaptığı çalışmada ise çalışmaya katılanların % 8'i ayda bir veya daha az, %3'ü ayda 2-4 kez, %2'si daha sık olarak, toplamda %13'ü alkol kullanmakta olarak saptandı. Erkeklerin %23'ü, kadınların ise %4'ü alkol kullanmaktaydı. Ege Bölgesinde bu oran %18.8 olarak saptanmıştır (88). Bizim Çalışmaya aldığımız hastalarda bu oran %33.3 olarak saptanmıştır. Biz de çalışmamızda Ege Bölgesinde olan Aydın ilinde çalışmaya aldığımız hastalarda alkol kullanım oranının Türkiye ortalamasına göre daha yüksek olduğunu saptadık. Türkiye'de yapılan her iki çalışmadaki verilerde erkeklerde alkol kullanımının daha yoğun olduğunu göstermektedir. Bu bulgular erkek cinsiyette sirozun kadınlara göre daha sık görülmesinin, erkeklerde alkol kullanımının daha fazla olması ile de ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak alkol kullanımı ve HBsAg pozitifliğinin birlikteliğinin farklı patolojik yollarla; toksik etki, karaciğer enzim sistemi üzerine etkileri, onkojenik uyarı gibi

birbirlerini kötü sinerjistik yönde etkilediği ve buna bağlı olarak karaciğer hasarının daha erken ve daha ağır olduğu kabul edilmektedir. Bu vakalarda genellikle kronik hepatit tablosu ön plandadır (89). Bu bulguya paralel olarak biz de çalışmamızdaki hastaları kullanım sıklığına göre değil de alkol kullanan ve kullanmayan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda alkol kullanan hastalarda sayısal olarak %38.6 oranı ile en yüksek oranda kronik aktif hepatit tablosunun ön planda olduğunu saptadık. Sigara kullanımında ise tanı grupları arasında, sigara kullanımı ile hastalığın progresyonu arasında anlamlı farklılık saptamadık. Hastaların tanı türleri ile sigara kullanma durumları arasında da herhangi anlamlı bir ilişki bulamadık ($p=0.386$). Öksüz ve arkadaşlarının hepatit B ve hepatit C tanılı hastaların sigara ve alkol kullanımının karaciğer histopatolojisi üzerine etkileri konusunda yaptığı çalışmada kronik hepatit B’li 32 vaka, kronik hepatit C’li 22 vaka çalışmaya alınmış. Sigara kullanan kronik hepatit C’li hastaların içmeyenlere oranla daha yüksek oranda fibrozis ($p=0.042$) ve Hepatik Aktivite İndeksi (HAI) ($p=0.013$) skoruna sahip oldukları görülmüştür. Aynı durum Kronik Hepatit B’de saptanmamıştır. ($p=0.456$). Alkol kullanımının tek başına hepatotoksik etkisinin olduğu bilindiği için alkol kullanmayıp sigara içen hastalar ayrıca değerlendirmeye alınmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kronik hepatit B’li hastalarda sigara içimi ile fibrozis gelişimi açısından yine anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Kronik hepatit C’li hastalarda ise sigara içiminin fibrozisi arttırdığı saptanmıştır ($p=0.042$) (90). Sonuç olarak sigara içmenin kronik hepatit C’de karaciğer lezyonlarının ciddiyetini arttırdığı saptansa da, çalışmamızda olduğu gibi bu durum kronik hepatit B’de saptanmamıştır. Ancak sigara kullanımının HBsAg pozitif hastalarda serokonversiyon oranını düşürdüğü Aydın ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (40). Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında ise alkol kullanımının hepatit B ve C tanılı hastalarda karaciğer üzerine etkileri değerlendirildiğinde, alkol kullanımı ile fibrozis arasında ilişki hem KHB’de hem de KHC’de saptanmıştır. Yani alkol kullanımı fibrozis için daha güçlü olmak üzere, inflamasyonu da etkilemek suretiyle karaciğerde direkt toksik etki oluştururken, sigara içiminin HBsAg serokonversiyonunu etkilemekle birlikte, KHB’de histolojiyi ve kliniği etkilemediği görülmüştür (90). Sonuç olarak alkol kullanımının karaciğer histopatolojisi ve hastalığın progresyonu ile her aşamada ilişkili olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Hastanemize başvuran HBsAg pozitif hastaları gruplandırdığımızda görülme sıklığı sırasıyla; kronik hepatit B, inaktif HBV taşıyıcılığı ve HBV'ye bağlı karaciğer sirozu şeklinde saptanmıştır.

2- Hastalar cinsiyet değişkeni üzerinden ele alındığında siroz görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan yüksek saptanmıştır ($p=0.011$). Yaş olarak baktığımızda beklendiği üzere siroz yaşlı grupta daha sık bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların yaşadığı yerleri il merkezi/ilçe merkezi/köy olarak gruplara ayırdık. Hastanın yaşadığı yer ile tanısı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

3-Alkol kullanım sıklığı incelendiğinde, bireylerin %7.6'sı her gün alkol kullanırken, %8'i haftada 1-6 kez, %4.8'i ayda 1-3 kez, %12.9 nadiren, %66.7 si ise alkol kullanmıyordu. Her gün alkol kullanan hastaların %57.9 siroz, %26.3 kronik aktif hepatit, %15.8 ise inaktif taşıyıcı tanılı hastalardır. Hergün alkol kullananlarda siroz görülme oranı belirgin olarak daha fazladır.

4-Hastaların sigara kullanımı incelendiğinde %4.8'i günde 1 paketten fazla, %29.4 günde 10-20 adet, %6.6 günde 10 adetten az ve %59.2'si sigara kullanmamaktadır. Bizim çalışmamızda sigara içiciliği ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5-Hastaların özgeçmişlerinde DM, kalp hastalığı (KAH,KKY), hipertrigliseridemi ve obezite varlığı araştırılmıştır. Hastalarda sırasıyla 79'unda DM, 44'ünde kalp hastalığı, 22'sinde hipertrigliseridemi ve 18'inde obezite mevcuttur. En sık eşlik eden hastalık DM olmuştur. DM tanısı olan hastalarda siroz görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sirozun tipleri arasında ve diğer eşlik eden hastalıklarla tanı grupları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

6- Çalışmaya alınan hastalar seroprevalans olarak incelendiğinde tüm hastaların, %17.1'inde HBeAg, %82.8'inde anti-HBe ve %13.7'sinde ise Delta Antikor pozitif bulunmuştur. Ayrıca vakaların %4'ünde takipte anti-HBs pozitifliği gelişirken, inaktif taşıyıcılarda HBsAg (+)'den anti-HBs'ye serokonversiyon oranı yıllık %2.79 olarak

saptanmıştır. Tüm hastaların %6,5'inde HBV-DNA değeri 20 iu/ml'nin altında iken, %29.7'sinde 20-2000 iu/ml arasında ve %24.5'inde ise 2 000 000 iu/ml 'nin üzerindedir.

7- Hepatit B'nin serolojik belirteçlerinin her birinin seroprevalansı tanı gruplarına göre ayrı olarak incelenmiştir:

HBeAg değeri, inaktif taşıyıcılarda %0.5 oranı ile, kronik hepatit (%30) ve siroz hastalarından (%19.3) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Anti-HBe değeri, inaktif taşıyıcılarda (%98.1), kronik hepatit (%70.2) ve siroz hastalarından (%82.1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Delta antikor değeri, siroz hastalarında (%25), inaktif taşıyıcı (%7.1) ve kronik hepatit (%10.4) hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

ÖNERİLER:

1- HBV serolojisi hastalığın prognozunda önemli bir yere sahiptir. Klinik gidiş ve tedaviye cevap açısından hekime yardımcı olmaktadır. Bu nedenle HBsAg pozitif bireyler poliklinik kontrolüne düzenli olarak gelmeli ve her vizitte serolojik belirteçler, özellikle virüsün replikasyonu ve hastalığın prognozu ile direkt ilişkili olan HBeAg ve HBV-DNA ortalama 6-12 ayda bir bakılmalıdır. Delta Antikor pozitifliği nispeten az görülse de özellikle karaciğer enzim yüksekliği ya da HBV-DNA yüksekliği saptanan hastalarda HDV'ye bağlı olası bir süper enfeksiyon ya da ko-enfeksiyon açısından Delta Antikor mutlaka istenmelidir. Tedavi değişikliği, tedavinin devamı ya da sonlandırılması kararı bu sonuçlara göre verilmelidir.

2- İnaktif taşıyıcılarda spontan anti-HBs serokonversiyon ya da kronik aktif hepatit gelişebilmektedir. Hastalar bu konuda uyarılmalı, özellikle genç hastalarda uzun süre takipten sonra takibi bırakma durumu olabildiği için, bu hastalar hastalığın seyri konusunda bilgilendirilmeli ve yılda bir kez poliklinik takiplerini bırakmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

3- Özellikle 10 yıldan uzun süredir HBV'ye bağlı kronik aktif hepatit tanılı hastalarda karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski de artabileceğinden rutin kan tetkikleri ve

hepatit belirteçleriyle birlikte yılda bir defa ultrasonografi ve alfa fetoprotein de bakılmalıdır.

4- HBsAg pozitif bireylerde alkol kullanımının sağlıklı kişilere göre daha fazla karaciğer harabiyeti yaptığı bilinmektedir. Alkol kullanımı; inaktif taşıyıcı ve kronik aktif hepatit hastalarında siroza ilerleme ihtimalini arttırırken, siroz tanısı almış hastalarda ise hastalığı progrese ettiği ve HSK gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle HBsAg pozitif saptanan tüm bireylerde az miktarda bile olsa alkol kullanımı yasaklanmalı, riskleri ve doğuracağı sonuçlar açısından hastalara bilgi verilmelidir.

5- DM tanısı olan HBsAg pozitif bireylerde siroz daha sık görülmektedir. Bu hastalar siroz açısından daha yakın takip edilmelidir. Kan şekeri regülasyonunun da sıkı takibi gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda siroz geliştikten sonra, kullandıkları oral antidiyabetiklere dikkat edilmeli, hepatotoksik antidiyabetikler kesilmeli yerine insülin başta olmak üzere hepatotoksitesi olmayan antidiyabetikler başlanmalıdır. Bu açıdan hastalar gerekirse endokrinoloji kliniği ile birlikte takip edilmelidir. Özellikle siroz tanısı olan tüm HBsAg pozitif bireylerin poliklinik takiplerinde açlık kan şekeri de bakılması, olası bir DM tanısını erken yakalama ya da DM tanılı hastalarda kan şekeri kontrolü açısından ve hastalığın progresyonunu engelleme açısından katkı sağlayacaktır.

ÖZET

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ'NE BAŞVURAN HASTALARIN HEPATİT B VİRÜS SEROPREVELANSININ VE BAZI DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ

Amaç: Çalışmamızda HBsAg pozitif; inaktif taşıyıcı, kronik aktif hepatit ya da HBV 'ye bağlı karaciğer sirozu tanımlı hastalarda HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA ve Delta Antikor sıklığı ile bazı demografik özelliklerin belirlenmesi, bunların alkol ve sigara kullanımı ve bazı sistemik hastalıklarla (diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hipertrigliseridemi, obezite) ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji/Hepatoloji polikliniklerine başvuran HBsAg pozitif; inaktif taşıyıcı (n=214), kronik aktif hepatit (n=254) ya da HBV 'ye bağlı karaciğer sirozu (n=135) tanısı almış toplam 603 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 49.1±14.7 (19-88) yıldır. Hastaların %42.5'i kadın, %57.5'i erkek idi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, seroprevalansı, demografik özellikleri, alkol, sigara kullanımı ve bazı sistemik hastalıklar ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların %35.5'i inaktif taşıyıcı, %42.1'i kronik aktif hepatit ve %22.4'ü siroz tanısı almıştı. Tüm bireylerin tanı anında %17.1'inde HBeAg, %82.8'inde Anti-HBe, %13.7'sinde Delta Antikor pozitif bulundu. Hastaların %4'ünde takipte anti-HBs pozitifliği geliştiği saptandı. İnaktif HBsAg taşıyıcılarda yıllık anti-HBs serokonversiyon oranı %2.79 olarak saptandı. Bireylerin %36.2'sinde HBV-DNA değeri <2000 iu/ml bulundu. HBeAg değeri; inaktif taşıyıcılarda %0.5, kronik hepatit hastalarında %30 ve siroz hastalarında %19.3, anti-HBe değeri; inaktif taşıyıcılarda %98.1, kronik hepatit tanımlı hastalarda %70.2 ve siroz hastalarında %82.1, Delta Antikor pozitifliği ise siroz hastalarında %25, inaktif taşıyıcılarda %7.1 ve kronik hepatit hastalarında %10.4 olarak saptandı. HBV-DNA değeri, kronik hepatit hastalarının %98,4'ünde ve siroz hastalarının tamamında 2000 iu/ml'nin üzerinde bulundu. Siroz hastalarında DM görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti. Tüm hastaların %33.3'ü alkol kullanıyordu. Aşırı alkol kullananlarda siroz görülme oranı belirgin olarak fazlaydı. Çalışmamızdaki tüm

hastalar alındığında sigara içenlerin oranı %40.8 idi. Kronik hepatit hastalarında bu oran %36.5 iken sirozlularda %46.6 bulundu.

Sonuç: HBsAg (+) bireylerin tayininde ve takibinde HBV serolojisine bakılması, DM varlığı ve alkol kullanımı çok önemlidir. Bölgemizde HBsAg pozitif bireylerde anti-HBe pozitiflik oranı %82.8'dir. Kronik aktif hepatit ve siroz hastalarında HBeAg pozitifliği belirgin olarak daha yüksektir. İleri yaş, erkek cinsiyet ve DM varlığı, siroz gelişimi için bağımsız risk faktörleridir. Kronik aktif hepatitten siroz gelişimi, ortalama 10 yılda gerçekleşmektedir. Bu nedenle HBsAg pozitif bireylerin tanısında ve takibinde bu parametreler mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: HBV, HBeAg, HBV-DNA, Delta Antikor, Alkol, DM

SUMMARY

DETERMINING THE SEROPREVALANCE OF HEPATITIS B VIRUS AND SOME DEMOGRAFIC FEATURES OF PATIENTS WHO WERE ADJUSTED ADNAN MENDERES UNIVERSITY

Aim: In our study, it was aimed that frequency of HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA and Delta Anticor; assign some demografic features, correlation of using cigarettes and alcohol and some systemic diseases like diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, chronic hearth disease, obesity in patients with HBsAg positive, inactive carrier, chronic active hepatitis and liver cirrhosis which HBV cause.

Method: In our study, 603 patients with HBsAg positive; inactive carrier (n=214), chronic active hepatitis (n=254) and liver cirrhosis which HBV cause (n=135) who were admitted to Adnan Menderes University Gastroenterology/Hepatology clinic between the dates of May 2015 and May 2017 were included. Average age was 49.1 ± 14.7 (19-88). %42.5 of patients were females, %57.5 were males. Data was obtained retrospectively and it was studied that seroprevalance and relationship between demografic features, use of alcohol, smoking and some systemic disease.

Results: %35,5 of patients was inactive carrier, %42.1 was chronic active hepatitis and %22.4 was liver cirrhosis. HBeAg in %17.1, Anti-HBe %82.8 and Delta Anticor in %13.7 of persons were positive. Anti-HBs positivity was detected in %4 of patients in clinical course. Seroconversion ratio of anti-HBs was found as %2.79 in inactive HBV carriers yearly. HBV-DNA level was under 2000 iu/ml in %36.2 of patients HBeAg positivity ratio was in %0.5 in inactive carriers, %30 in cronic hepatitis patients and %19.3 in liver cirrhosis. Anti-HBe positivity ratio was in %98,1 in inactive carriers, %70.2 in cronic hepatitis patients and %82.1 in liver cirrhosis. Delta Anticor positivity ratio was in %7.1 in inactive carriers, %10.4 in cronic hepatitis patients and %25 in liver cirrhosis. HBV-DNA levels was under 2000 iu/ml in all inactive carriers while above 2000 iu/ml in all liver cirrhosis patients and %98.4 of chronic hepatitis patients. Diabetes mellitus was seen higher in liver cirrhosis that statistically significant. %33.3 of all patients were alcohol drinker, cirrhosis was seen much more in heavy alcohol drinker. The rate of

smokers were %40.8 when all the patients in our study were taken. This rate was %36.5 in chronic hepatitis patients and %46.6 in liver cirrhosis.

Conclusion: Alcohol , DM and HBV serology is very important parameters while searching and following HBsAg positive persons. Anti-HBe positivity ratio is %82,8 in HBsAg positive persons in our region. HBeAg positivity is evidently higher in chronic active hepatitis and cirrhosis patients. Advanced age, male gender, DM are independent risc factors for progressing to cirrhosis. Progressing cirrhosis from chronic active hepatits takes approximately ten years. So this parameters should be evaluated in the diagnosing and following of HBsAg positive persons.

Key Words: HBV, HBeAg, HBV-DNA, Delta Anticor, Alcohol, DM

KAYNAKLAR

1. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* 2009 May; 49(5 suppl): 13-21.
2. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017; 67(2): 370-98.
3. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases* 2011; 11: 337.
4. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015. [Internet] <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>. Erişim: 6.11.17.
5. K lah C, Yalınay  ırak M. Ankara b lgesindeki hepatit B virus genotiplerinin DNA analizi yöntemi ile belirlenmesi. *Mikrobiyol B l* 2010; 44(2): 245-53.
6. Akıncı D. Kronik Hepatit B Hastalarında Oral Antiviral İlaçların Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Düzce; Düzce Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, 2015.
7. Campbell MS, Reddy KR. Review article: The evolving role of liver biopsy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20(3): 249-59.
8. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12): 2212-9.
9. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; 48(1): 2-19.
10. Rahman MA, Hakim F, Ahmed M, Ahsan CR, Nessa J, Yasmin M. Prevalence of genotypes and subtypes of hepatitis B viruses in Bangladeshi population. *SpringerPlus*. 2016; 5: 278.

11. Jazayeri SM, Alavian SM, Dindoost P, Thomas HC, Karayiannis P. Molecular variants of hepatitis B surface antigen. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ (eds) Viral Hepatitis 4th edition. Wiley, 2013: 107-126.
12. Arıkan A, Şanlıdağ T. Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2016; 29(2): 56-9
13. Sayan M, Doğan C. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronical hepatitis B. Annals of Hepatology 2012; 11 (6): 849-54.
14. Blits L, Pujol FH, Swenson PD, et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. J Clin Microbiol 1998; 36: 648-51.
15. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.
16. Diestag JL. Chronic Viral Hepatitis: Chronic Hepatit B. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Disease (6 th Ed). Churchill-Livingstone, New York, 2005: 1441-64.
17. Kıryan M. Hepatit B Virüsü. Editörler: Tekeli E, Balık İ Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, Karakter Color A.Ş. 2003: 86-120.
18. Hunt C, McGill J, Allen M, Condreay L. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. Hepatology 2000; 31: 1037-44.
19. Broderick A, Jonas MM. Hepatitis B and D. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds), Textbook of Pediatric infectious diseases (5 th Ed) WB Saunders Company, Toronto, 2004: 1863-81.
20. Millice D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis virus enfection. Hepatology 2003 Nov; 38(5) : 1075-86.

21. Tekeli A. Hepatit B Virusunde Mutasyon ve Önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editorler). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005. 160-8.
22. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res 2004; 106(2): 199-209.
23. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. Antiviral Research 2015; 121: 47-58.
24. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 2012, Antalya, Kongre kitabı, s:69.
25. WHO. Preventing perinatal Hepatitis B virus transmission; A guide for introducing and strengthening Hepatitis B birth dose vaccination. 2015. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208278/1/9789241509831_eng.pdf. Erişim: 6.11.17.
26. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45(2): 507-39.
27. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep. 2006; 55(6) :1-33.
28. Beasley RP, Alter HJ, Brandeu ML, Church DR, Evans AA, Hagan H et al. Hepatitis and Liver Cancer:A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. Prevalence and Incidence of Hepatitis B and Hepatitis C WorldWide Washington (DC): National Academies Press (US) Co. 2010: 22-4.
29. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. K Kılıçturgay (ed). Viral Hepatit 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 76-7.

30. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP. Treatments for hepatitis B. Clin Infect Dis 2004; 39: 1353-62.
31. S.Birengel, E.Tekeli. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi, Editörler: İftihar Köksal, Hakan Leblebicioğlu. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar kitabında, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 11-24.
32. Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted 2003; 12(6): 211-14.
33. Pungpapong S, Kim W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc 2007;82: 967-75.
34. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures . J Viral Hepat 2004; 11: 97-107.
35. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007. 1. baskı İstanbul: Ohan Matbaası; 2007: 118-22.
36. Özaçar T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008: 1882-904.
37. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. International Journal of Medical Sciences 2005; 2(1): 50-7.
38. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B. [Internet]
http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf. Erişim tarihi: 30.10.2017.
39. Öztürk C. HBV vaccines. Turk J İmmunol 2010; 15(1): 14-9.
40. Aydın K. Hepatit B virüs aşılı. ANKEM Derg 2007; 21(2): 121-4.
41. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. Am J Prev Med 1998 Jul; 15(1): 1-8.

42. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 483-90.
43. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA. *Journal of virological methods* 2004; 118(1): 69-72.
44. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen HL, Mutimer D, Pol S, et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012; 57(1): 167-85.
45. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Seminars in Liver Disease* 1995; 15(4): 340-59.
46. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958; 35(2): 190-9.
47. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology Gut* 1999; 45 (Suppl 4): IV1-IV11.
48. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: Treatment strategies for the next millenium. *Ann Intern Med* 2000; 46: 723-31.
49. Felek S. Karaciger ve Safra Yolları enfeksiyonları. Felek S (Ed). *Sistemik enfeksiyon Hastalıkları*, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000: 195-212.
50. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktüel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)* 2003; 8(5): 25-31.
51. Savas C, Simsek H. Kronik Hepatitler. Ömür U, Ünal S (Ed). *İnfeksiyon Hastalıkları II*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002; 593-600.
52. Can G, Can H, Yılmaz B, Korkmaz U, Ümit HC, Poşul E. Kronik Hepatit B ve C'li hastalarda karaciğer hastalığının farklı evrelerinde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2016; 7(25): 28-40.

53. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008; 6(12): 1315-41.
54. Anderson M G, Murray-Lyon I M. Natural history of the HBsAg carrier. *GUT* 1985; 26: 848-60.
55. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987; 7: 302-6.
56. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Taterella M, Colomba M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118(3): 191-4.
57. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, Côté J, Richer G. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994 Apr; 106(4): 1000-5.
58. Altınbaş A, Yılmaz B, Ekiz F, Aktaş B, Çoban Ş, Başar Ö, Yüksel O. HBsAg pozitif hastalarda delta hepatit seropozitiflik sıklığı. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2012; 34: 56-9.
59. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, Güvenç Hİ, Akbaş H, Ögünç D, et al. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Olan Hastalarda HBsAg ve HBeAg Değerlerinin HBV DNA ve Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ile Karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(3): 119-22.
60. Odaibo GN, Ola SO, Olaleye OD. Hepatitis B virus DNA in patients with HBsAg in south western Nigeria. *J Med Virol* 2013 Feb;85(2): 214-8.
61. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 1-2.
62. Deinstag JL. Akut Viral Hepatitler. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. (eds) Çeviri editörü: Biberoğlu K. *Harrison's principles of Internal Medicine (Türkçe)*, Onyedinci Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 1932-49.

63. Abera H, Gordien E, Desalegn H, Berhe N, Medhin G, Mekasha B, et al. Hepatitis delta virus infection in a large cohort of chronic hepatitis B patients in Ethiopia. *Liver Int* 2017 Oct 4. doi: 10.1111/liv.13607.
64. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology* 1991; 13: 413-16.
65. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Yüce M, Yaman G. HBV-DNA pozitif olgularda HDV-RNA sıklığı. *Viral hepatit dergisi* 2012; 18: 34-6.
66. Sonsuz A, Kronik Hepatit ve Delta. *Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*, No:28, Ocak 2002, 67-8.
67. Luma HN, Eloumou SAFB, Okalla C, Donfack-Sontsa O, Koumitana R, Malongue A, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis delta virus infection in a Tertiary Hospital setting in Cameroon. *J Clin Exp Hepatol* 2017 Dec; 7(4): 334-39.
68. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000; 114: 411-2.
69. Sakarya S, Tuncer G, Yasa MH, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. et al. Aydın Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle ilişkisi. *Klinik Dergisi* 2001; 14: 22-4.
70. Yasa MH, Kadıköylü G, Sakarya S, Tuncer G, Karaoğlu AÖ, Yükselen V et al. Aydın Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansı ve son 10 Yıl İçerisindeki Değişim. *Tur J Gastroenterol* 2003; 14: 116.
71. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003;39 (Suppl 1): 212-9.
72. Özdemir S, Kural Sezer E, Sonsuz A, Başaranoğlu M, Şentürk H, Özbay G, et al. Asymptomatic "healthy" HBsAg carrier state in Turkey. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (3): 141-4.

73. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı. *Gastroenterohepatoloji* 1996; 7: 178-83.
74. Cunha-Silva M, Marinho FRT, Oliveira PF, Lopes TM, Sevá-Pereira T, Lorena SLS, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Braz J Infect Dis* 2017 Jul - Aug; 21(4): 441-7.
75. Ntagirabiri R, Munezero B, Nahimana C, Ndabaneze E. Hepatitis B virusgenotypes and evolutionary markers in chronic HBsAg patients in Bujumbura. *Afr Med J* 2016; 23: 95.
76. Han SH, Martin P. Diabetes mellitus: a predictor of cirrhosis in chronic viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2000 Apr; 30(3): 227-8.
77. Aygün C, Gözel S, Yalnız M, Bahçelioğlu H.İ. Kronik Viral Hepatit B tanısı olan hastalarda Diabetes Mellitus sıklığı ve karaciğer fibrozu üzerine etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010; 9(1): 22-6.
78. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005 Nov; 54(11): 1610-4.
79. Giovanna Fattovich, Flavia Bortolotti, Francesco Donato. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48(2); 335-52.
80. Shimizu I. İmpact of eoestrogens en the progression of liver disease. *Liver Int* 2003; 23(1): 63-9.
81. Chen CJ, Yane HA, Iloeje UH et al. Predicting liver disease complications (HCC and cirrhosis) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: The R.E.V.E.A.L.-HBV study. *Journal of Hepatology* April 2006; 44(2): 182-7.
82. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study

Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006 Mar; 130(3): 678-86.

83. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ , Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27(özel sayı 1): 2-18.

84. Jee SH, Ohrr H, Sull JW. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1159-64.

85. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. Lancet 1982 Dec 4; 2(8310): 1243-4.

86. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. An epidemiologic study of effects of alcohol in the liver in hepatitis B surface antigen carriers. Am J Epidemiol 1988 Aug; 128 (2): 277-84.

87. Buzrul S. Türkiye’de Alkollü İçki Tüketimi. Journal of Food and Health Science 2016; 2(3): 112

88. Ünal B. Ergör G. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. 1. Baskı Ankara: Anıl Matbaası 2013; 57-64.

89. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. Hepatology 1997 Sep; 26 (3) (Suppl 1): (2-10).

90. Öksüz M, Çolakoğlu S, Doran F, Işıksal FY, Koçak F, Abaylı B. Sigara içiminin kronik hepatit B ve C histopatolojisi üzerine etkisi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2003; 2: 50-3.