

163559

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim Hastanesi ve Doğumevi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Başhekim.Dr.Hüseyin Aldemir

HBsAg(+) GEBELERDE TRANSPLASENTAL GEÇİŞİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Koray Şener

Tez Danışmanı: Şef Op.Dr.H.Cemal ARK

İstanbul-2005

ÖNSÖZ

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlamış olan eski başhekimimiz Şef Op.Dr.Metin Nurluoğlu'na ve şu an aynı görevi üstlenmiş olan başhekimimiz Sayın Şef Dr.Hüseyin Aldemir'e,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olmasından mutluluk ve huzur duyduğum, değerli hocam Şef Op.Dr.H.Cemal Ark'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum hocalarım, Şef Op.Dr.Yavuz Ceylan, Şef Doç.Dr.Ahmet Gülkılık, Şef Op.Dr.Ali İsmet Tekirdağ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca yine destek ve ilgilerini esirgemeyen şef muavinlerimiz,uzmanlarımız ve bu tezi oluşturmamda bana yardımlarını esirgemeyen Op.Dr.Ahmet Gül'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmada hastanemizde laboratuvar açısından bana her türlü desteği sağlayan Dr.Önder Ulucaklı'ya ve bakteriyoloji laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlara teşekkür ederim.

Laboratuvar açısından yine bana desteklerini esirgemeyen Özel Gelişim Laboratuvarından Neslihan Hanım'a ve Dr.Nur Hanım'a teşekkür ederim.

Aynı ortamı paylaştığım, tüm uzman olmuş ve şu an asistan olan çalışma arkadaşlarıma sevgiyle teşekkür ederim.

Sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürler.

Dr.Koray Şener

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
YÖNTEM ve GEREÇLER.....	28
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	46
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	48

GİRİŞ ve AMAÇ

Viral hepatit hastalığının öyküsü çok eskilere dayanmaktadır. Bulaşıcı sarılık, ilk kez M.Ö. 5. yüzyılda Yunanistan'da tarif edilmiştir(43). Bugün hala viral hepatitler, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur.

Viral hepatitlerden Hepatit B, bulaştırıcılığı ve yaygınlığı nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır, bunun yanında önlenebilirliği nedeniyle de araştırılması ve virüsle karşılaşmamış insanların korunması önemli bir konudur.

Hepatit B virüsü(HBV), başlıca kan yoluyla, anneden fetusa vertikal geçişle ve aile içi horizontal yolla bulaşıcılığını gösterir. HBV'nin oluşturduğu hastalık akut geçirildikten sonra, hasta ya iyileşir ya da bu hastalık etkenini ömür boyu taşır ve kronik taşıyıcı olur. Bu taşıyıcılar kıtalara ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Sosyoekonomik durumları kötü, üçüncü dünya ülkelerinde çok sık olarak görünmektedir. (Taşıyıcılık oranı, Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde %0.1-0.2 iken, bu oran Afrika ve uzak doğuda %10-15 civarındadır(69).)

Yaygınlığına gelince Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada Hepatit B hastalığını geçirmiş 2 milyar kişi vardır. Halen tüm dünyada 350 milyon kişinin kronik taşıyıcı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalara göre Türkiye nüfusunun %5-10'nun taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir(22). Dolayısıyla halen ülkemizde 3-6 milyon kişi kronik Hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısıdır.

HBV'ye maruz kalmış gebelerden yenidoğana geçiş, endemik bölgelerde daha yüksek olmakla birlikte, HBV'nin annede oluşturduğu etkiye göre %15-20 ile %70-90 oranında değişmektedir(17). Böylelikle bir çok yenidoğan belki de henüz doğmadan HBV'ye maruz kalacak, belki de doğum sonrası kronik hastalık sebebiyle ölecektir.

Bu çalışmada amacımız, daha önce HBV yönünden gerekli tedbirleri almamış ve hastanemiz kadın doğum kliniğine başvurmuş, Hepatit B taşıyıcı veya hastası gebeleri tespit ederek, doğan bebeklerin ne oranda intrauterin HBV'ne maruz kaldıklarını ortaya koymaktır.

Bu amaçla, hastanemizdeki gebelik takiplerinde HBV'ye maruz kalmış olduğu anlaşılmış olan ve doğum yapmak üzere gelen gebeleri ve hemen doğum sonrası kordon kanlarını araştırarak, yenidoğana intrauterin geçiş düzeyini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tıp tarihine bakıldığında, ilk kez Hippocrates'in viral hepatite bağlı olduğu sanılan, bulaşıcı hastalığı tarif ettiği görülmüştür. XII. yüzyılda İtalya'da Papa Zacharias Mainz başpiskoposuna yazdığı bir mektupta sarılık salgınından söz etmiştir. Hastalığın bilimsel ilk tanımlanması 1865'de, büyük patoloji ustası Virchow tarafından yapılmış ve koledokta mukuslu bir birikim görüldüğünden "kataraktik" ismi verilmiştir(43).

XX.yüzyıla gelindiğinde, özellikle 2. dünya savaşında edinilen deneyimler, viral hepatit üzerine dikkatleri çekmiş, ilk kez Mac Callum serum hepatit ve enfeksiyöz hepatit olarak iki tip tanımlamıştır(31). Ancak bu yıllarda, hastalık deney hayvanlarına bulaştırılamadığından, bu çalışmalar gönüllüler üzerinde yapılmıştır. 1960'ların başında Krugman ve arkadaşları, referans Hepatit A Virüs (HAV) suşu MS-1 izole etmişlerdir(8).

1963'de Blumberg ve arkadaşları, bir Avustralya yerlisinin kanında tespit ettikleri ve "Avustralya (Au) Antijeni" olarak isimlendirdikleri oluşumun, Hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuşlar ve Hepatit B yüzey antijen(HBsAg) olarak bugünkü ismini almıştır. 1973'de Feinstone ve arkadaşları, HAV ile enfekte hastaların dışkılarında, immün elektron mikroskopisinde HAV virionlarını saptamışlar, Prince ve arkadaşları 1974'de Non-A Non-B hepatit yerine, Hepatit C virüs(HCV) adını önermişlerdir. 1977'de Hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) pozitif kronik karaciğer hastalarının, karaciğerinde Hepatit D virüsünü(HDV) saptamışlardır. 1979'da Dane ve arkadaşları HBV partikülünü (virion) göstermişler, bu tarihten itibaren çalışmalar devam etmiş, 1979'da HBV klonlanmıştır. 1981'de plazma kaynaklı aşı, 1986'da rekombinant HBV aşısı, aynı yıllarda HAV aşısı geliştirilmiş olup, 1989 yılında HCV klonlanmıştır(8,36).

1990 yılında Hepatit E virüsünün(HEV) klonlanması ile viral hepatitlerde önemli bir aşama elde edilmiştir. 1996'da Linnen ve arkadaşları, "Non A-E virüsleri" içinde bulunan yeni bir etken tanımladıklarından buna Hepatit G virüsü(HGV) adı verilmiştir(44). Flaviviridae ailesine ait tek sarmallı ribonükleik asit(RNA) virüsü olan HGV, yaygın bir dağılım göstermektedir. Bu virüs, Amerika'daki kan donörlerinin %1-2'sinde bulunmaktadır. HCV ya da HBV'den daha sık rastlanmaktadır(3).

Ayrıca Cytomegalovirüs(CMV), Epstein-Barr Virüsü(EBV), Herpes Simplex Virüs(HSV), Varicella-Zoster Virüs, sarı humma, ve Rubella gibi virüsler de sporadik hepatite neden olmaktadır(21).

HEPATİT B VİRÜSÜ

1.Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV tümü benzer özellik gösteren ve hepatotropizm eğilimleri ile karaciğerde kronik bir enfeksiyona yol açabilen, hepadnaviridae ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür.DNA virüsü oldukları halde, retrovirüslerin replikasyon yöntemlerini kullanırlar.HBV hala invitro yöntemlerle elde edilememiş, ancak genomu, bakteri, maya ve memeli hücre vektörlerinde klonlanmıştır(80).

Akut ve kronik hepatitli hastaların serumlarının, ultrasantrifigasyon işlemini takiben elektron mikroskopunda incelenmesiyle üç ayrı tipte partikül gözlenir;

a.Dane partikülü

b.HBsAg pozitif tüm serumlarda görülen küresel partiküller

c.Özellikle replikasyon olan olgularda filamentöz partiküller

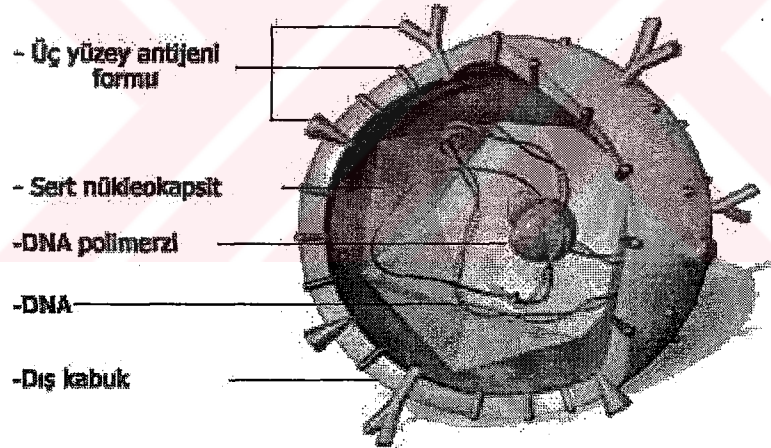
HBsAg pozitif olan tüm serumlarda 22nm çapında küresel partiküller görülür, bazı serum örneklerinde bu partiküllerin yanında, 22nm çapında ancak farklı uzunluklarda tubuler yapılara rastlanır.Diğer bazı serumlar ise 22nm'lik oluşumlara ilaveten, iç içe girmiş iki bölgeden ibaret 42nm çapında büyük küresel yapılar içerirler.Günümüzde "Hepatit B Virionu" olduğu bilinen kompleks yapı 42nm'lik bu partiküller, 1970'de ilk tanımlayan araştırmacının adıyla anılırlar(Dane partikülleri).Dane partiküllerinin sayısı her zaman diğerlerine oranla daha azdırlar.Genelde 22nm'lik partiküllerin sayısı 109/ml kadardır.Dane partikülleri özellikle kronik hepatitlilerde,diğer partiküllerin sayısına yaklaşı(50).

HBV'nin bulaşmasının Dane partikülleri ile olduğu, immünolojik özellik taşıyan 22nm'lik partiküllerin ise enfeksiyöz olmadıkları tespit edilmiştir.Üç tip partikülün de Anti-HBs antikorlarıyla reaksiyon oluşturması, tümünün yapısında, HBsAg olduğunu gösterir.Ancak 22nm'lik partiküllerin tamamı bu antijenden oluşurken, Dane partiküllerinin sadece 7nm kalınlığındaki dış bölgesi lipid tabakası içine entegre olmuş HBsAg'den meydana gelir, bu tabakanın altında 28nm çapındaki "Core" bölgesi bulunmaktadır.Dış tabaka non-anyonik deterjanlar ile parçalanabilmektedir."Core" bölgesi anti-HBs antikorları ile reaksiyon vermez, anti-HBc ile reaksiyon verir.Normal

olarak kanda çıplak “core” partikülü bulunmadığından, serolojik olarak HBcAg tespit edilemez.

Günümüzde, HBcAg adı verilen bu iç bölgenin dışındaki kılıf tabakasından farklı bir antijenik yapıya sahip olduğu bilinmektedir(50,77).Nükleokapsid bölgesi HBcAg özelliği yanında, core antijenin yapısal değişikliğe uğramış şekli olan HBcAg’i özelliğini de taşır.Bu iki antijen dışında core kısmı içinde virüs DNA’sı DNA polimeraz enzimi ve DNA’ya kovalen bağlarla bağlanmış bir polipeptit yer alır.HBV’nin bulaşması Dane partikülleri ile olmaktadır.Enfeksiyon esnasında bu partiküllerle beraber HBsAg’dan meydana gelen küresel ve tubuler yapılar da sentezlenir, ancak immünojen özelliği olan bu oluşumlar enfeksiyöz değildir(5).

HBV PARTİKÜLÜNÜN TEMEL YAPISI



Şekil 1.Üç HBsAg içeren dış yüzey katı nükleokapsülü çevreliyor.Nükleokapsülün içinde HBV genomik DNA ve virüs DNA polimerazı bulunmaktadır.

HBV genomu 1974’de Williams S. Robinson tarafından izole edilmiştir(62).HBV genomu çember şeklinde, kısmen çift sarmallı 3200 nükleotitten oluşur.Uzun zincir tam kapalı, kısa zincir 5’ ucundan 300 baz çifti uzaklıkta açıktır.Genom üzerinde dört tane protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi (open reading frame-ORF) saptanmış, bunlar; S, C, P ve X genleri olarak adlandırılmıştır(85).

HBV'nün dış kılıfı üzerinde üç tip protein vardır(73).Küçük protein (S protein) HBsAg'yi, ortanca potein (M protein) Pre-S2'yi ve büyük protein (L protein) ise Pre-S1'i meydana getirir.Aslında bu proteinler tek bir genin (S geni) ürünleri olup, protein sentezinin tek bir gen üzerindeki farklı başlangıç kodlarından harekete geçmesi sonucu farklı ürünlerin ortaya çıkması ile oluşmaktadır.Bunlar okuma işleminin başladığı yere göre;

. **Büyük protein (Large Protein:L):**Okuma birinci kodundan başlarsa, S geninin ön kısmındaki, 389 aminoasitlik, Pre-S1+Pre-S2+S bölgelerine ait "Large Protein" okunur.

. **Orta Prorein (Midlle Protein:M):**Okuma ikinci başlangıç kodundan başlarsa, Pre-S2+S bölgelerine ait "M Protein" okunur ve 281 aminoasit içerir.

. **Küçük Protein (Small Protein:S):**Okumanın üçüncü kodundan başlamasıyla, 226 aminoasitlik "S Protein" okunur(48,77).

C Geni: Okumanın başladığı bölgeye göre 183 aminoasitlik HBcAg veya 212 aminoasitlik HBcAg prekürsörü olan polipeptidi sentezler.HBcAg kanda sadece Dane partikülleri içinde bulunur.HBcAg'nin immünotolerans oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir(48).

P Geni: Genomun $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturup reverse transkriptaz aktiviteye sahip olan DNAPolimerazı kodlar.P geni replikasyonun belli bölümlerinde regülatör rolü oynar.

X Geni: Transkripsiyonel ve transaktivatör görevi olan X proteinini kodlar.X proteininin HBV genomunda spesifik bir bölgeyi etkileyip tüm viral genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği sanılmaktadır(62).

HBsAg'nin beş ayrı determinantı vardır.Bunlar; "a, d, y, w, r"dir.HBsAg partiküllerinin tümünde, "a" antijenine ek olarak "d" veya "y" ile "w" veya "r" antijenleri bulunur.HBsAg'nin "ayw1", "ayw2", "ayw3", "ayw4", "ayr", "adw2", "adw4" ve "adr" olmak üzere 8 subüniti gösterilmiştir.HBsAg subnitlerinin coğrafi dağılımları, epidemiyolojik faktörlerle ilişkileri üzerinde durulmuştur.Bunların coğrafi dağılımları şöyledir;

- adw : Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık
- ayw : Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Afrika'da en sık
- adr : Güneydoğu Asya'da en sık
- ayr : Nadirdir (82).

Bir çalışmada Gianotti-Crosti sendromunun sadece “ayw” subüniti ile görüldüğü kaydedilmektedir(71).Yine Japonya’da yapılan bir çalışmada “adr” subüniti ile enfekte olan hastalarda HBeAg’nin, Anti-HBe’ye serokonversiyonun geç olduğu, bu nedenle “adr” taşıyıcılarında kronik karaciğer hastalığı riskinin daha fazla olduğu kaydedilmiş ise de, HBsAg subünitleri ile klinik sonuçlar arasında bir ilişki kurulamamıştır(71).

2. Hepatit B Virüsünün(HBV) Replikasyonu

HBV replikasyonunun ilk aşaması, virüsün hedef aldığı hücreye bağlanarak iç kısımlara geçebilmesidir.HBV’nin hepatositlere bağlanmasında, Pre-S bölgesinin rolü olduğu düşünülmektedir.Enfekte ettikleri hedef hücrelerle teması takiben serbest kalan HBV DNA’sı, hücre çekirdeğine geçer ve DNA polimerazın etkisiyle sonuçta süper kıvrımlı, tamamı çift sarmallı, çember şeklinde DNA molekülü meydana gelir.

Konak hücre RNA polimerazın etkisiyle bu DNA’dan “pregenom” şeklinde mRNA’ların transkripsyonu gerçekleşir.Daha sonraki aşamada yapısal proteinleri ile DNA polimeraz ve revers transkriptaz gibi enzimler sentezlenir.Bu esnada pregenom, oluşan core partikülü içine yerleşerek yeni DNA replikasyonunu başlatır.(+) RNA’dan DNA(-) polimerazın reverse transkriptaz etkisi ile (-) DNA iplikçığı sentezlenir.Önce RNA-DNA hibrid molekülü, daha sonra (-) DNA iplikçığı kalıp olarak kullanılarak, (+) DNA zincir sentezi başlar.Bu arada geride kalan RNA molekülü sindirilip yok edilir.Sonuçta (+) DNA zinciri tamamlanmadan kesilir ve ortaya “kısmen çift sarmallı” DNA molekülünü içeren viral partikül, konak hücrenin dışına çıkar(15,80).

3. HBV Antijen ve Antikorları

HBV antijenlerine(Ag) karşı özgül antikorlar(Ak) meydana gelmekte ve bu Ag/Ak’ların serum örneklerinde hastaların takibi, toplumların ve çeşitli risk gruplarının taranması yapılabilmektedir.Burada serolojik tanı amacı ile pratikte kullanılan Ag/Ak sistemlerine değineceğiz.

• HBsAg(HBV yüzey antijeni) ve Anti-HBs:

Lipoprotein yapısında olup, serumda veya diğer vücut sıvılarında Dane partikülünün bir komponenti olarak veya 20-22nm çapında küre veya silindir biçiminde ayrı olarak bulunur.Serumda varlığı, akut HBV enfeksiyonunu ve kanın enfekte olduğunu gösterir.HBsAg karakteristik olarak hastalığın klinik ve biyokimyasal özelliği belirmeden 1-6 hafta önce yani inkübasyon döneminde belirir, nekahat döneminde kaybolur.Bu antijene spesifik Anti-HBs haftalar veya aylar sonra belirir ve ömür boyu

varlığını korur.Bu nedenle saptanması, daha önce HBV enfeksiyonunu ve kısmen ileriye yönelik korunmayı gösterir.HBsAg akut hepatit olgularında 2-6 ay içinde kaybolur.Varlığının 6 aydan fazla sürmesi durumunda hastalığın kronikleşmesi söz konusudur.

- **Hepatit B Core Antijeni(HBcAg) ve Anti-HBc:**

42 nm çapındaki intakt virion kimyasal maddeyle parçalanırsa 27nm çapındaki nükleokapsid core partikülü izole edilebilir.Çıplak core partikülleri dolaşımda bulunmazlar.Nükleokapsid üzerindeki antijen Hepatit B Core antijen olarak adlandırılır.HBsAg ile asla çapraz reaksiyon vermez(81).HBcAg kanda sadece Dane partikülleri içinde bulunur, hepatositlerde ise nükleusta yer alır.Çekirdeğe karşı Ak.(Anti-HBc) genellikle hastalığın klinik olarak ortaya çıkışı ile belirir ve giderek azalarak yıllar ve yaşam boyunca devam eder.Anti-HBc ayrıca kronik HBsAg taşıyıcılarında bulunur.IgG sınıfıdadır, akut enfeksiyonlarda IgM ön plandadır.

- **Hepatit B “e” Antijen(HBeAg) ve Anti-HBe:**

Virüsün çekirdeğinden türeyen bir peptittir ve sadece HBsAg pozitif serumlarda bulunur.Dolayısıyla üretimi DNA polimeraz aktivitesine paralellik gösterir(11).HBeAg klinikte yüksek bulaştırıcılık ve viral replikasyonun mevcut olduğunu göstermede son derece önemli bir antijendir.Akut hepatitli hastada erken evrede geçici olarak yükselir, düşüşü ile birlikte Anti-HBe ortaya çıkar.Bu durum biyokimyasal iyileşmenin ve enfeksiyonun ortadan kalktığının müjdecisi olabilir(64).

4. HBV Varyantları

Son yıllarda HBV suşlarında görülen genetik varyasyonlar, hastalığın epidemiyoloji ve seyrinin yanı sıra aşı ile korunma olgusunu da önemli oranda etkilediğinden, virolog ve molekül biyologların ilgisini çekmektedir.

Özellikle RNA virüsleri ve retrovirüslerde, viral genotip varlığı ve aynı konakta çeşitli varyantların bir arada bulunabileceği gösterilmiştir.Bu heterojenite, RNA replikasyonu ve revers transkripsiyon esnasında, olması gerekenden farklı bir nükleotidin devreye girmesinden kaynaklanır.Replikasyon aşamasında, pregenomik RNA ara kademesini kullanması nedeniyle, diğer DNA virüslerine oranla, HBV’de daha fazla mutasyona rastlanması doğaldır.Çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan nükleotid farklılıkları, HBV suşları arasında %12 oranında görülmektedir(16).HBV suşlarında görülen belli başlı mutasyonlar şunlardır:

- a) Pre-S bölgesine ait mutasyonlar; bu bölgeye ait mutasyonlar, kronik hepatitli hastaların yanı sıra, hepatocellüler karsinomali olgularda da bildirilmiştir
- b) Kılıf bölgesine ait mutasyonlar; bu bölgeye ait mutasyonlar ya HBsAg'nin rutin tarama testleri ile saptanmamasına ya da varolan Anti-HBs'lere rağmen bireylerin, yeniden HBV ile enfekte olması gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır.
- c) Pre-core bölgesi mutasyonları; genellikle HBsAg aktif viral replikasyonun söz konusu olduğu, ancak HBeAg'nin görülmediği tablolara yol açar.
- d) Core bölgesi mutasyonları; Pre-core mutantların gösterilmesini takiben diğer gen bölgelerindeki değişimler araştırılmaya başlanmıştır.
- e) Sero-negatif HBV; araştırmacıların HBV2 olarak tanımladıkları etkene ait sekans incelemeleri yapıldığından, orijinal HBV suşundan farklılıklar açıklığa kavuşturulamamıştır.
- f) HBx mutantları; Amerika'da hemodiyaliz hastalarında HBxAg ve Anti-HBx araştırılmış, bazen hiçbir serolojik göstergesi olmayan ama transferazları yüksek olgularda pozitif bulunmuş(42).

Precore/core genlerindeki mutasyonlar sonucunda bu bölgelerde kodlanan antijen farklılaşmakta ve bu durum, kronik HBV olgularının patogenezi etkilemektedir(16).

5. HBV Epidemiyolojisi

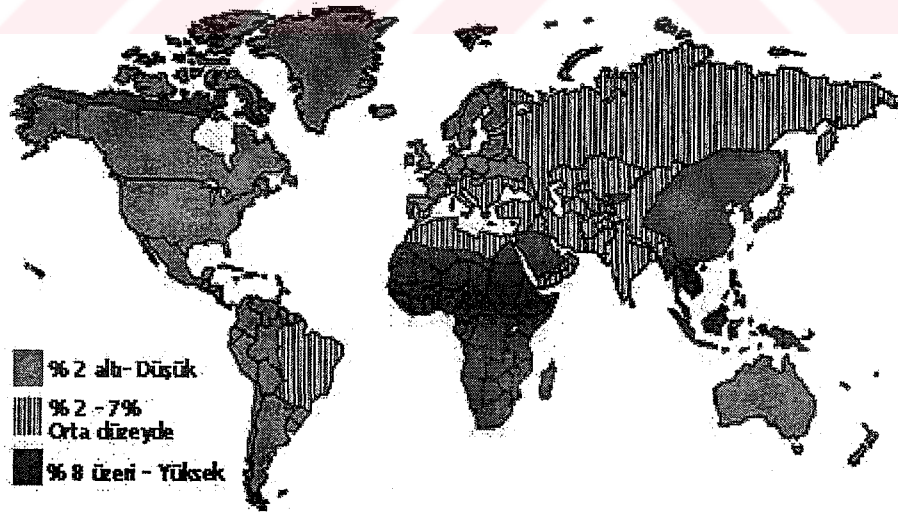
HBV enfeksiyonu ciddi bir toplumsal sağlık sorunu olmasının yanında, tedavi giderleri ve büyük iş kayıplarına sebep olması nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bugün dünya nüfusunun yarısına yakını (yaklaşık 2 milyar insan) HBV ile enfekte olmuştur. Her yıl elli milyon yeni HBV enfeksiyonu olmakta ve yıllık ölüm 1-2 milyon kadardır(74).

HBV, sigaradan sonra en önemli ikinci kanserojen olup, fulminan hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi ölümcül hastalıklara neden olabilir. Bu derece yaygın ve ciddi enfeksiyon hastalığı ile mücadelede başarılı olunması için epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gerekir.

HBsAg ve Anti-HBs gibi serumda kalıcı göstergelerin varlığı sayesinde, HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmiştir. Enfeksiyonun dağılımı, çeşitli coğrafik bölgelerde çok değişkenlik göstermektedir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya, düşük, orta ve yüksek riskli olarak bölgelere ayrılmıştır(87)(Tablo 1).

COĞRAFİK BÖLGE	(%) HBsAg(+)	(%) AntiHBs(+)	Yenidoğan enfeksiyon oranı (%)
Kuzey,Batı ve Orta Avrupa,Kuzey Amerika,Avustralya	0.2-0.5	4-6	Nadir
DoğuAvrupa,Rusya Akdeniz,Orta ve Güney Amerika, Çin,Tropik Afrika, Güneydoğu Asya	2-7	20-55	Sık
	8-20	70-95	Çok Sık

Tablo 1. Çeşitli bölgelere göre HBV prevalansı(87).



Şekil 2. HBV prevalansının şematik olarak dağılımı.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgeler, Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey, Orta ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılığı %1'in

altındadır.Enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve yetişkinlerde görülür, vakaların 2/3'ü 15-29 yaşlar arasındadır.Seksüel temas en önemli bulaşma (%35) nedenidir.Genel popülasyonda, HBV enfeksiyon insidansı düşük iken, homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller ve intravenöz uyuşturucu bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda ve bazı etnik gruplarda(zenciler gibi) enfeksiyon endemiktir(28,39).

Ortadoğu, Akdeniz Havzası, Güneydoğu Avrupa, Orta-Latin Amerika, Rusya gibi orta endemisite bölgelerinde, HBsAg taşıyıcılığı %2-7 arasında değişmektedir(87).

Türkiye'de orta endemisite grubuna sokulabilir.Türkiye'de bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır.Ancak donör taramasına ilişkin verilerin, normal popülasyonu tam yansıtmayacağı görülmektedir.İlk kez kan verecek sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 26.000 donörde %3-6 HBsAg pozitifliği saptanmıştır(6).Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliğinin (%8-14), batı bölgelerine göre daha yüksek olduğu söylenebilir(38).Çocukluk çağı grubunda yapılmış çalışma çok azdır.İlkokul çocuklarında %1.2-8.2 HBsAg pozitifliği bildirilmiştir.Ankara'da yapılan bir çalışmada beş yaş altında %8.5, beş yaş üstünde %3.3 HBsAg pozitifliği bulunmuştur(6).

Asya ve Afrika gibi endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır.10 yaşına kadar nüfusun %70-90'ı enfekte olmaktadır(39,74).Afrika'da özellikle batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %7-20 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir(2).

Son yıllarda Avrupa'da, HBV enfeksiyonunda belirgin bir düşüş olmuştur.Bu, yaşam koşullarında düzelme, çekirdek aile, sağlık koşullarında düzelme, tek kullanımlık enjektör ve sağlık malzemelerinin kullanılması ile açıklanabilir.Örneğin Yunanistan'da 1973-1987 yılları arasında 4-9 yaş grubunda taşıyıcılık, %15.1'den %0.9'a gerilemiştir(54).

Endemisitenin benzer olduğu bölgelerde, bulaşma yolları risk grupları açısından farklılık gösterir.Sağlıklı bireyler arasında taşıyıcılık oranı; tropikal bölgelerde ılıman bölgelerden, erkeklerde kadınlardan, kırsalda şehirden, bazı topluluklarda ve kötü sosyoekonomik şartlarda daha yüksektir.Yaşla beraber antikor prevalansı da artmaktadır(74).

6. HBV'nin Bulaşma Yolları:

HBV'de en önemli kaynak insandır.Enfeksiyon kaynağı, akut Hepatit B'li insanlar ve kronik taşıyıcılar ve bunlardan elde edilen kan ve kan ürünleridir.

Hepatit B Virüsünün dört ana bulaşma paterni vardır; parenteral, perinatal, horizontal ve cinsel temastır(Tablo 2).HBV'nin en yoğun olduğu vücut sıvıları potansiyel olarak enfeksiyözdür.Bunlar; tükürük, ter, göz yaşı, anne sütü, nasofarengeal sıvılar, asit mayi, semen, vaginal sekresyonlar gibi...(14,40)

*Parenteral
• Kan ve Kan ürünleriyle temas ve transfüzyon • Kontamine iğne,enjektör,bistüri,sonda v.s. • Hemodiyaliz • Damardan uyuşturucu kullanımı • Oral cerrahi • Akupunktur,kulak delme,traş v.s.
*Perinatal/Vertikal
*Horizontal
*Cinsel Temas

Tablo 2. HBV'nin bulaşma yolları(14,40).

Parenteral Bulaşma:Paternal en çok araştırılan ve en iyi bilinen bulaşma şeklidir.Parenteral HBV bulaşımı, tüm endemisite bölgelerinde görülür.Fakat horizontal ve perinatal bulaşmanın az görüldüğü, düşük endemisite bölgelerin için önemli bir bulaşma yoludur(40).

Parenteral bulaşma, virüsle kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi aletler, enjektör, i.v. ilaç kullanımı, diş fırçası, müköz membranlara sıçrama gibi nedenlerle olur.Bu nedenle Hemofili başta olmak üzere, sık kan veya kan ürünleri verilen, hematoloji onkoloji ve hemodiyaliz hastaları, HBV için en riskli gruplardır(74).Doğal olarak bu bulaşma zincirinin net bilinen ilk halkası, kan ve kan ürünleridir(7).

	HIV	HBV
Enfeksiyon bulaşması için gerekli en az kan miktarı	0.1 mL	0.00004 mL
Kontamine iğne teması sonrası enfeksiyon bulaşma riski	0.5%	7-30%
Aşı ile korunma	Yok	Var

Tablo 3. HBV ile HIV karşılaştırması(7).

Taşıyıcılık oranı yüksek olan ülkemizde 1986'dan itibaren kan bankalarında, tarama testlerinin uygulanması, 1987'den itibaren tek kullanımlık enjektörlerin uygulanmaya konması ile bulaşıcılık oranlarında azalma görülmüştür.

Kapı kolu, mobilyalar, dializ gereçleri ve malzemelerin üzerinden alınan sürüntü örneklerinin %11-21'inde HBsAg pozitif bulunmuştur. Bu dış ortamlarda virüs, uzun süre stabil kalmamakla birlikte bulaşabilmektedir. Yine endemik bölgelerde HBV yaygınlığından sivrisinekler sorumlu tutulmuşsa da, günümüzde sadece mekanik bir neden oldukları, HBV bulaşmasında önemli rolleri olmadığı kabul edilmektedir(37).

Perinatal Bulaşma: Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile enfekte maternal sıvılarla bebeğin temasıyla olur. Doğum sırasında bulaşma, cilt sıırıkları, mukoza penetrasyonu, vaginal kanaldan geçişte anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas ve plasenta hasarı sonucu fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelir(18).

Anneden fetusa bulaşma, gebelik esnasında değil de, genellikle doğum sırasında olmaktadır. HBeAg pozitif olup normal vaginal doğum yapan annelerde bulaşma, sezeryanla doğum yapan annelerden 2-2.5 kat fazla bulunmuştur(78).

Akut maternal Hepatit B enfeksiyonunda fetusa geçiş ilk trimesterde %2-10, ikinci trimesterde %7-25, üçüncü trimesterde ise %60-80 seviyesindedir(26). Kronik HBV taşıyıcı anneler virüsü daha çok bebeklerine perinatal dönemde geçirirler(66). Özellikle HBsAg ve HBeAg pozitif olan kronik taşıyıcı anneden bebeğe geçiş riski %70-90, sadece HBsAg pozitif ise geçiş yaklaşık %20 oranındadır(17). HBsAg ve HBeAg bulaştırma yönünden önemlidir. Akut enfeksiyonda, bu antijenlerin pozitifliği 1-3 ay sürebilir(66). Ancak son yıllarda, HBV-DNA ile ilgili hibridizasyon ve özellikle PCR çalışmalarının yaygınlaşması HBeAg/Anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşkuların doğmasına yol açmıştır(5).

HBsAg pozitif annelerin enfeksiyonu bebeklerine bulaştırma olasılığı, her coğrafik bölgede farklılık gösterir. Örneğin, uzak doğu ülkelerinde HBeAg taşıyıcılığı yüksek oranda olduğu için, perinatal bulaşma ilk trimesterde çok sık olmaktadır(%70-90). Buna karşılık sadece HBsAg taşıyıcılığının sık olduğu Afrika ülkelerinde perinatal bulaşma az olmaktadır(86).

Çepni ve arkadaşları 1995'de İstanbul'da yaptıkları çalışmada, gebelerde HBsAg pozitifliğini %4.4 saptamışlardır(20). Cerrahpaşa kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde

yapılan bir çalışmada ise, 3554 anne adayının 170'inde HBsAg pozitif bulunmuş, bunların 9'unda (%5.2), HBeAg pozitif saptanmıştır(56).

Yenidoğan döneminde virüsün alınması, immün sistemin henüz immatür olması nedeniyle çoğu vaka kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır.Özellikle HBeAg pozitif olan annelerin bebeklerine, virüsün bulaşması ve sonunda kronik hepatit taşıyıcısı olma riskleri %90'dan fazladır ve bunlardan %15-20'si kronik hepatit sebebiyle ölmektedirler(26).

Horizontal Bulaşma: Aile içi bulaşma, orta ve yüksek endemisiteli bölgelerde önemli bir bulaşma yoludur.Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve sosyo-ekonomik durum, HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır.Horizontal yolun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.Bununla birlikte bu tür bulaşma; kan, tükürük, ve seröz sıvıların defektili ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir(39).

Gelişmiş ülkelerde bu tip bulaşma çok azdır.Özellikle ilk ve orta eğitim yıllarında HBV bulaşması, çocuklar ve gençler arasında yayılmakta, 18-20 yaşlar arasında normal popülasyondaki taşıyıcılık oranına yakın hale gelmektedir(23).

Seksüel Bulaşma: HBV'nin başlıca bulaşma yollarından biridir.Tüm endemisiite bölgeleri için geçerli olmakla beraber, düşük endemisiteli bölgeler için daha önemli bir bulaşma yoludur.

Homoseksüeller arası seksüel temas, HBV için en riskli bulaşma şeklidir.Rektal mukoza travmalarına bağlı kan teması, riski arttırmaktadır.Kandan daha az virüs bulunsa da, genital sekresyonlar, heteroseksüel temas sırasında da bulaşmaya neden olmaktadır.Multiple seksüel partneri ve başka seksüel yolla bulaşan hastalığı olanlarda, risk daha fazladır.HBV enfeksiyonu riski, partner sayısı artmasına paralel olarak, 3-11 kat, diğer bir veneryal hastalık olmasına bağlı olarak da 2-3 kat artmaktadır(3).

7. Seroloji ve Tanı

- **HBsAg/Anti-HBs:**HBV ile teması takiben, henüz inkübasyon döneminde,transaminaz düzeyinde artış olmadan ve sarılık belirtileri başlamadan, HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür.Yani HBsAg, HBV ile temastan 1-2 hafta içinde saptanabilir.Genelde ise karşılaşmadan 6 hafta sonra kanda saptanır ve 4-14 hafta sebat eder(5).Enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilen HBsAg'nin varlığı, virion replikasyonu ile eş anlamlı değildir.Yapılan çalışmalarda, sağlıklı taşıyıcılarda HBsAg üretimi devam ettiği halde, enfeksiyöz virüs partiküllerin olmadığı saptanmıştır.Böyle

olgularda, HBV viral genomu, karaciğerde hepatositler içine tamamen veya kısmen entegre olmakta ve karaciğer hücreleri HBsAg üretimini sürdürmektedir(6).HBsAg serumda, daha az sıklıkla ve konsantrasyonda tükürük, semen, süt, B.O.S. ve vaginal sekresyon gibi vücut sıvılarında bulunur.

HBsAg'nin pozitifleşmeye başlamasından itibaren viral replikasyona işaret eden göstergeler (HBV-DNA, DNA Polimeraz ve HBeAg) de kanda belirmektedir(5).HBsAg'nin serumda saptanmasından ortalama 4 hafta sonra klinik hepatit tablosu ortaya çıkar.Akut viral hepatit(AVH) olgularında, HBsAg serumda 2-6 ay kadar kalabilir.Serumda HBsAg'nin kaybolmasından bir süre sonra, HBsAg'ye karşı antikor olan Anti-HBs ortaya çıkar(6).HBsAg kaybolup Anti-HBs ortaya çıkıncaya kadar bir boşluk dönemi bulunur ki bu döneme, "Window Period(Pencere Dönemi)" denir ve bu dönem, 2 hafta ile 1 ay arasında sürebilir.Bu dönemde sadece HBsAg ve Anti-HBs bakılması ile her ikisi de negatif olacağından, AVH atlanabilir.Bu dönemde akut hepatit b tanısı koyduran tek serolojik parametre, Anti-HBcIgM pozitifliğidir(5).

Anti-HBs genellikle HBV alındıktan 4-12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan silinmesini takiben müsbetleşir.Ancak immün kompleks oluşumu görülen, Gianotti-Crosti sendromu ile artritli hastaların %10-20'sinde Anti-HBs, HBsAg ile aynı anda tespit edilebilir(5).

• **HBcAg/Anti-HBc:** HBcAg'yi serumda saptamak oldukça zordur.Son yıllarda yapılan çalışmalarda HBcAg'nin serumda gösterilmesi mümkün olmuş ve bu antijenin HBeAg'nin belirmesi ile özgül Ak. İle birleşerek immün komplekslere dönüştüğü saptanmıştır.

Ancak kullanılan yöntemler henüz rutin olarak yararlanılacak kadar basit değildir(55).Serumda ilk beliren antikor Anti-HBc'dir ve HBsAg'nin belirmesinden 3-5 hafta sonra oluşur ve uzun ömürlüdür.Anti-HBc akut dönemin yanı sıra konvelesan dönemde de pozitif olmaktadır.Bu yüzden bu antikora özgül IgM sınıfı antikorların aranması gerekir(55).

Bugün HBV serolojisinde kullanılan duyarlı tekniklerle, Anti-HBcIgM'lerin pozitifliği değil de negatif bulunmasının önemi artmaktadır.Bu antikorların gösterilmemesi, akut enfeksiyonu bertaraf eder(73).Bir çalışmada, Anti-HBcIgM'lerin akut olguların %70'inde, sağlıklı taşıyıcıların %20.8'inde ve kronik hepatitlilerin %80'inde pozitif olduğu bulunmuştur.Ancak bu pozitifliklerde önemli bir titre farkı bulunmamaktadır(55).

Anti-HBcIgM pozitifliği, ortalama 2 ay kadar sürer ve yerini ağırlıklı olarak IgG'den oluşan Anti-HBc'ye bırakır. Anti-HBcIgG antikorları yaşam boyu kalıcıdır ve pozitifliği o kişinin B tipi viral hepatit geçirmiş olduğunu düşündürür(5,6).

• **HBeAg/Anti-HBe:** HBeAg, virüs core'u içinde bulunan, solubl bir antijendir. İlk bulunduğu zaman HBeAg'nin karaciğer harabiyetinin ağırlığını ve viral replikasyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de, HBeAg'nin viral siklusta görevi, persistan enfeksiyonlardaki rolü kesin olarak bilinmemektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif olduğu halde kronik karaciğer harabiyeti olan HBeAg negatif olup, PCR yöntemiyle serumlarında HBV-DNA saptanan, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalar olması bu şüpheleri desteklemektedir(70).

HBeAg, HBsAg ile birlikte belirir ve HBsAg'den önce kaybolur ancak HBsAg'nin müsbet olduğu serumlarda saptanır. HBeAg, hepatositlerde virion ile aynı dönemde kana geçtiği için, serumda HBeAg varlığı aynı zamanda, viral partiküllerin; DNA polimerazın ve HBV-DNA'nın serumda bulunduğunu gösterir. Klasik olarak bugüne kadar olan bilgilerde, HBeAg'nin antikorlu olan Anti-HBe'ye serokonversiyonu iyileşmeye gidiş için iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir(5,6). HBV'ye karşı bağışıklık geliştiren kişilerde, HBeAg kanda 3-6 hafta saptanabilir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda saptanması taşıyıcılık durumunu gösterir(45).

• **HBV-DNA:** Organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma riski fazladır. Akut viral hepatit B'de, transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde, düşmeye başlar. HBV-DNA'sı önceleri dot blot hibridizasyon yöntemiyle ölçülürken, son 1-2 yıldır daha hassas olan PCR ile araştırılmaktadır(9,79).

HBsAg negatif olan kişilerin kanlarında, PCR yöntemiyle, HBV-DNA'sına rastlanması, HBV'nin eradike edilmesindeki zorluğun bir göstergesi ise de, PCR'ın çok hassas bir yöntem olması nedeniyle enfekte edemeyecek kadar düşük düzeydeki HBV'nin de gösterilebileceği unutulmamalıdır. HBV enfeksiyonundan sonra, kimi hastalarda HBsAg negatifleştiği halde, HBV-DNA'sının persistansı, HBV genomunun enfeksiyon sırasında geçirdiği mutasyonlara bağlanmaktadır. Bu mutasyon sonucunda HBsAg sentezinin azaldığı, HBeAg yapımının durduğu ve viral replikasyonun yapılmadığını gösteren çalışmalar vardır(13).

SONUÇ	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
1.	+	-	-	-	-
2.	+	-	+	+	-
3.	+	-	+	-	+
4.	+	-	+	-	-
5.	-	-	+	-	+/-
6.	-	+	+	-	+/-
7.	-	+	-	-	-

1. Çok erken evre akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV taşıyıcılığı (anti-HBc ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde).
2. Akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV taşıyıcılığı (oldukça enfeksiyöz).
3. Akut HBV enfeksiyonu(geç evre) veya kronik HBV enfeksiyonu (düşük enfektivite)
4. Akut HBV enfeksiyonu veya kronik HBV enfeksiyonu(bazen HBeAg/Anti-HBe'de yükselme görülmez).
5. Pencere dönemi veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu(anti-HBs ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde).
6. Akut enfeksiyon sonrası koruyuculuk veya enfeksiyon geçmekte.
7. Akut enfeksiyon sonrası koruyuculuk(anti-HBc ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde) veya hepatit sonrası aşılanmış hasta.

Tablo 4. Serolojik kan testlerinin muhtemel sonuçları ve yorumlar.

8.Klinik Özellikler:

Akut HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir.Hastaların %65'inde anikter seyrettiğinden ve gizli geçirildiğinden bu hasta popülasyonu tam olarak belirlenememektedir.Enfekte kişilerin %25'inde tipik akut viral hepatit(ikterik form) görülür(52).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada Akut Hepatit B(AHB) tanısı konulan olguların %92'sinde ikter saptanmıştır(72).Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada da olguların %96'sı ikterik bulunmuştur(27).

Enkübasyon devresi 30-180 gündür.Bunu 1 hafta ile 2 ay arasında değişen sürelerde yorgunluk, zayıflama, anoreksi, sağ hipokondrium ağrısı, 39 dereceyi geçmeyen ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi non-spesifik semptomlar gözlenen prodrom dönemi izler.Myalji, fotofobi, atralji olguların 1/3'ünde görülür.Artrit, anjioödem, makulopapüler döküntü, ürtiker, hematüri, proteinüri immün sistem yoluyla ortaya çıkan bulgulardır.Klinik bulgular özellikle infantlarda şiddetlidir(63).

Çocukluk çağında yüzde, ekstremitelerde, kalçada kaşıntısız, simetrik yassı papüllerle seyreden, genellikle anikterik hepatitle giden Gianotti-Crosti sendromu görülebilir(32).

HBV enfeksiyonunda, konağın immün cevabı, akut viral hastalıktan iyileşmesinden ya da hastalığın kronikleşmesinden sorumlu olabilmektedir(35).Hepatit B enfeksiyonu vakalarında, virüsün kendisi hepatositlere sitotoksik etkili olmayıp, karaciğer hücre hasarı konakçının immünolojik reaksiyon paternlerine bağlıdır.Hepatosellüler hasarın en iyi göstergeleri, aspartataminotransferaz(AST-SGOT) ve alaninaminotransferaz(ALT-SGPT)'dir.Genel olarak normalin on katı ve üzeri değerler tanı için gereklidir(62).AVH'de, prodrom döneminde serum transaminazları yükselmeye başlar.İkterik dönemde en yüksek düzeylere çıkar, iyileşme döneminde azalarak normal düzeylere iner.Fulminan formda çok yüksek serum seviyeleri olmayabilir(52).

Sarılık ilk 24 saatte ya da ilk haftada görülebilir.Sarılığın derecesi değişkendir.İdrarda direkt bilirubin bulunması karakteristiktir.Bu dönemde ağrılı hepatomegali ve bazen splenomegali bulunabilir(63).

Yenidoğan döneminde hepatomegali her zaman değişik derecelerde vardır.Karaciğer sert veya normal kıvamdadır.Splenomegali ise her zaman yoktur(63,75).Gastrointestinal semptomlar sıktır; kusma ile dehidratasyon, beslenme güçlüğü ve emme zorluğu oluşabilir.Bu bulgular sarılığın ortaya çıkışından birkaç hafta önce oluşabilir.Solukluk, ödem ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular, vakaların %20'sinde vardır.Bununla birlikte viral hepatitli bazı yenidoğanlar birkaç haftaya kadar normal gelişimlerini sürdürebilirler.Nörolojik semptomlar sıktır ve teşhisin doğruluğuna yardımcı olurlar.Bu bulgular; hipotoni, anormal Moro Refleksi, emme ve yutma problemleri, konvülsiyonlar ve santral sinir sistemine bağlı diğer bulgulardır.

Sarılıklı dönem çocuklarda 2-3 hafta, erişkinlerde 4-6 hafta kadar sürer. Tam klinik ve biokimyasal düzelme ise, sarılığın başlangıcından 3-4 ay sonra oluşur(62).

Bilinç bulanıklığı, somnolans, astereksis gibi bulgular, fulminan hepatit gelişimine işaret eder.%1-2 olguda gelişebilmektedir.Prognozu kötüdür, mortalitesi yaklaşık %75'lere varabilmektedir(65).

Nadiren serum billubirin düzeyinin 10mg/dl üzerinde seyrettiği, kaşıntı, diyare, kilo kaybıyla giden ve ikterin 12 haftaya kadar uzayabildiği kolestatik tipler görülebilir.Burada kolestaz enzimleri, özellikle alkalen fosfataz ve gama-glutamil tansferaz artar.Aminotransferazlar ise hafif yüksektir, tanı koydurucu düzeylerde değildirler.Karaciğer ponksiyon biyopsisinde aşkar kolestaz bulguları vardır.Bu formun, ekstrahepatik kolestazdan ayırt edilmesi büyük önem taşır.Prognozu çok iyidir, iyileşme tamdır(68).

9. Ayırıcı Tanı: Preikterik dönemde AVH, diğer enfeksiyonlar ve akut batin sendromu ile karışabilir.Ayrıca enfeksiyöz mononükleaz, Weil Hastalığı ve toksik hepatitlerden ayırt edilmesi gerekir.Kolestatik formun, ekstrahepatik kolestazdan ayırdedilmesi son derece önemlidir(53).

10. Prognoz: B tipi AVH'de şifa %85-90'dır.Mortalite oranı %1 civarındadır.Kronik hepatit ve kronik asemptomatik taşıyıcılık oranı %10'dur.

Annelerinde HBsAg ve HBeAg pozitif olan bebeklerin %70-90'ı enfekte olmakta ve bu bebeklerin %95'inden fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmaktadır(26,18).

11. Komplikasyon ve Sekeli:

- **Posthepatik Sendrom:**İyileşme döneminde bazı hastalarda, yorgunluk, halsizlik, kilo alamama, alkol ve yağa tahammülsüzlük, iştahsızlık ve karaciğer bölgesinde duyarlılık gibi bazı belirtiler ortaya çıkar.Bu subjektif şikayetlerin çıkmasına rağmen objektif bulgular yoktur.Biyokimik değerler normal sınırlardadır.Bu şikayetler bir yıla kadar devam edebilir.
- **HBsAg Taşıyıcılığı:** HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun süre sebat etmesi, klinik ve biyokimyasal değerlerin normal bulunması "Asemptomatik HBV taşıyıcılığı" olarak tanımlanır.Bunlardan doğan bebeklerin %20-50 kadarı, ilk yaşlarını doldurdıklarında seropozitif olmaktadır.HBsAg taşıyıcı asemptomatik hastalarda hepatosellüler karsinoma riskinin fazla olduğu düşünülmektedir(46).

- **Kronik Hepatitler:** Hastalığın kronikleşmesi, kişinin yaşına ve immün sisteminin durumuna bağlıdır. Serolojik olarak serumda, HBsAg ve HBsAg'nin, yüksek düzeyde Anti-HBc'nin , serum HBV-DNA ve DNA polimerazın varlığını 6 ayda fazla sürdürmesi kronik hepatiti düşündürür. Erişkinde kronikleşme %1-3 iken, çocukta %20-50, yenidoğanda %90-95 düzeylerindedir(52).

Kronik HBV enfeksiyonu, kronik asemptomatik taşıyıcılık, kronik aktif hepatit(KAH)(hafif-orta-ağır) ve siroz olarak sınıflandırılabilir. HBsAg'si 6 aydan uzun süre pozitif olan olgular kronik asemptomatik taşıyıcı olarak isimlendirilir. Ancak bu olguların bir kısmında karaciğerde patolojik değişiklikler saptanmıştır. Kronik hepatit seyrinde, akut hecmeler görülebilir. Özellikle Delta Virüs ile süperenfeksiyon nedeniyle, sessiz seyreden bir kronik hepatit, fulminan karakter alabilir(30).

- **Fulminan Hepatit:** AVH'nin en çok korkulan komplikasyonudur. Yaygın karaciğer nekrozunun en sık sebebidir(58). Hastalarda genellikle ensefalopati gelişir, karaciğer küçülmüş, PT uzamış, serum billubirin seviyesi artmıştır. Serebral ödem yaygındır. Derin koma gelişenlerde mortalite %80'dir fakat hayatta kalabilenler, tam bir biyokimyasal ve klinik iyileşmeye kavuşurlar(61).
- **Hepatocellüler Karsinoma:** Hepatocellüler karsinom görülme sıklığı ile kronik HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Tayvan'da yapılan prospektif bir çalışmada HBsAg taşıyıcılarında, olmayana göre hepatocellüler karsinom gelişme riskinin 200 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(10). Özellikle bebeklikte alınan HBV enfeksiyonu sonucu primer hepatocellüler karsinom gelişme riski daha fazladır.

12. Gebe ve HBV

HBV enfeksiyonunun gebe ve gebe olmayan kadınlarda birkaç istisna dışında aynıdır. Beslenme durumu iyi olan gebe olan veya olmayan kadınlarda belirgin bir fark görülmemektedir. Hindistan, Orta Doğu ve Afrika'da özellikle gebeliğin üçüncü trimestrinde sıklıkla fulminan hepatite gidiş gösteren ağır hastalık bildirilmektedir. Ancak beslenme durumunun yetersiz olması ve yetersiz prenatal bakım,

prognozun kötü olmasına neden olan faktörler olabilir(49,45).Ayrıca gebelerde, %14,9 erken doğum, %8,3 ölü doğum ve %8,3 oranında düşük şeklinde fetal komplikasyonlar ortaya çıkmıştır(47).Genel kanı, HBV'nin konjenital malformasyon, ölü doğum, düşük veya intrauterin gelişme geriliğine yol açmadığı, ancak annenin özellikle son trimesterde enfekte olduğu durumlarda erken doğum riskini artırdığı şeklindedir(76).

13. HBV Enfeksiyonunu Önlemede Stratejiler

a) Gebelerin Antenatal Takiplerde Taranması

Yenidoğan immünoprofilaksisi için bütün gebelerde HBsAg araştırılmalıdır.Sezeryan HBeAg pozitif annelerden HBV geçişini önlemez.Laktasyon Hepatit B aşısı yapmaya kontrendike değildir.İzolasyona gerek yoktur fakat direkt kanla temas etmiş elbise veya ped gibi eşyalar uzak tutulmalıdır.HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs için seronegatif kişiler aşılanmalıdır.Seronegatif kişilerde geç gebelik ve postpartum dönemde HBsAg tetkiki tekrarlanmalıdır.HBV durumu bilinmeyen doğum yapmış bir kadın, yüksek risk taşıyorsa yenidoğan, anne seropozitif gibi düşünülerek tedavi edilmelidir.Doğum sonu takiplerde, HBsAg pozitif annenin bebeğinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc araştırılmalıdır.Seronegatif bebeklere gecikmeden aşı yapılmalıdır(19).

b) İmmünoprofilaksi

1.Hepatit B immünglobülin(HBIG):HBV ile temastan sonraki ilk 36 saat içinde(0,06ml/kg, intramukuler) verilirse, iyi bir pasif koruma sağlamaktadır, içeriği yüksek titrede anti-HBs ve Anti-HBc'den oluşmaktadır.HBIG profilaksisi gerektiren durumlar şunlardır;

- HBV içeren materyalin deri yoluyla inokülasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara temas...
- Akut HBV enfeksiyonu geçirmekte olan kişi ile cinsel temas
- HBV'li anneden doğan bebek.

Yenidoğana HBIG ilk 48-72 saat içerisinde uygulandığında, en yüksek koruma sağlanmaktadır.Şüpheli cinsel temastan sonra ise, 14 gün içinde HBV aşısı ve HBIG uygulanması gerekmektedir.HBsAg pozitif kan veya kan ürünü ile temastan sonra 7 gün içinde profilaksi uygulanmalıdır(78).

Hastalık Kontrol Merkezi(CDC), tüm gebe kadınların HBsAg taramasından geçmesini ve eğer pozitif ise, yenidoğanın derhal HBIG ve aşı ile immünoprofilaksiye alınması önerilmektedir(1).Gelişmiş ülkelerde, HBsAg taşıyıcı olan bütün annelerin

bebeklerine, doğumdan hemen sonra (ilk 3 gün içinde), HBIG ve HBV aşısının yapılması önerilmektedir. Enfekte anneden doğan bebekler immünize olduktan sonra, anneden izole edilmesine gerek yoktur. Bebeğin anne sütüyle de beslenmesi sorun olmamaktadır.

2. Hepatit B Aşısı: Hepatit B'ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971-1973 yıllarında, HBV serumunun kaba immünojen preparatları kullanılarak yapılmıştır (MS-2 suşu, subtip awy) (4,1). İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır. 1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan "Saccharomyces Cerevisae" genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir. Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılardan daha etkin ve güvenilir bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı (Engerix B, Smith Kline RIT) 1989'da FDA onayı almıştır. Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg (>%95) içerir. Bu aşılardan 10-40 mikrogram HBsAg/ml olarak paketlenmiştir. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir (12).

ABD'de lisans almış aşılardan her yaş grubuna üç doz olarak (ilk 2 doz birer ay arayla, 3. doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere) deltoid kas içersine uygulanmaktadır. Alternatif bir şema olarak 4 doz (ilk 3 doz birer ay arayla, 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere) önerilmektedir (34). İlk doz sağlıklı erişkin ve çocuklarda, %75-80 oranında saptanabilir antikor oluşturmaktadır. Antikor titresi göreceli olarak düşüktür (50-300 mIU/ml). Son doz, çocuk ve bebeklerde %95 antikor oluşturup, titresi de artmaktadır (erişkinlerde 1000-3000 mIU/ml, çocuklarda 5000 mIU/ml). Aşıya yanıtız olanlarda, birer ay arayla 4., 5., ve hatta 6. doz aşının uygulanımı ile yanıt oranı arttırılabilmektedir (78). Son çalışmalar, aşının daha yüksek antikor titresi oluşturduğunu göstermekte ve 3-4 aya kadar gecikmiş 2. doz aşının şemayı tamamlamak için engel oluşturmamaktadır (4).

Aşılama tamamlandıktan sonra, antikor titreleri 7 yıl boyunca izlenmiş, Anti-HBs düzeyleri, yaşlı kişilerde başlangıçta hızla düşmüş fakat sonraları düşüş yavaşlamıştır. Çocuklar ve adolesan çağında bulunanlar daha sonra daha yüksek antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyini erişkinlere göre daha uzun süre devam ettirmektedirler.

Son zamanlarda araştırmacılar Hepatit B'ye karşı canlı aşı elde etme çabasında dırlar. Bunun için HBsAg, vaccinia virüs ve adenovirüs genomuna

yerleştirilmektedir.Canlı aşılar ucuz, uygulanımı kolay ve uzun yarılanma ömrü olan aşılardır.Onkojen değildirler, latent enfeksiyona da neden olmazlar.Ayrıca aynı virüse birden fazla gen ekleyerek, birden fazla antijene immünizasyon sağlanabilir.Ancak, özellikle çocuklarda, immünizasyonda arasıra ağır yan etkiler(milyonda 1-2 ölüm ve 1/50000 postvaksinal ansefalit) oluşmuştur.Ayrıca immün yetersizliği olanlarda, canlı virüs aşıları sakıncalıdır(12).

Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar şöyledir;

- Sağlık personeli
- Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar;
 - Hematoloji/Onkoloji ve hemodiyaliz ünitesi hastaları ve çalışanları
 - Sık ve/veya masif kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar(hemofili, talasemi vb.)
 - Mental retarde kişiler ve izlendikleri ünitelerde çalışanlar
 - Persistan antijenemisi olan kişilerin izlendiği ünitelerde çalışanlar veya aynı evde oturanlar
- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar
 - Alaska Eskimoları,
 - Haitili ve Hintli göçmenler,
 - HBsAg pozitif anneden doğan bebekler,
 - Askeri personel
 - Kan bankası çalışanları
 - Seksüel yaşantıları nedeniyle yüksek risk taşıyanlar
 - Mahkumlar
 - İntravenöz ilaç kullananlar (82).

Hepatit B aşısının bilinen tek kontrendikasyonu, koruyucu olarak içerdiği thimerasole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

2.1. HBV Aşısı ve Gebelik: Gebelik süresince aşılama önerilmiyorsa da, bilinen bir risk faktörü yoktur.Reddy ve arkadaşları 1994'de Japonya'da HBsAg negatif olan 15 gebeye 3 doz HBV aşısı yapmışlardır.Aşılanan hiç birinde yan etki gözlenmeyip, immünojenik cevap iyi olarak değerlendirilmiştir.Annelerdeki antikör titrasyonu doğum anında 178 mIU/ml ve 3 ay sonra ise 184 mIU/ml olarak ölçülmüş.Doğumda bu

annelerin bebeklerine, plasenta yoluyla Anti-HBs antikorlarının pasif transferi %100'imiş, ancak bu antikor seviyelerinin doğumdan sonra hızla düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir.Bu çalışma ile gebelik esnasında Hepatit B aşısının, hiçbir komplikasyona sebep olmadan yapılabileceğini, ayrıca ilk dönemde bebeklerin, transplasental olarak geçen Anti-HBs antikorları ile korundukları görölmektedir.



YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada, Eylül 2003 ile Mart 2004 tarihleri arasında, S.S.K. Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine, doğum yapmak üzere yatırılan ve hastanemiz gebe polikliniğinde rutin taramalarında, HBsAg pozitif bulunmuş olan 100 gebenin ve doğum sonrası bebek kordon kanlarının, hepatit belirteçleri incelenmiştir.

Doğum yapmak üzere kliniğimize gelen gebelerin öncelikle kendilerinden, daha sonra hemen doğumu takip eden ilk anlarda, plasenta henüz ayrılmamışken, kordon kanlarından 10 cc venöz kan alınmıştır. Kanlar yaklaşık 30-60 dakika bekletildikten sonra (pıhtılaşma kısmen sağlandıktan sonra), 4000 devir/dakika hızla santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kordon ve anne kanı serumları ayrı ayrı kuru tüplere konularak, test gününe kadar -20 C derece sıcaklıkta derin dondurucuda saklandı.

Çalışma tamamlandıktan sonra, serumlar oda sıcaklığında, eritilerek; anne serumlarında Anti-HBs, Anti-HBcIgG, kordon serumların da ise, HBsAg, Anti-HBs belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Beckman&Coulter firmasına ait Access marka tam otomatik immünoassay makinede incelendi.

Bu incelemede 34280 numaralı Access marka anti-HBs kiti, 34290 numaralı Access marka HBsAg kiti ve 34240 numaralı Access marka anti-HBcIgG kiti kullanıldı.

Bu incelemede kullanılan mikroenzim kemilimunesans immünoassay yöntemiyle çalışan otomatik makinede, belirteçlere göre çalışma prensibi şöyledir;

- **HBsAg testi**, tek basamaklı, enzime bağlı “sandwich” metodu kullanan bir immünoassaydır. Saf bir numune reaksiyon tüpüne, numune uygulama solüsyonu olan, paramagnetik partiküllerle kaplı HBsAg spesifik monoklonal antikor 1 ve HBsAg spesifik monoklonal antikor 2-alkalin fosfataz konjugatı ile birlikte eklenir. İki HBsAg spesifik monoklonal antikorları 1 ve 2 WHO tarafından tanımlanan HBsAg farklı subtiplere göre tanımlanır. İnkübasyon esnasında, numunede bulunan HBsAg hem katı faz hem de konjugat tarafından hapsedilir. İnkübasyondan sonra, manyetik bir alanda ayrılma ve katı fazda birleşmeyen materyallerin yıkamayla atılması işlemi başlar. Kemilimunesans bir substrat (lumi-phos 530) eklenir ve enzim reaksiyonundan saçılan ışık bir luminometre tarafından ölçülür. Foton üretimi reaksiyon sonundaki enzim konjugatının

miktarına bağlıdır.O numune için ölçülen ışık miktarı, cihaz hafızasında bulunan daha önce yapılmış kalibrasyondaki “cut-off(co)(= 1 s/co) ” değeri ile karşılaştırılarak HBsAg’nin varlığı belirlenir.Eğer foton üretimi “cut-off” değerine eşit veya daha büyükse, numunenin HBsAg için pozitif olduğunu gösterir.

- **Anti-HBs testi**, tek basamaklı immünoenzimatik testtir(sandwich tekniği).Bir numune antijen-alkalin yüzeye fosfotaz konjugatla reaktif kabına eklenir ve paramanyetik parçacıklar antijen yüzeyini kaplar.Spesifik bir antikorla, antijendeki parçacıklar arasında “birleşme” yoluyla katı faza bağlı kalırlar.Manyetik alan ve yıkama, inkübasyon sonrası birleşmemiş materyalleri çıkarmış olur.Kemilimünesans madde olan Lumi-phos530 eklenir ve reaksiyon sonrası ortaya çıkan ışık bir ışık ölçerle ölçülür.Foton üretimi, reaksiyon sonunda bulunan enzim konjugatının miktarıyla orantılıdır.Numunedeki anti-HBs antikorunun miktarsal ve ortaya çıkarma bulguları, cihazın kalibrasyonu sonrası saklı kalan çok-noktalı kalibrasyon eğrisinin “ortalamasıyla” bulunur.
- **Anti-HBcIgG testi**, katı fazdaki serum immünoglobülinlerinin immünyakalayıcı temelinde kalitatif immünanalizidir.Reaksiyon boyunca, A protein ile pıhtılaşmış paramanyetik parçacıklar reaksiyon kabına eklenir.Pipetlemenin ikinci kısmı olarak, serum önuygulama sıvısı ve kojugatla beraber reaktif kabına eklenir.Serum içinde yer alan spesifik olan ve olmayan immünoglobülinler katı faz ile yakalanırlar.Sadece Hepatit B Virüs koruna spesifik olan antikorlar alkalin fosfotaz konjugatı HBc antijeni tarafından belirlenir.Sistem, kemilimünesans madde eklenmesiyle enzimatik reaksiyon boyunca foton yayılması olayı ile kendini gösterir.Çıkan sinyal luminometre ile ölçülür, yoğunluğu reaksiyon sonundaki var olan enzim konjugat ile orantılıdır ve bu yüzden de test edilen örnekte bulunan anti-HBc ile cihazın kalibrasyon tahlili sırasında son-bitim ile belirlenen sinyalle karşılaştırma sonucu örnekte anti-HBc antikorunun var olup olmadığı anlaşılacaktır(cut-off = 1 s/co).

Sistem, otomatik olarak cut-off değerinden büyük değerleri pozitif olarak göstermektedir.

Bu çalışmada ayrıca, anne serumu HBeAg düzeyleri, eğer pozitifse, kordon serumu düzeyleri de test edildi, fakat hastanemizin labaratuvar şartlarında test yapılamadığından, bu test Özel Gelişim Labaratuvarında yapılmıştır.

Bu testin yapılmasında Enzim immünoassay yöntemi (EİA,ELİZA) kullandık, bu yöntemde diğerinden farklı olarak, kemilimmünesans madde yerine enzim substrat bağlanmasına “chromogen” eklenerek 450nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçülmekte ve sonuçlar yazdırılmaktadır.

Bu testte, Dia.Pro marka HBeAg kiti kullandık, buna göre;

$$\text{Cut-off} = \text{Negatif Kontrol (NC)} + 0.100$$

$$\text{Negatif Kontrol} = 0.133$$

$$\text{Cut-off} = 0.133 + 0.100 = 0.233 \text{ olarak belirlendi.}$$

Buna göre cut-off değerinin üstündeki değerler pozitif kabul edildi.

Tüm serum örnekleri tek tek incelendikten sonra ortaya çıkan sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 10 windows sürümü ile bilgisayar ortamında incelendi.İstatistiksel yöntem olarak “)(2 (Chi square) testi” kullanıldı.P< 0.05 olduğu durumlarda, sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya, HBsAg pozitif olan ve doğum yapmaya gelen 100 gebe ve bu gebelerden doğan bebeklerin kordon kanları (n=100) alındı.

Sonuçta, zaten daha önceden sonuçları olan 100 HBsAg pozitif(>cut-off) anne vardı.

Anne-HBsAg

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	poz	100	100,0	100,0	100,0

Tablo 5.HBsAg pozitif anne sayı ve yüzdesi.

12 annede sadece HBsAg pozitif, 79 annede anti- HBc pozitif, 5 annede anti-HBs pozitif ve sadece 4 annede HBeAg pozitif (sadece birinde anti-HBc negatifti.) bulundu.

Anne-anti-HBc (HbsAg +)

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	neg	21	21,0	21,0	21,0
	poz	79	79,0	79,0	100,0
	Toplam	100	100,0	100,0	

Tablo 6. HBsAg ve Anti-HBcIgG pozitif anne sayı ve yüzdesi.

Anne-anti-HBs (HbsAg +)

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	neg	95	95,0	95,0	95,0
	poz	5	5,0	5,0	100,0
	Toplam	100	100,0	100,0	

Tablo 7. HBsAg ve Anti-HBs pozitif anne sayı ve yüzdesi.**Anne-HBsAg**

		Sayı	Yüzde (%)	Değer (%)	Toplam (%)
Değer	poz	12	12	12	100

Tablo 8. Sadece HBsAg pozitif anne sayı ve yüzdesi.**Anne-HbeAg (HbsAg +)**

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	neg	96	96,0	96,0	96,0
	poz	4	4,0	4,0	100,0
	Toplam	100	100,0	100,0	

Tablo 9. HBsAg ve HBeAg pozitif anne sayı ve yüzdesi.

HBsAg ve Anti-HBcIgG pozitif olan annelerden doğan bebeklerin kordon kanlarında, istatistiksel yönden anlamlı ($P<0.005$) olarak, HBsAg pozitif (%23) bulundu(Tablo10.11.).Bu da bize kronik taşıyıcı olan annelerden bebeklerine intrauterin olarak, HBsAg geçişi olduğunu göstermektedir..

Chi-Square Testi

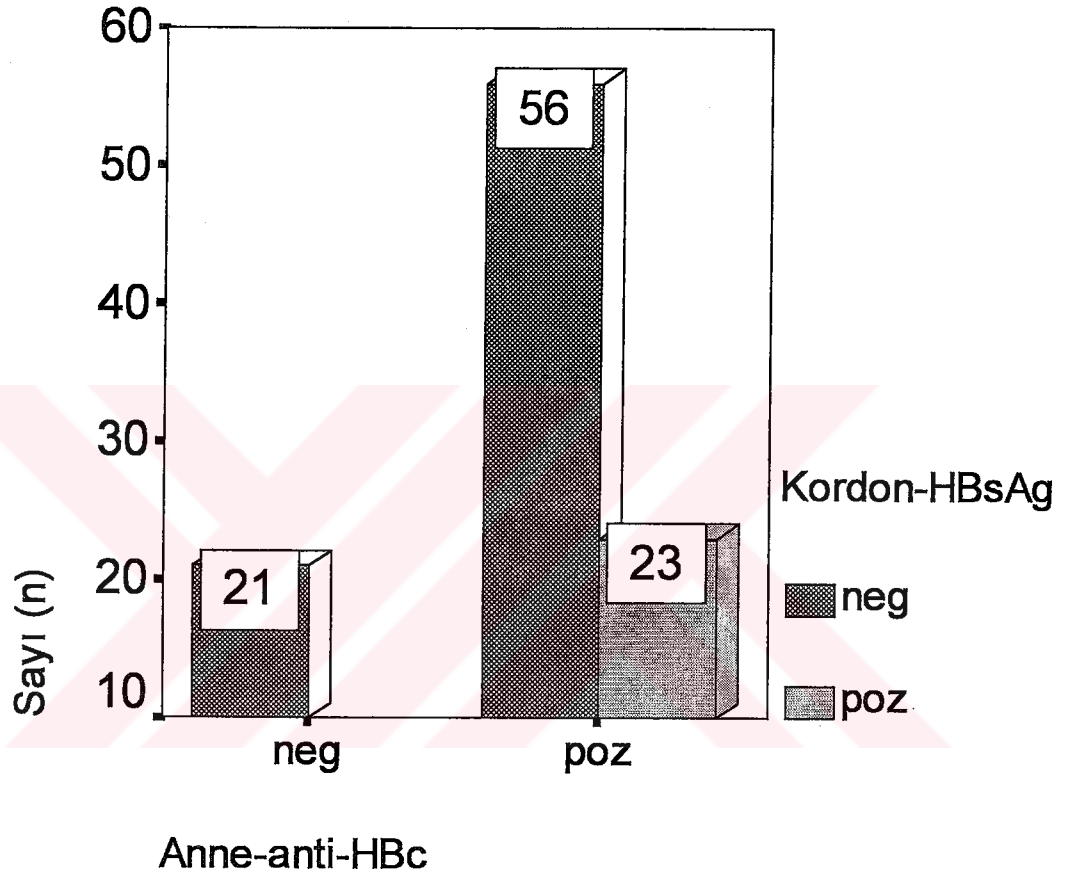
	DEĞER	df	ANLAMLILIK ORANI (P)
Pearson Chi-Square	7,940	1	0,005

Tablo 10. HBsAg intrauterin geçişinin istatistiksel anlamlılığı.

Kordon-HBsAg

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	neg	77	77,0	77,0	77,0
	poz	23	23,0	23,0	100,0
	Toplam	100	100,0	100,0	

Tablo 11. Kordon HBsAg pozitif sayı ve yüzdesi



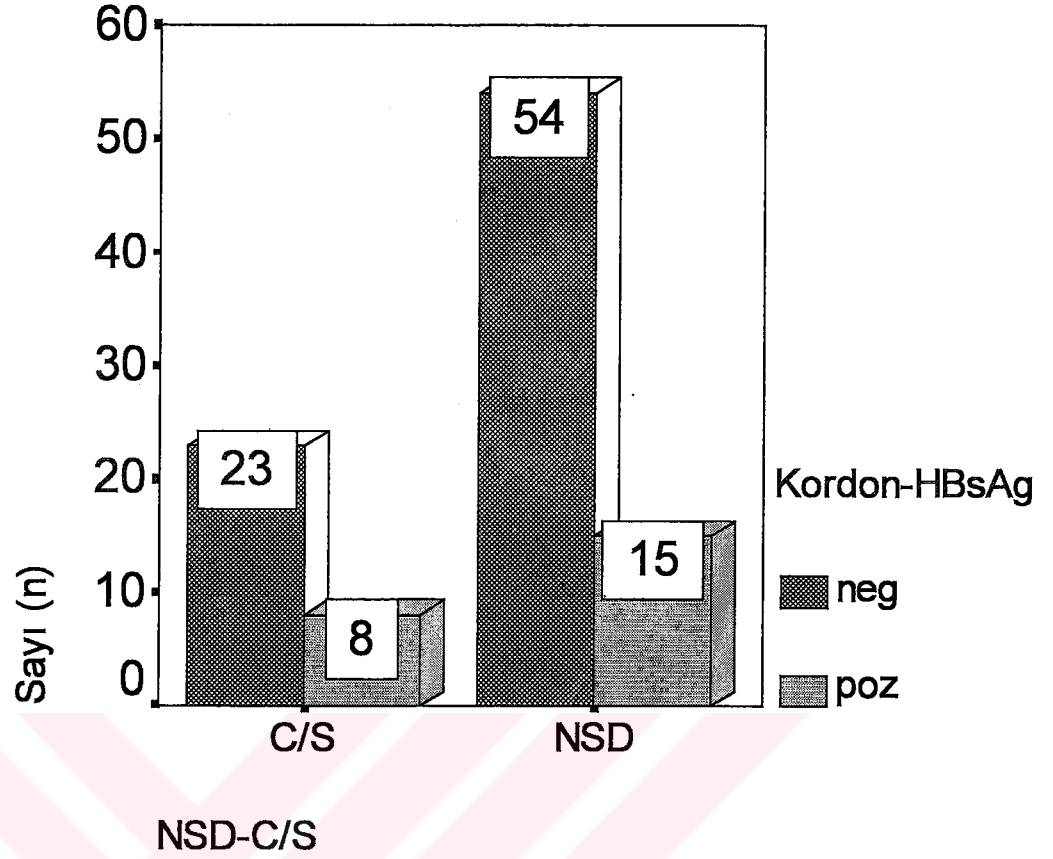
Şekil 3. HBsAg ve Anti-HBc pozitif anneler ve bebeklerinin kordon kanlarındaki HBsAg pozitiflik sayı ve oranları. 79 anti-HBc pozitif gebeden, 23 bebeğe intrauterin geçiş var. (Yaklaşık % 29,11).

Doğum yapan gebelerimizin bir kısmı normal spontan doğum (NSD), bir kısmı ise sezeryanla (C/S) doğum yaptı(Tablo 12).Biz de acaba normal doğumla sezeryanın bebeğe Hepatit B'nin bulaşmasında bir rolü olup olmadığını inceledik.Böylelikle hem bunu araştırdık, hem de acaba kordon kanı alırken annenin vaginal salgılarıyla ve ya amnion sıvısıyla kontaminasyon olup olmadığını, yani çalışmamızın doğruluğunu ispatlamaya çalıştık.

NSD-C/S

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Değer Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Değer	C/S	31	31,0	31,0	31,0
	NSD	69	69,0	69,0	100,0
	Toplam	100	100,0	100,0	

Tablo 12. NSD ve C/S sayı ve oranları



Şekil 4. NSD ve C/S ile HBsAg geçişinin grafiksel görünümü.

31 gebe C/S ile doğum yapmış, 69 gebe NSD ile doğum yapmış. Bunlardan C/S ile doğum yapanlardan 8 bebeğe, NSD ile doğum yapanlardan 15 bebeğe HBsAg geçişi gözlenmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak incelendiğinde, $P > 0.05$ olduğu ve HBsAg geçişinin doğum şekliyle ilişkisi olmadığı, yani istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 13).

Beklenen bir sonuç olarak, çalışmamızın bir bakıma steril şartlarda yapıldığı, böylelikle ispatlanmış olmaktadır.

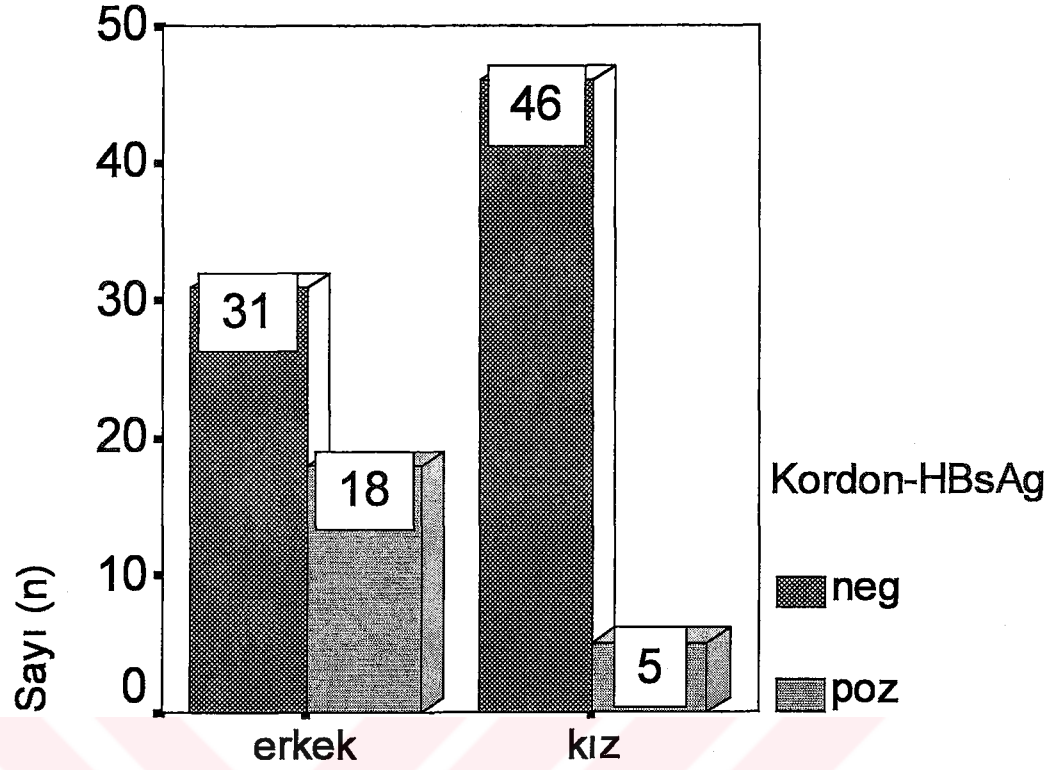
	Değer	df	ANLAMLILIK ORANI (P)
Pearson Chi-Square	,200	1	0,655

Tablo 13. P değeri anlamlılığı.

Çalışmamızın sonuçlarını incelediğimizde, annelerin bir kısmının erkek (n = 49) bebek, bir kısmının ise kız (n = 51) bebek doğurduğunu ve HBsAg pozitif olan kordon kanlarının daha çok erkek bebeklere ait olduğunu gözlemledik. Bunun üzerine bu durumu da istatistiksel olarak inceledik.

CİNSİYET		SAYI (n)	YÜZDE (%)	DEĞER YÜZDESİ (%)	TOPLAM YÜZDE (%)
DEĞER	erkek	49	49,0	49,0	49,0
	kız	51	51,0	51,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tablo 14. Doğan erkek ve kız bebek sayı ve yüzdeleri.



Bebek cinsiyet

Şekil 5. Bebek cinsiyetine göre HBsAg geçişini gösteren grafik.

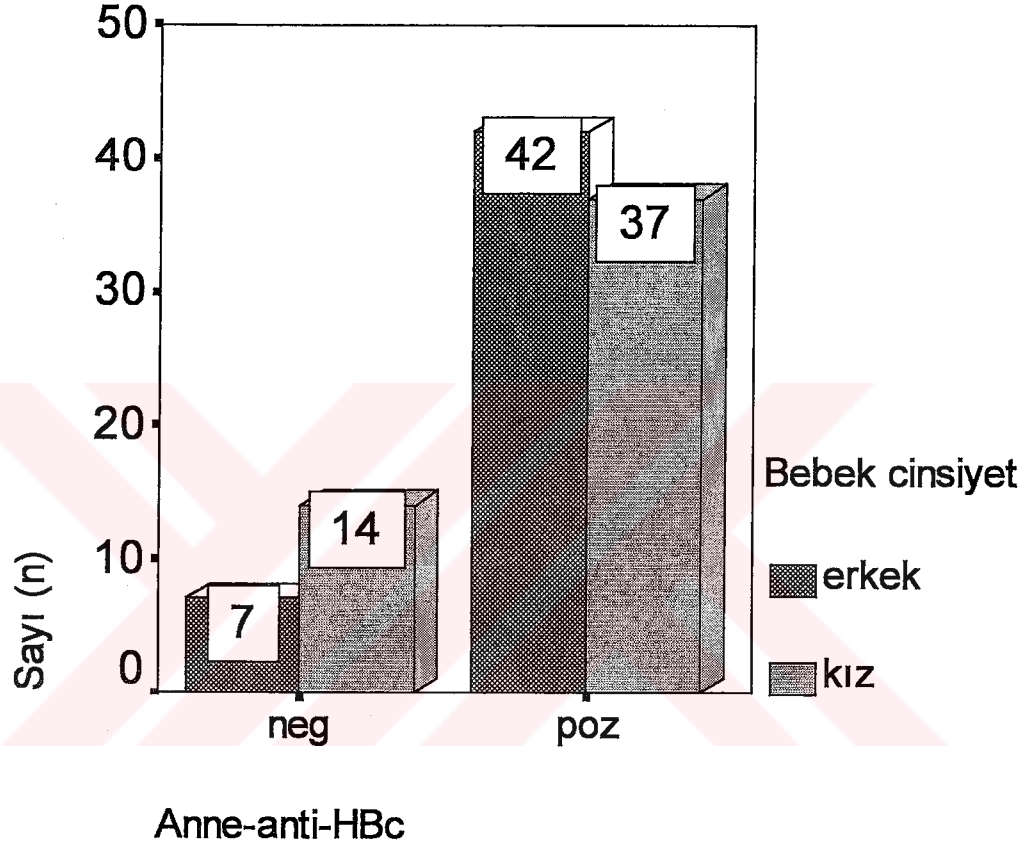
Sonuçları incelediğimizde, 49 erkek bebeğin kordon kanının 18'inde (%36.73), 51 kız bebeğin kordon kanlarının yalnızca 5'inde (%9.8), HBsAg pozitifliği saptadık. İstatistiksel olarak incelediğimizde $P = 0.01$ olduğunu (Tablo 15), yani istatistiksel olarak HBsAg'nin erkek bebeğe geçişinin, kız bebeğe göre daha sık olduğunun, anlamlı olduğu ortaya çıktı.

Chi-Square Testi

	DEĞER	df	ANLAMLILIK ORANI (P)
Pearson Chi-Square	10,234	1	,001
Continuity Correction	8,770	1	,003
Likelihood Ratio	10,701	1	,001

Tablo 15. İstatistiksel testler ve anlamlılıkları.

Fakat, çalışmamızda gördüğümüz üzere kronik taşıyıcı annelerden bebeklerine geçiş daha sık olmaktaydı. Bu nedenle kronik taşıyıcı olan annelerin belki daha çok erkek bebek doğurduğu için yukardaki sonuç çıktı denilebilir. Bu nedenle kronik taşıyıcı annelerle, doğurdıkları bebeklerin cinsiyet oranlarını istatistiksel olarak inceledik. (51 kız bebek, 49 erkek bebek doğmuştu).



Şekil 6. Anti-HBc pozitif anne sayısı ile doğan kız ve erkek bebek sayısı ve oranı.

Chi-Square Testi

	DEĞER	df	ANLAMLILIK ORANI (P)
Pearson Chi-Square	2,611	1	0,106

Tablo 16. İstatistiksel olarak anti-HBc pozitif anne ile doğurduğu bebeğin cinsiyeti arasındaki anlam.

Sonuçtada görüldüğü üzere, doğan bebeklerin cinsiyeti ile annenin kronik taşıyıcı olması arasında istatistiksel olarak bir anlam yoktur. $P = 0.106$ ($p > 0.05$) (Tablo 16).

Bu sonuçla birlikte, erkek bebeklere HBsAg geçişinin kız bebeklere oranla daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ayrıca, 4(%4) annede HBeAg saptadık, bu annelerin doğurduğu 3 bebeğin kordon kanında da HBeAg saptadık, sayı olarak yeterli olmadığından istatistiksel olarak inceleyemedik.

Ayrıca Tablo 8.'de de gösterdiğimiz gibi 12(%12) annede sadece HBsAg pozitif ve diğer hepatit belirteçleri negatifti. Çok erken evre akut hepatit olarak tanımlanan (Tablo 4.) bu durumdaki annelerin doğurduğu bebeklerin hiç birinin kordon kanında HBsAg saptayamadık yani bu bebeklerin hepsi HBsAg negatifti.

	M-HBsAg	M-anti-HBc	M-HBeAg	M-anti-HBs	NSD-C/S	FETAL KİLO	CİNSİYET	K-HBsAg	K-anti-HBs	K-HBeAg
1	poz	poz	poz	neg	NSD	2850	kız	neg	neg	poz
2	poz	poz	neg	neg	NSD	3400	kız	poz	neg	neg
3	poz	poz	neg	neg	NSD	3350	erkek	poz	neg	neg
4	poz	poz	neg	neg	NSD	3650	kız	neg	neg	neg
5	poz	poz	neg	neg	NSD	3020	erkek	poz	neg	neg
6	poz	poz	neg	neg	NSD	3570	kız	neg	neg	neg
7	poz	poz	neg	neg	C/S	3680	erkek	neg	neg	neg
8	poz	poz	neg	neg	NSD	3550	kız	neg	neg	neg
9	poz	poz	neg	neg	NSD	2940	kız	neg	neg	neg
10	poz	poz	neg	neg	NSD	3170	kız	neg	neg	neg
11	poz	poz	neg	neg	C/S	3640	erkek	neg	neg	neg
12	poz	poz	neg	neg	NSD	2900	kız	neg	neg	neg
13	poz	poz	neg	neg	NSD	2800	erkek	neg	neg	neg
14	poz	poz	neg	neg	C/S	3600	erkek	poz	neg	neg
15	poz	poz	neg	neg	NSD	3970	erkek	neg	neg	neg
16	poz	neg	poz	neg	NSD	3520	kız	neg	neg	neg
17	poz	poz	neg	neg	C/S	3120	kız	neg	neg	neg
18	poz	poz	neg	neg	C/S(ikiz)	3150-2780	kız-erkek	neg	neg	neg
19	poz	neg	neg	neg	NSD	1600	kız(prem)	neg	neg	neg
20	poz	poz	neg	neg	NSD	3550	erkek	neg	neg	neg
21	poz	poz	neg	neg	NSD	2750	erkek	poz	neg	neg
22	poz	poz	neg	neg	NSD	3460	erkek	neg	neg	neg
23	poz	poz	neg	neg	NSD	3300	erkek	neg	neg	neg
24	poz	poz	neg	poz	C/S	4460	erkek	neg	neg	neg
25	poz	neg	neg	neg	NSD	3480	kız	neg	neg	neg
26	poz	neg	neg	neg	C/S	3930	erkek	neg	neg	neg
27	poz	poz	neg	poz	NSD	2940	erkek	poz	neg	neg
28	poz	poz	neg	neg	NSD	3540	kız	neg	neg	neg
29	poz	poz	neg	neg	NSD	3250	kız	neg	neg	neg
30	poz	poz	neg	neg	C/S	3160	erkek	poz	neg	neg
31	poz	poz	neg	neg	C/S	2720	erkek	poz	neg	neg
32	poz	poz	neg	neg	NSD	3210	kız	neg	neg	neg
33	poz	poz	neg	neg	C/S	4340	erkek	poz	neg	neg
34	poz	neg	neg	neg	C/S	3400	kız	neg	neg	neg
35	poz	poz	neg	neg	NSD	3250	kız	poz	neg	neg
36	poz	poz	neg	neg	NSD	3950	kız	poz	neg	neg

37	poz	poz	neg	neg	NSD	2920	kız	neg	neg	neg
38	poz	neg	neg	neg	C/S	4000	erkek	neg	neg	neg
39	poz	poz	neg	neg	C/S	3700	kız	neg	neg	neg
40	poz	poz	neg	neg	C/S	1510	erkek(prem)	poz	neg	neg
41	poz	neg	neg	poz	NSD	3390	kız	neg	neg	neg
42	poz	poz	neg	poz	NSD	4050	kız	neg	poz	neg
43	poz	poz	neg	neg	NSD	3540	erkek	neg	neg	neg
44	poz	poz	neg	neg	NSD	3700	erkek	poz	neg	neg
45	poz	poz	neg	neg	NSD	3300	erkek	poz	neg	neg
46	poz	neg	neg	neg	NSD	2830	kız	neg	neg	neg
47	poz	poz	neg	neg	C/S	3600	erkek	neg	neg	neg
48	poz	poz	neg	neg	NSD	3940	erkek	neg	neg	neg
49	poz	poz	neg	neg	NSD	3050	kız	neg	neg	neg
50	poz	poz	poz	neg	NSD	3750	erkek	poz	neg	poz
51	poz	poz	neg	neg	C/S	2730	erkek	neg	neg	neg
52	poz	neg	neg	neg	C/S	3430	kız	neg	neg	neg
53	poz	poz	neg	neg	NSD	3600	erkek	neg	neg	neg
54	poz	poz	poz	neg	NSD	3130	erkek	neg	neg	poz
55	poz	poz	neg	neg	NSD	3300	erkek	poz	neg	neg
56	poz	poz	neg	neg	NSD	3200	erkek	poz	neg	neg
57	poz	neg	neg	neg	NSD	3320	kız	neg	neg	neg
58	poz	poz	neg	neg	C/S	3580	erkek	neg	neg	neg
59	poz	poz	neg	neg	C/S	3270	kız	neg	neg	neg
60	poz	poz	neg	neg	NSD	3490	kız	neg	neg	neg
61	poz	neg	neg	neg	C/S	3710	kız	neg	neg	neg
62	poz	neg	neg	neg	NSD	3300	erkek	neg	neg	neg
63	poz	poz	neg	neg	NSD	2940	kız	neg	neg	neg
64	poz	neg	neg	neg	NSD	3150	kız	neg	neg	neg
65	poz	poz	neg	neg	C/S	3110	kız	neg	neg	neg
66	poz	poz	neg	neg	NSD	3420	kız	neg	neg	neg
67	poz	poz	neg	neg	NSD	3500	kız	neg	neg	neg
68	poz	poz	neg	neg	NSD	3600	erkek	neg	neg	neg
69	poz	neg	neg	neg	C/S	3600	erkek	neg	neg	neg
70	poz	poz	neg	neg	NSD	3200	erkek	poz	neg	neg
71	poz	poz	neg	neg	NSD	3520	kız	neg	neg	neg
72	poz	neg	neg	neg	NSD	2920	erkek	neg	neg	neg
73	poz	poz	neg	neg	C/S	2850	kız	neg	neg	neg
74	poz	poz	neg	neg	NSD	3300	kız	neg	neg	neg

75	poz	poz	neg	neg	NSD	4100	erkek	neg	neg	neg
76	poz	poz	neg	poz	NSD	3580	erkek	neg	poz	neg
77	poz	neg	neg	neg	C/S	3550	erkek	neg	neg	neg
78	poz	neg	neg	neg	C/S	3220	kız	neg	neg	neg
79	poz	poz	neg	neg	NSD	3700	kız	neg	neg	neg
80	poz	poz	neg	neg	C/S	3850	kız	poz	neg	neg
81	poz	poz	neg	neg	NSD	3900	kız	neg	neg	neg
82	poz	poz	neg	neg	NSD	2750	kız	neg	neg	neg
83	poz	poz	neg	neg	C/S	2300	erkek	poz	neg	neg
84	poz	poz	neg	neg	C/S	4000	kız	neg	neg	neg
85	poz	poz	neg	neg	NSD	2950	erkek	neg	neg	neg
86	poz	poz	neg	neg	NSD	3100	erkek	poz	neg	neg
87	poz	poz	neg	neg	NSD	3200	erkek	neg	neg	neg
88	poz	poz	neg	neg	C/S	3700	erkek	neg	neg	neg
89	poz	neg	neg	neg	NSD	3800	kız	neg	neg	neg
90	poz	neg	neg	neg	C/S	2500	erkek	neg	neg	neg
91	poz	poz	neg	neg	NSD	3150	erkek	neg	neg	neg
92	poz	poz	neg	neg	NSD	3550	kız	neg	neg	neg
93	poz	poz	neg	neg	NSD	3320	erkek	neg	neg	neg
94	poz	poz	neg	neg	NSD	2780	kız	neg	neg	neg
95	poz	poz	neg	neg	NSD	3210	kız	neg	neg	neg
96	poz	poz	neg	neg	C/S	3500	erkek	poz	neg	neg
97	poz	poz	neg	neg	NSD	3800	kız	poz	neg	neg
98	poz	neg	neg	neg	NSD	3450	kız	neg	neg	neg
99	poz	poz	neg	neg	NSD	3610	erkek	neg	neg	neg
100	poz	neg	neg	neg	NSD	3690	kız	neg	neg	neg

Tablo 17. 1. sütun vaka sayısı, 2.sütun, 3.sütun, 4.sütun ve 5.sütun Anne (A) HBsAg, anti-HBc, HBeAg ve anti-HBs sonuçları.6.sütun doğum şekli, 7.sütun bebek kiloları, 8.sütun bebek cinsiyetleri, 9.sütun Kordon (K) HBsAg, 10.sütun anti-HBs, 11.sütun HBeAg sonuçlarını göstermektedir.

TARTIşMA

HBV'ye maruz kalmış gebelerden yenidoğana geçiş, endemik bölgelerde daha yüksek olmakla birlikte,HBV'nin annede oluşturduğu etkiye göre %15-20 ile %70-90 oranında değişmektedir(17).Böylelikle bir çok yenidoğan belki de henüz doğmadan HBV'ye maruz kalacak, belki de doğum sonrası kronik hastalık sebebiyle ölecektir.Bu nedenle tüm dünyada, bu konuda bir çok çalışma ve yayın yapılmıştır fakat ülkemizde yeterli çalışmalar yapılmamıştır.

Sharma ve arkadaşları(ark.) 1996 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmada, 157 gebede HBsAg bakmışlar ancak 16(%10) gebede HBsAg pozitif bulunmuş, ayrıca bu gebelerin 12'sinde anti-HBc de pozitif bulunmuş.Bu gebelerden doğan bebeklerin kordon kanlarından 8 (%50)tanesinde HBsAg pozitif, bunların 7 tanesi ise anti-HBc pozitif annelerden doğan bebeklerin kordon kanlarıymış.Bu da gösteriyorki, anti-HBc pozitif gebeden intrauterin geçiş oranı yaklaşık %87 bulunmuş.Toplam HBsAg pozitif anneden doğan bebekte ise %50 bulunmuş(67).

Gupta ve ark'larının 1992 yılında Kuzey Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada, 2337 gebe taranmış, bunlardan 58(%2.8)'inde HBsAg pozitif saptanmış.Bu çalışmada vertikal geçiş oranı incelenmiş ve 58 gebeden doğan sadece 6(%10.3) bebekte HBsAg pozitif bulunmuş(33).

Farghaly ve ark'larının Mısır'da 1990 yılındaki çalışmalarında, 735 gebenin %5'nin HBsAg taşıyıcısı olduğu ve bu annelerden %8 bebeğe intrauterin geçiş olduğu saptanmış(29).

Zhang ve ark.'larının 1998 yılında Çin'de yaptıkları bir çalışmada 41(A grubu) HBsAg pozitif gebenin, 14'nde HBeAg pozitif(A1 grubu) bulunmuş, 27 gebede ise HBeAg negatif(A2 grubu) bulunmuş.Kordon kanları incelendiğinde A grubunda 7 bebekte(%17.1) HBsAg pozitif bulunmuş, A1 grubunda 6 bebekte(%42.9) HBsAg pozitif bulunmuş, A2 grubunda ise 1 bebekte(%3.7) HBsAg pozitif bulunmuş.Bu sonuçla HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerin intrauterin hepatit B'ye maruz kalma ihtimallerinin yüksek olduğu sonucuna varılmış(83).

Derso ve ark.'larının 1998 yılında 3 yıl süren çalışmalarında, 297 kronik Hepatit B taşıyıcısı, farklı etnik gruplara ait gebeyi ve doğan bebeklerinin kordon kanlarını incelemişler.Ve yarıya yakın (122) kordon kanında HBsAg pozitif bulmuşlar.Bu 122

bebeği ortalama 8.5 ay sonra tekrar HBsAg yönünden incelemişler ve sadece 17(%14) bebekte hala HBsAg'nin pozitif olduğunu görmüşler. Bu geçişin etnik gruplara göre değiştiğini, Çin'lilerde daha fazla olduğunu izlemişler. Ayrıca 39 Avrupa'lı bebeğin hiç birinde kronik taşıyıcılığın gelişmediği görülmüş(24).

Ramia ve ark.'larının 1988 yılında Suudi Arabistan'da yaptıkları bir çalışmada, 54 HBsAg taşıyıcısı anneden doğan bebeklerin kordon kanlarını incelemişler ve 13(%24) kordon kanında HBsAg pozitif bulmuşlar ve intrauterin kontaminasyon olarak yorumlamışlar(59).

1989 yılında Hindistan obstetrik ve jinekoloji enstitüsünün 1000 gebe ve infant kordon kanında yaptıkları çalışmada, 23(%2.3) gebede HBsAg pozitif saptanmış, bunlardan 11(%47) gebede HBeAg de pozitif bulunmuş. Bu gebelerden doğan bebeklere ait kordon kanının 7(%30) tanesinde HBsAg ve HBeAg pozitif bulunmuş(57).

Kaynar V.'nin 1982 yılında Türkiye'de yaptığı bir çalışmada, 220 gebe ve bebek kordon kanları incelenmiş, gebelerden 9(%4.09) tanesinde HBsAg pozitif bulunmuş. Kordon kanlarından ise yalnızca 1 tanesinde(%11.11) HBsAg pozitif bulunmuş(41).

Nur Olgun ve ark.'larının Türkiye'de İzmir bölgesinde yaptığı çalışmada, 300 gebe incelenmiş bunlardan, 20(%6.6) gebede HBsAg taşıyıcılığı saptanmış. Bu 20 gebenin bebeklerinin 9'unun(%45) kordon kanlarında HBsAg pozitif bulunmuş(52).

Reşit Mıstık ve ark.'larının 1993 yılında Türkiye'de Bursa bölgesinde yaptıkları çalışmada, 602 gebeyi incelemişler ve 19(%3.1) gebede HBsAg pozitif saptamışlar. Bu gebelerden doğan bebeklerin 6'sının(6/19,%31) kordon kanlarında da HBsAg pozitif saptamışlar. 6 ay sonra 15 bebek kontrol edilmiş ve yalnızca 1(%6.6) bebekte HBsAg pozitif bulunmuş(60).

De-Zhoung Zu ve ark.'larının 2002 yılında Çin ve Kanada'da ortak yaptıkları çalışmada, 402 HBsAg pozitif gebe ve infantların kordon kanları incelenmiş. Ve 15(%3.7) kordon kanında HBsAg pozitif bulunmuş. HBsAg ve HBeAg'si pozitif olan 133 annenin bebeklerinin kordon kanlarının 13'ünde(%9.8) HBV enfeksiyonuna rastlanmıştır(25).

Zhonghua Fu ve ark.'larının 2002 yılında yine Çin'de yaptıkları çalışmada, 144 Hepatit B taşıyıcısı anne ve bebek araştırılmış. 33(%22.9) kordon kanı enfekte olarak izlenmiş. Bu bebeklerin 40 tanesinin, HBV DNA araştırması için, femoral venlerinden ve kordon kanlarından kan alındı, amaç venöz kanın kordon kanına göre sensitivitesini

anlamaktı.Karşılaştırma sonucunda venöz kanın %80-100 pozitif prediktif olduğu gözlemlendi.Sonraki zamanlarda bebekler tekrar incelendiğinde 28 bebekten 7(%25) tanesinde HBV DNA persistansı görüldü.Yaptıkları incelemede, fetal enfeksiyon ihtimalinin HBeAg ve ya HBV DNA pozitif annelerde %70.5 olduğunun ve bu oranın HBeAg ve ya HBV DNA negatif annelerinkinden oldukça yüksek olduğu kanısına varılmış(84).

Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, Hepatit B'nin intrauterin enfeksiyon oranları ülkeden ülkeye, etnik gruplara, çalışmalardaki vaka sayısına göre yaklaşık olarak %3 ila %50'ler arasında değişmektedir.Karşılaştığımız en büyük vaka sayısına(402) sahip çalışmada(25) oranlar %3 gibi oldukça düşük görünmekte.

2002 yılında Çin'de yapılan çalışmada(85), bu oran %22.9 olarak görünmekte ve Çin diğer bazı ülkelerle birlikte, Hepatit B'nin endemik olduğu bölgeler içinde sayılmaktadır.

Bizim yaptığımız çalışma da, Çin'de yapılan çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir, belki erken ama bizim sonuçlarımız(%23), Türkiye'nin de Hepatit B ve intrauterin geçişi yönünden endemik bölgeler içinde sayılabileceğini göstermekte.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, S.S.K. Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum yapmak üzere gelen ve daha önce kliniğimizde HBsAg pozitif olduğu saptanmış gebelerde ve hemen doğumu takiben bebek kordon kanlarında Anti-HBcIgG, Anti-HBs, HBsAg, HBeAg'leri araştırdık. Doğum şekillerini, bebek kilo ve cinsiyetlerini kaydettik.

İki gebelik prematür doğumla sonuçlandı, bir gebe ise ikiz doğum yaptı. Diğer hiçbir gebede, gebelik boyunca obstetrik bir problem yaşanmamıştı.

- 100 gebe de HBsAg yönünden pozitif.
- 79 gebede Anti-HBcIgG pozitif saptandı.
- 4 gebede HBeAg pozitif saptandı.
- 12 gebede, sadece HBsAg pozitif saptandı.
- 5 gebede Anti-HBs pozitif.
- 31 gebe C/S ile, 69 gebe NSD ile doğum yaptı.
- 50 erkek bebek, 51 kız bebek doğdu. (ikiz bir kız, bir erkek bebek doğdu).

1. Toplam 23(%23) kordon kanında HBsAg pozitif bulundu.
2. 23 sonucun hepsi de aynı zamanda Anti-HBc pozitif olan anne bebeklerinde bulundu.
3. 3 kordon kanında HBeAg pozitif bulundu(%75).
4. Sadece HBsAg pozitif anne bebeklerinin hepsinde de kordon HBsAg negatif saptandı(%0).
5. 2 kordon kanında Anti-HBs pozitif bulundu(%40).
6. Doğum şekli ile kordon kanı HBsAg arasında ilişki bulunmadı.
7. 50 erkek bebeğin 18'inin(%36.73), 51 kız bebeğin yalnızca 5'inin(%9.8) kordon kanında HBsAg pozitif bulundu. Yani erkek bebeğe geçiş daha sık izlendi($P<0.01$).
8. Anti-HBc pozitif annelerden 42 erkek, 37 kız bebek doğdu.

ÖZET

Bu çalışmada Hepatit B virüsünün bulaşma yollarından biri olan transplasental intrauterin geçişini, bu geçişin hepatit belirteçlerinden, doğum şeklinden, bebek cinsiyetinden ve ya bebek kilolarından etkilenip etkilenmediğini veya etkileniyorsa bunun ne şekilde olduğunu araştırmaya çalıştık.

Bu nedenle S.S.K. Bakırköy Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için gelen 100 HBsAg pozitif gebe ve kordon kanlarını inceledik.İki gebelik prematür eylemle sonuçlandı, bir gebelik ikiz gebelikti, diğer gebelerin obstetrik hiçbir riski ve ya sorunu olmamıştı.

100 kordon kanından 23'ünde (%23) HBsAg pozitif bulundu, intrauterin geçiş %23 olarak izlendi.Bu 23 kordon kanına sahip bebeklerin hepsi de HBsAg ve Anti-HBc pozitif anne bebekleriydi.Yalnızca bir annede HBeAg pozitifliği.

Sadece HBsAg'si pozitif annelerden(n=12,%12) bebeklerine geçiş olmadı(%0).4 annede HBeAg pozitif bulundu, bunlardan doğan 3 bebeğin(%75) kordon kanında HBeAg pozitif bulundu.

50 erkek bebek, 51 kız bebek (ikizler dahil) doğdu.Bunlardan 18 erkek bebeğe ve 5 kız bebeğe geçiş oldu.Erkek bebeklerin kontaminasyonu kız bebeklere göre yüksek oranda bulundu($P<0.01$).

Intrauterin geçişin, bebek kiloları(1510-4460gr) veya doğum şekliyle ilişkisi bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Adivorsy Commitee for immunization Practies.Update on HBV prevention, MMRW,1987;36:353.
2. Ayoola EA. Viral Hepatitis in Africa in 90's: Facing relatites "Viral Hepatitis and liver disease, Ed Niskioka K" kitabında s: 381-384, Springer Verlag 1994.
3. Alter HJ: The cloning and cinical implications of HGV and HGBVC. N.Eng. J.Med. 1996; 334: 1356-57.
4. Andree FE:Summary of safety and efficacy data an a yeast derivated hepatitis vaccinia.Am J.Med. 1989;87:145.
5. Badur S: Hepatit B virüsünün yapısı ve enfeksiyonların seroepidemiyojisi. Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma sempozyumu Şubat 1990; 8-23.
6. Badur S: " Ülkemizde Viral Hepatitlerin durumu" Viral Hepatit 94. Ed. Kaya Kılıçturgay s: 17-21. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994.
7. Badur S: " Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve hastalıkları ile savaşımında güçlükler". Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu. 24 nisan 1991'de 3. enfeksiyon hastalıkları kongresinde sunuldu, Antalya, Türkiye.
8. Balık İ. Dünyada ve Türkiye'de Hepatit B epidemiyojisi "K. Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 2. baskı" Kitabında, 1994; 91-101 Viral Hepatitle Savaşım Derneği.
9. Baker BL, Di Bisceglie AM, Kaneko S et al.Determination of HBV DNA in serum using PCR. Clinical significance and correlation with serological and biochemical marker.Hepatology. 1991; 13:632-636.
10. Beasley RP and Hwang L.Hepatocellular carsinoma and HBV.Semin.Liv.Disease.1984;4:113.
11. Berkow R. The Merc Manual of Diagnosis and Therapy, 15th edition. Merck Sharp & Dohme Research Lab. 1987: 857-63.
12. Bilgiç A.Hepatit B'den özgül korunma."K.Kılıçturgay(ed), viral hepatit 94, 1. baskı kitabında 1994;121-123".
13. Blum HE, Liong TJ,Galun E and Wands JR.Persistance of HBV DNA after serological recovery from HBV infection. Hepatology.1991; 52-56.

14. Blumberg BS: Sex related aspects of Hepatitis B infection and its consequences publ. 1990; pp: 3-7.
15. Burnetto MR, Oliveri F, Bonino F: Hepatitis B virus infection, Progress in hepatitis research. Hepatitis B Virus, Hepatitis C virus, Hepatitis D virus, Ed: O Crivelli. Sorin Biomedica S.P.A., Saluggia, 1991;9.
16. Carman VF, Thomas HC: Genetic variation in HBV, Gastroenterol. 102: 711, 1992.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 7th ed. 2003.
18. Comella LT, Cunnigham MD, Eyal FG: Infection diseases, Appleton and Lange 1992; 348-349.
19. Creasy RK, Resnik R. Maternal Fetal Medicine, 3th ed. WB Saunders Philadelphia 1994, 1046-9.
20. Çepni I, Bese T, Çetinkaya M ve ark.: Kadın doğum kliniğine başvuran gebelerde HBsAg görülme sıklığı, Viral Hepatit Dergisi. 1996; 80-32(2).
21. Çetin ET: Viral Hepatitin önemi. Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma sempozyumu, Şubat 1990; 1-5.
22. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizde epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Derg 1997; 2: 119-122.
23. Değertekin H, Can I; HBV enfeksiyonunun okul öğrencileri arasındaki horizontal bulaşımı. GEH, 191: 2: 33-35.
24. Derso A, Boxall EH, Tarlow MJ, Flewett TH. Br Med J. 1978 Apr 15;1(6118):949-52. Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups.
25. De-Zhong Xu, Yong-Ping Yan, Bernard C.K. Choi, Jian-Qiu Xu. J. Med Virol 67;20-26, 2002 Risk Factors and Mechanism of Transplacental transmission of Hepatitis B Virus. Military medical university, China. Maternal and Child Health Hospital Xian, China.
26. Dinsmoor MJ. Hepatitis in the obstetric patients. Infect Dis Clin North Am 1997;11:77.
27. Dumankar A, Tabak ÖF, Mert A, Aşlamacı M, Aktuğlu Y. Viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Derg. 1993; 24: 319-326.

28. Eddieston AL, Dixon B (eds). Interferans in the treatment of chronic virus hepatitis. Panine Press, 1990.
29. Farghaly AG, Hassan EM, Gawish S, Kotkat A: J.Egypt Public Health Assoc.1990;65(3-4):377-90.
30. Francis R, Mucci G, Vecchi M. Et al.The naturel history of symtomatic HBsAg carriers.Ann.Intern.Med.1993;118:191-194.
31. Frösner G. Hepatitis B Virus. "Textbook of human virology, ed Robert B belishe" Mosby Year Book 1991;499.
32. Gianotti F. Popular acrodermatitis of childhood an Australia antigen disease.Arch.Dis.Child. 1973; 48:794.
33. Gupta I, Sehgal A, Sehgal R, Ganguly NK J. Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1992;36(3):263-7. Vertical transmission of hepatitis B in north India..Department of Obstetrics and Gynaecology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India.
34. Halluer J.VHPB.Summary of strategies and recommandations vaccine.1995;13:561-563.
35. Halson LG, Hoofnagle JH, Minug GY et al: Cell-Mediated immunity to hepatitis b surface antigen in man. Clin.Exp.Immunology.1984;57: 257-64.
36. Hollinger FB, Robinson WS, Purrel RH, Gerin JL, Tice burst J: Hepatitis B virus.In viral hepatitis Biological and clinical features, spesific Diagnosis and prophilaxis.New York. Rauses Pres. 1991; 105-122.
37. Hyams KC, Mosquita tranmission of Hepatitis B Virus. Lancet.1989: 889-893.
38. Ilcin E ve ark. Diyarbakır ili kırsal kesiminde 10 ve yukarı yaş gruplarında HBsAg ve Anti-HBs dağılımı. Türk. Hij. Biol. Derg. 1990; 145-152.
39. International Council of nurses. Hepatitis B.1992.
40. Kane MA. Transmission of Hepatitis B Virus in areas of low endemicity in fields Bn.et al(eds).Hepatitis B Elsevier.
41. Kaynar V. Article in Turkish.The transmission of the surface antigen of hepatitis B virus (HBsAg) through placenta. Mikrobiol. Bul. 1982 Jul ;1683) : 197-203.
42. Koff RS: Problem Hepatitis viruses. The mutants. Am. J. Medicine 96 (Suppl. A) 1994; 525.
43. Krugman S. Hepetitis Historical aspects. Am. J. Infect. Control 1989; 160-165.

44. Linnen J, Wapes J, Jr Zhang-Keck Z-Y et al. Molecular cloning and disease association of Hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. *Science*. 1996; 272: 505-8.
45. Maggiore G et al. Chronic hepatitis in children. *Curr. Op. Ped.* 1995; 7: 539-546.
46. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB et al. HBV related sequelae prospective study in 1400 HBsAg positive Alaska native carriers. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1051-54.
47. Medhat A, El-Sharkoawy MM, Shaaban MM, Makhlouf MM, Ghanem SE. AVH in pregnancy. *Int. J. Obstet.* 1993; 40: 25-31.
48. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted Hepatitis B antigen to induce immunologic tolerance in utero. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1990; 87: 6599.
49. Mishra LM, Sheff LB. Viral hepatitis A through E, complicating pregnancy. *Gastro. clinics of North America* 1992; 21(4): 873-77.
50. Monges B, Remade JB, Monges G, Payan H: Apport de la microscopia electronique dans l'etude de serum de sujets HBsAg positifs, *Path. Biol.* 1981; 143.
51. Nur Olgun, Eray Dirik, Salih Kavukcu, Ergun Sasmaz, Hakkı Bahar, Sami Güner, Melahat Okuyan. Enfeksiyon Dergisi 1991 5(2): 117-120. İzmir yöresinde HBV'nin Perinatal Geçiş sıklığı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., İzmir.
52. Ökten A. B tipi hepatit (Klinik gidiş ve tedavisi) "Viral Hepatit 94, Ed. Kaya Kılıçturgay". *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, 1994; 107.
53. Ökten A, Ulugay İ, Yalçın S, AVH'nin tanı kriterleri, tedavide steroid ve diyetin yeri. *Türk Tıp Cem. Derg.* 1976; 42: 179.
54. Papaevangelou G. Perspectives in viral hepatitis in Europe. "Viral Hepatitis and liver disease, Ed. Nishioka K" Springer Verlag 1994; 435-438.
55. Pelletier G, Briantis MJ, Attali B, Buffet C, Pillot J. Anticorps Anti-HBc de classe IgM; Prevalance on course de J. Infection par le virus Hb et intered de l'etude du titre. *Gastroenterol. Clinic. Biol.* 1984; 8: 651.
56. Perk Y, Badur S, Uğurlu M, Aydın K, Sarıdoğan E, İlter Ö. Anne adaylarında HBV taraması. *Klin. Derg.* 1994; 7: 87-88.

57. Prevalence of hepatitis B surface antigen in pregnant mothers and its perinatal transmission.1989 Sep-Oct , 83(5) : 698-700.Depart. of Obs. and Gyn. Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India.
58. Rakela J, ET AL.Fulminant hepatitis.Mayo clinic experience with 34 cases.Mayo clin.Proc.1985;6:289.
59. Ramia S , Al-Frayh AR, Bekir TM Ann trop pediater. 1988 sep;8(3) : 141-4.Lack of evidence for transplacental transmission of HBV infection by HBsAg carrier mothers.Department of Pathology, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Suudi Arabia.
60. Reşit Mıstık, Bülent Baran: Mikrobiyoloji Bülteni 1993 27(2):143-146. HBsAg(+) annelerden doğan bebeklere HBV'nin geçiş sıklığı.Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu.
61. Robbins SL, Kumar V.Basic Pathology 4th ed.Philedelphia:W.B. Saunders, 1987;744-756.
62. Robinson WS, Clayton DA, Gren man RL; DNA of a a human hepatitis B, virus candidate, J Virol. 14: 384, 1974.
63. Roy CC, Silverman A, Alagille D.Neonatal hepatitis, acute and chronic hepatitis.Pediatric Clinical Gastroenterolgy.
64. Rustgi VK, Cooper JN. Gastrointestinal and hepatic complications in pregnancy. Wiley, 1986: 121-138.
65. Saracco G, Macona S, Rosina F et al.Serological markers with fulminan hepatitis in persons positive for HBsAg.Ann. Intern.Med. 1988,108: 380-383.
66. Seçmeer G, Karna G; intrauterin enfeksiyonların tanı ve tedavisi. "M Yurdakök, T Coşkun (ed), pediatri.Yeni bilgiler ve Yeni görüşler" Ankara. 1995; 197-199.
67. Sharma R, Malik A, Rattan A, Iraqi A, Maheshwari V, Dhawan R. J Trop Pediatr. 1996 Dec;42(6):352-4.
68. Sherlock S.Serum enzyme tests.Disease of the liver and the bilier system.7th ed,1985;26.
69. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997; 265-302.
70. Sherlock S. Hepatitis B the disease, vaccine. 1990; 8:6-8.

71. Shina S, Fujino H, Uta y et al. Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg/anti-HBe status and cronic liver disease. Part 1: Analysis of 1744 HBsAg carriers Am. J of Gastroenterol. 1991; 86: 866-71.
72. Sidal M, Oğuz F, Okan F, Elçioğlu N, Oraltay F. Akut viral hepatitli olguların analizi. Klinik derg. 1990; 3: 87-88.
73. Smith HM, Lau JYN, Davies SE, Daniels HM, Alexander GJM, Williams R: Significance of serum IgM anti-HBc in chronic Hepatitis B virus infection. J Med. Virol. 36:16.1992.
74. Sobeslauský O. Prevalance of markers of Hepatitis B infection in various countries, a WHO collobarative study. Bull WHO, 1998; 58: 621-628.
75. Synder JD, Pickering LK. Hepatitis through E. Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM(ed), Nelson textbook of pediatrics 15th edition. 1996; 911-12.
76. Syndmann D. Current concepts hepatitis in pregnancy. N. Engl. J. Med. Now. 28, 1985, 313(22) 1398-1401.
77. Tiollais P and Buentia MA: Hepatitis B virus. Scientific Am. April 1991; 48-54.
78. Usluer G: Hepatit B profilaksisi, 1997; 9-11.
79. Wang JT, Wang TH, Shen JC et al. Detection of HBV DNA by PCR in plasma of volunter blood donors negatif for HBsAg. J. of Infec. Dis. 1991; 163: 397-99.
80. Wu TT, Condreay LD, Liu C, Mason W, Jilbert AR: Hepadnovirus DNA synthesis, "Viral Hepatitis and liver disease Eds. FB Holinger, SM Lemon, HS Moralis" Baltirome. 1994; 114.
81. Wyngarden JB, Smith LH, Bennet JC. Textbook of Medicine: 19th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 763-7.
82. Yalçın I: Viral Hepatitler, Neyzi O, Ertuğrul T. Nobel Tıp Kitabevleri. Pediatri. 1993; 1: 701-6.
83. Zhang SL, Han XB, Yue YF. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: neated PCR for detection of HBV DNA. World J Gastroenterol, 1998; 4(1): 61-63.
84. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2002 Aug; 37(8): 465-8. [Analysis about clinical data of intrauterine infection of hepatitis B virus] Liu Y, Kuang J, Zhang R, Lin S, Ding H, Liu X. Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Sat-Sen Memorial Hospital, Guangzhou 510120, China.

85. Zrski JB, Thelu MA, Recail M et al. Biologic molecularia du virus de l'hepatite B. Gastroenterol. Clin. Biol. 1991; 15: 489-96.
86. Zuckerman AS: Perinatal Transmission of HBV. Arch. Dis. Child. 1984; 59: 1007-1009.
87. Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, eds. Medical Microbiology, 4th ed. Galveston, TX, The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996:849-863.

