



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İŞYERİ
HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE PERİYODİK MUAYENE
İÇİN BAŞVURAN HASTALARDAKİ HEPATİT B VE
HEPATİT C SEROPREVALANSI VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İBRAHİM ÇİLDAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İŞYERİ
HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE PERİYODİK MUAYENE
İÇİN BAŞVURAN HASTALARDAKİ HEPATİT B VE
HEPATİT C SEROPREVALANSI VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İBRAHİM ÇİLDAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi AHMET YILMAZ

DİYARBAKIR-2019

TEŞEKKÜR

2016 yılından beri üç yıllık eğitim hayatımda kendilerinden edindiğim mesleki, ahlaki ve hayat tecrübelerinden dolayı; tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YILMAZ'a, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tahsin ÇELEPKOLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Gamze ERTEN BUCAKTEPE ve Dr. Öğr. Üyesi Hamza ASLANHAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım klinik rotasyonlar esnasında bilgilerinden faydalandığım araştırma görevlisi meslektaşlarıma, hocalarıma, Aile Hekimliği Uzmanlığına beni teşvik eden ve akademik çalışmalar için destek sağlayan değerli arkadaşlarım Dr. Emrullah YOKUŞ, Dr. M. Veysi EROL'a teşekkür ederim.

Bölümümüzdeki araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz Veli Adıyaman'a, klinikte ve poliklinikte beraber çalıştığım hemşirelere ve hastane personellerine sağladıkları sıcak ortam için teşekkür ederim.

Ve tabiki kişiliğimin ve değerlerimin oluşmasında temel olan, beni yetiştiren ebeveylere ve mevcut hayatımdaki yoldaşım Ebru'ya çok teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Çildam

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) enfeksiyonları karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun (HCC) en sık sebeplerindendir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B olduğu bilinmektedir. Ayrıca yaklaşık 71 milyon insan ise kronik hepatit C enfeksiyonu taşımaktadır. Dünyada HBV ve HCV'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi için aşılma, korunma yöntemleri hakkında toplum bilgi düzeyinin artırılması, riskli gruplarda önlemler alınması oldukça önemlidir. Bu çalışma, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Hastanesi personellerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV seroprevalansını araştırmak ve elde edilen verileri ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle karşılaştırmak, HBV ve HCV sıklığı açısından mevcut durumun göz önüne konulması için yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız retrospektif tiptedir. Dicle Üniversitesi İşyeri Hekimliği Polikliniği'ne 15 Mayıs 2017-15 Mayıs 2018 arasında periyodik muayene için başvurmuş 2596 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, hemogram ve biyokimyasal verilerine hastane otomasyonu üzerinden ulaşıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS v24.0 programı ile yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların, %68,5'i erkek, %31,5'i kadın, yaş ortalaması 39.98 ± 9.99 idi. Hastalar arasında HBsAg pozitifliği %3,5, Anti-HBs pozitifliği %64,9, Anti-HCV pozitifliği %0,3 oranında bulundu. 820 (%31,6) hasta HBV ile hiç karşılaşmamış ve aşısız olarak saptandı. Cinsiyete göre Anti-HBs ve HBsAg düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Yaş grupları arasında, HBsAg pozitifliği açısından fark bulunmazken, Anti-HBs açısından fark saptandı. Anti-HBs düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu bulundu. HBsAg pozitif hastalarda; ALT ve AST düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, trombosit (PLT) düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Anti-HCV pozitifliği, yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda Hastane personellerimizde HBsAg pozitifliği hala önemli düzeylerde yüksektir. Bulunan sonuç Türkiye'deki benzer çalışmaların

sonuçlarıyla karşılaştırıldığında; sağlık personellerinde yapılan çalışmalara göre bir miktar yüksek, tüm popülasyonda yapılan çalışmalara göre daha düşük düzeylerdeydi. Dünya’da ise ülkelerin ortalamalarına yakın düzeydedir. Aşısız bireylerin oranının çok yüksek olduğu, hala aşılanabilecek kişi sayısının tüm başvuran personelin üçte birine yakın düzeyde olduğu saptandı. HBV ile karşılaşmış bireylerde ALT ve AST düzeyleri sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu, PLT düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Anti-HCV pozitifliğinin düşük düzeylerde olduğu, sonuçların Türkiye ortalamaları ile benzer, Dünya ortalamalarından ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Özellikle riskli gruplara hepatitten korunma hakkında bilgilendirme toplantıları yapılması ve aşısız personellerin aşılanması hastalık sıklığını daha da azaltacaktır. Mevcut HBV rutin aşılama programının devamı ise bu azalmaya destek olacak ve ilerleyen yıllarda birçok hasta için maddi ve manevi yarar sağlayacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, hepatit, hastane personelleri.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C (HCV) infections are the most common causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). It is known that approximately 2 billion people have infected with HBV in the world, and about 400 million have chronic hepatitis B. In addition, approximately 71 million people have chronic hepatitis C infection. In order to prevent complications related to HBV and HCV in the world, it is very important to increase the level of public knowledge about vaccination and prevention from viruses and to take precautions in risky groups. The aim of this study is to investigate seroprevalence of HBsAg, Anti-HBs and Anti-HCV in Diyarbakır Dicle University Hospital's staff and to compare the results with similar articles published in our country and in the world. And also to reveal the current situation of HBV and HCV prevalence.

Material and Methods: Our study is a retrospective investigation. The study includes 2596 patients who admitted to occupational health care outpatient clinic of Dicle University Hospital for periodic examination between 15 May 2017 and 15 May 2018. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, hemogram and biochemical results of patients were obtained from the hospital automation. Statistical analysis of the results was performed with SPSS v24.0 program for Windows and statistical significance level was accepted as $p < 0,05$.

Results: Of the patients 68,5% were male, 31,5% were female and the mean age was 39.98 ± 9.99 . HBsAg positivity was 3,5%, Anti-HBs positivity was 64,9% and Anti-HCV positivity was 0,3% among the patients. Eight hundred and twenty (31,6%) patients had never infected with HBV and were unvaccinated. Significant difference was found between anti-HBs and HBsAg levels according to gender. There was no significant difference in HBsAg positivity between age groups, but anti-HBs was significantly different between age groups. There was a negative correlation between anti-HBs levels and age. In HBsAg positive patients; ALT and AST levels were significantly higher and platelet (PLT) levels were significantly lower. Anti-HCV positivity did not differ significantly according to age and gender.

Conclusion: HBsAg positivity is still significantly high in our hospital staff. When compared with the similar results found in Turkey; It was slightly higher than the

studies performed in healthcare workers and lower than the studies performed in the whole population. And compared with average of countries in the World, it was approximately. The rate of unvaccinated individuals was very high and the number of people who could be vaccinated was close to one third of all applicants. It was found that ALT and AST levels were higher and PLT levels were lower in subjects infected with HBV compared to healthy subjects. Anti-HCV positivity was in low level, the result was similar to the average of Turkey but it has been found to be lower than the average of the World. Especially in risky groups, informative meetings on prevention from hepatitis and vaccination of unvaccinated staff will further reduce the incidence of the disease. The continuation of the current HBV routine vaccination program will support this reduction and will provide financial and moral benefits for many patients in the coming years.

Keywords: Prevalence of HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, hepatitis, healthcare workers.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMA DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Viral Hepatitler.....	3
2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu.....	3
2.2.1. Hepatit B virüsünün antijenleri.....	5
2.2.2. Hepatit B virüsünün replikasyonu.....	5
2.3. Hepatit B’de Bulaş, Korunma, Prevalans ve İnsidans.....	7
2.4. Hepatit B’de Hastalığın Seyri ve Tanı.....	9
2.4.1. Hepatit B’de Klinik Tablolar ve Yaklaşım.....	10
2.4.2. Hepatit B Tanısında Serolojik ve Moleküler Parametreler.....	12
2.5. Hepatit B’de Tedavi.....	15
2.5.1. Akut Hepatit B’de Tedavi.....	16
2.5.2. Kronik Hepatit B’de Tedavi.....	16
2.6. Hepatit C Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu.....	17
2.6.1. Hepatit C virüsünün antijenleri.....	18
2.6.2. Hepatit C virüsünün replikasyonu.....	19
2.7. Hepatit C’de Bulaş, Korunma, Prevalans ve İnsidans.....	20
2.8. Hepatit C’de Hastalığın Seyri ve Tanı.....	21
2.9. Hepatit C’de Tedavi.....	22
3. MATERYAL METOD.....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMA DİZİNİ

AFP : alfa fetoprotein

AHB : Akut Hepatit B

AHC : Akut hepatit C

Ark : Arkadaşları

cccDNA: Covalently closed circular DNA

CMV : Sitomegalovirüs

EBV : Epstein-Barr Virüs

ER : Endoplazmik retikulum

E.T : Erişim tarihi

HAI : Histolojik aktivite indeksi

HB : Hemoglobin

HBV : Hepatit B Virüs

HCV : Hepatit C Virüs

HCC : Hepatoselüler Karsinom

HSV : Herpes simpleks virüs

IFN : İnterferon

KC : Karaciğer

KHB : Kronik Hepatit B

KHC : Kronik hepatit C

KVY : Kalıcı viral yanıt

NTCP : Human sodium taurocholate cotransporting polypeptid

pgRNA: Pregenomik RNA

PLT : Trombosit sayısı

RT :Reverstranskriptaz (Ters Transkriptaz)

USG : Ultrasonografi

WBC : Lökosit

WHO :World Health Organization

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : HBV yapısının şematik gösterimi	3
Şekil 2 : HBV genom yapısı ve transkripsiyon bölgeleri. Yüzey antijenleri (S), Polimeraz (P), X geni (X) ve protein sentezinde görevli diğer alt bölümler	4
Şekil 3 : HBV'nün hücre içine girişi ve replikasyonu	6
Şekil 4 : AHB'de serolojik belirteçlerin zamana göre kandaki düzeyleri.....	14
Şekil 5 : KHB'de serolojik belirteçlerin zamana göre serum düzeyleri.....	15
Şekil 6 : HCV ve HCV genomundan sentezlenen poliprotein, yapısal ve yapısal olmayan proteinler	18
Şekil 7 : Kronik HCV enfeksiyonunda ALT ve HCV RNA'nın zamana göre değişimi	22
Şekil 8 : Hastalarda Yaş Dağılım Aralıkları	29
Şekil 9 : Anti-HBs düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı	29
Şekil 10 : Aynı Cinsiyetlerde Anti-HBs düzeyleri.....	30
Şekil 11 : Anti HBs-Yaş korelasyon dağılım grafiği	31
Şekil 12 : Hastalarda Aşılanma Durumunun Dağılımı	34

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: HBV’de serolojik testlere göre tanı	13
Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	28
Tablo 3: Anti-HBs pozitifliğinin yaş aralıklarına göre dağılımı	31
Tablo 4: HBsAg düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	32
Tablo 5: HBsAg pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 6: HBsAg ve Anti-HBs düzeylerinin beraber değerlendirilmesi	33
Tablo 7: HBsAg pozitif ve negatif bireylerde hemogram ve biyokimyasal verilerin ortalamaları ve karşılaştırılması	34
Tablo 8: HBsAg pozitif hastalarda lipid düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 9: Anti-HCV Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	35
Tablo 10: Farklı Yıllarda Türkiye’de Yapılmış Benzer Çalışmalar ve Sonuçları	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut ve kronik hepatite en sık sebep olan virüsler hepatit B ve C virüsleridir. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) virüsü, karaciğerde inflamasyon oluşturup akut veya kronik hepatite sebep olabilir. Karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun (HCC) en sık sebebi olan virüslerdir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. 2015 yılında yaklaşık 887000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar (siroz ve hepatoselüler karsinom dahil) nedeniyle yaşamını yitirdiği, 399000 kişinin ise HCV enfeksiyonu nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Dünyada yaklaşık 71 milyon insan kronik hepatit C enfeksiyonu taşımakta ve bu hastaların önemli bir kısmında karaciğer kanseri veya siroz geliştiği bilinmektedir. Bunların sonucunda yılda 339000 insan HCV ve komplikasyonları sebebiyle yaşamını yitirmektedir (1-3).

HBV ve HCV’de bulaşma yolları benzer olup bunlar vücut sıvılarıyla temas (tükürük, vajinal sıvılar, semen), kan transfüzyonu, medikal, cerrahi, dental girişimler, horizontal geçiş (hasta kişiyle temas), vertikal geçiş (hasta anneden bebeğe bulaşması) gibi yollarla olmaktadır (3,4).

HBV’den korunmada temel yöntem aşılamaadır. Ancak HCV’de maalesef aşı seçeneği yoktur. Bu sebepten HCV’den korunmada hastalıklı kişilerle vücut sıvılarının temasından kaçınılması (kan, cinsel ilişki), kesici aletlerin ortak kullanılmaması (jilet gibi), el hijyenine dikkat ve eldiven kullanımı gibi yöntemler uygulanır. Günlük hayatta hastalıklı kişilerle kucaklaşmak, öpmek, gıdaların ortak kullanımı (aynı tabaktan yemek yemek vb.) gibi durumlarla hastalık bulaşmaz. Ayrıca anne sütünden bebeğe bulaş da olmaz (3,4).

DSÖ, 1992 yılında hepatit B aşısının ulusal programlara dahil edilmesini önermiş ve 1995 yılına kadar taşıyıcılığı %8 ve üstünde olan ülkelerde, 1997 yılına kadar ise tüm ülkelerde ulusal aşı programına eklenmesini öngörmüştür. Türkiye’de ilk defa 1998 yılında genişletilmiş bağışıklama programı içinde (3, 4, 9. ay) yer almıştır. Daha sonra aşının uygulama şeması 2003 yılında 0, 2, 9. ay olarak değiştirilmiştir).

Eğer bir ülkede hepatit B kontrol altına alınmak isteniyorsa üç grubun aşılanması gerekir: bebekler, adolesanlar ve risk grupları. Bunun yanı sıra perinatal geçişin önlenmesinde bebeklerin ilk aşılarının yenidoğan döneminde yapılması da önemli yer tutmaktadır. Aşı şeması 2006 yılından itibaren 0, 1, 6. aylar olarak değiştirilmiş ve adolesan yakalama aşısı da programa eklenmiştir. Yakalama aşısı programını bir yıl içinde bitirmek için yakalama aşısı 2007 yılında tüm 3-8. sınıf öğrencilerini kapsayacak şekilde uygulanmıştır. Böylece bir yıl içinde program tamamlanabilmiştir. Bunun dışında ülkemizde tüm risk gruplarının hepatit B aşıları da ücretsiz karşılanmaktadır (5).

HBV ve HCV'ye bağlı hastalıklar uzun vadedeki komplikasyonları sebebiyle hastalar için oldukça yıpratıcı süreçlere sebep olmaktadır. Ayrıca bu hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde gerek personel gerekse ilaç, tetkik, yatış masrafları açısından bakıldığında ülkemiz için ekonomik yük teşkil etmektedir. Tedavide ülkemizde tedaviye dirençli olan genotip d'nin çok yaygın olması nedeniyle özellikle yapılan interferon (IFN) tedavilerine yanıt düşük, nüksler de sık olmaktadır. Son evrede karaciğer (KC) nakli gerekebilmekte ve bunun yüksek maliyetleri de göz önüne alındığında, aşılama ve diğer koruyucu önlemlerin hemekonomik hem de manevi kazançları çok fazladır (6).

Bu çalışmada amacımız Diyarbakır Dicle üniversitesi Hastanesi'nde çalışan personellerde HBV ve HCV temasında pozitifleşen; HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV seroprevalansını tespit etmek, mevcut durumu ortaya koyup gerekli aşılama ve bilgilendirme toplantılarının yapılmasını teşvik etmektir. Dünyadaki, Türkiye'deki ve Diyarbakır'daki geçmiş verilerle karşılaştırıp bu konuda ilerleme kaydedilip edilmediğini tespit etmek, HBV'nin diğer laboratuvar parametreleriyle ilişkisini araştırmaktır. Bunların sonucunda hastalar ve ülkemiz açısından yarar sağlamayı hedeflemekteyiz.

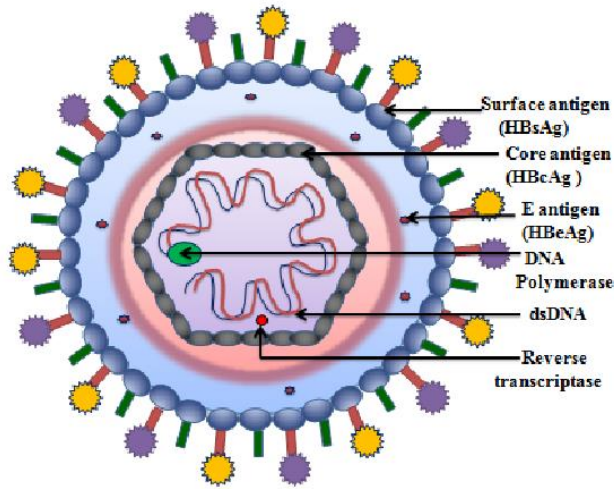
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Hepatit, basitçe KC'in iltihaplanması, inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Bu inflamasyon durumu dokuda kendi kendini sınırlayabilir veya fibrozis, siroz, KC kanserine (HCC) sebep olabilir. Hepatitlerin en sık sebebi dünya çapında HBV, HCV ve diğer hepatit virüsleri olup ayrıca toksik ajanlar (alkol, ilaçlar), diğer enfektif ajanlar (EBV, CMV, HSV gibi), otoimmün hastalıklar da hepatite sebep olabilir. Bilinen beş farklı hepatit virüsü A, B, C, D ve E olarak adlandırılmıştır (7).

2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu

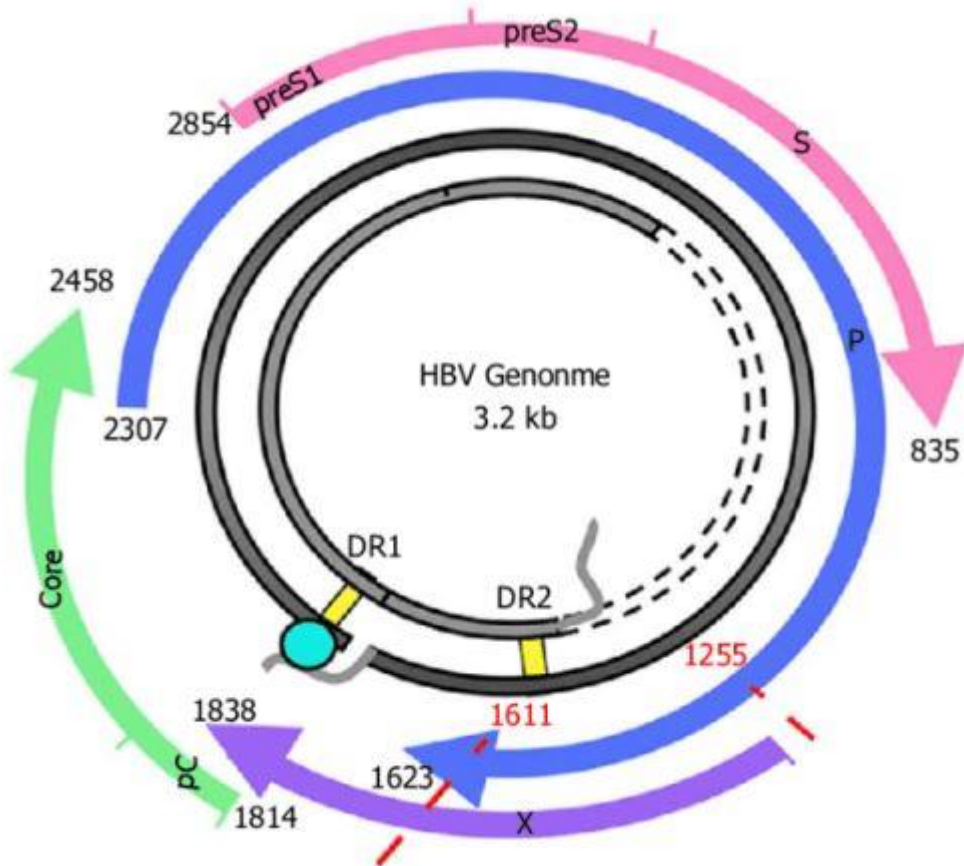
Hepatit B virüsü (HBV) sadece insan hepatositlerinde enfeksiyöz olabilen kısmen çift sarmal yapısı kısmen tek iplikli olan (rcDNA olarak adlandırılır), sirküler DNA'lı ve zarflı bir virüstür (8). Hepadnaviridae ailesinde orthohepadna virüs genusunda yer alır. Virüsün dış kısmında HBsAg olarak adlandırılan yüzey antijeni bulunur. HBsAg virüs tarafından çokça üretilir, yaklaşık 22 nm boyutlarındadır ve bu sferik ve tubuler şekilli parçacıklar kanda bol miktarlarda dolaşır. HBV virüs çekirdeğinde; HBcAg ve HBeAg, kısmen çift sarmallı DNA, DNA bağımlı polimeraz ve revers transkriptaz enzimi (RT) bulunur (Şekil 1) (9).



Şekil 1: HBV yapısının şematik gösterimi (10)

HBV 3200 nükleotidlik DNA'sıyla en küçük DNA virüsüdür. HBV 1965 gibi henüz çok yakın bir tarih sayılabilecek bir tarihte Baruch Blumberg tarafından Australia antijeninin bulunmasıyla tanımlanmıştır. Blumberg bu antijenin insanda hepatit ile birlikteliğini saptamıştır. Sonrasında elektron mikroskobu ile 1970'de Australia antijeninin HBV'nin bir parçası olduğu saptanmış yine bu yıl Dane ve arkadaşları (ark) 17-22 nm boyutlarında olan sferik ve tubuler HBsAg parçalarını, 36 nm çapındaki HBV çekirdeğini ve 42nm çapındaki HBV'yi elektron mikroskopisi ile fotoğraflamıştır. Bu sebepten viral DNA genomu içeren enfeksiyöz HBV virüslerine "Dane partikülü" adı verilmiştir (11).

HBV'nin dört açık ORF (open reading frame) bölgesi mevcuttur. Bu bölgeler HBsAg (S), HBcAg (core), HBeAg (core), Viral polimeraz (P), HBx (X) antijenlerini sentezlerler (Şekil 2) (13).



Şekil 2: HBV genom yapısı ve transkripsiyon bölgeleri. Yüzey antijenleri (S), Polimeraz (P), X geni (X) ve protein sentezinde görevli diğer alt bölümler (12).

2.2.1. Hepatit B virüsünün antijenleri

HBsAg: Yüzey antijenidir. Enfekte hastalarda kanda bol miktarda bulunur. Konakçının endoplazmik retikulumunda üretilir. Üç farklı tiptedir. Bulunduğu alanlara büyüklüklerine ve glikolizasyondaki farklılıklarıyla büyük (LHBs), orta (LHBs) ve küçük (LHBs) olarak ayırt edilirler. HBsAg, HBV ile enfekte hastaların kanında bol miktarda bulunur. Kanda mikroskopik olarak küresel Dane partikülleri, filamentöz partiküller ve tubuler partiküller olarak gözlenebilir. Bunlardan Dane partikülü enfeksiyöz olup diğer partiküller enfeksiyöz değildir ancak tümü antikor yanıtı oluşturabilir (12,13).

HBeAg: Çekirdekte bulunmayıp in vivo enfeksiyonda önemli rol oynayan bir antijendir. HBV'ye ait olmayıp Hepadnaviridae ailesinin tüm üyeleri tarafından sentezlenebilir. Hepatit B hastalığının oluşması, virüs yayılımı replikasyonu için şart değildir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon sırasında konağın immün yanıtından virüsü koruduğu düşünülmektedir (12,14).

HBcAg: Viral DNA'yı ve DNA polimerazı çevreleyen nükleokapsittir. İkozaedral yapıdadır (Şekil 1). İmmün sistemi güçlü bir şekilde uyarır ve nerdeyse HBV'ye maruz kalmış tüm bireylerde antikor yanıtı oluşturur (15).

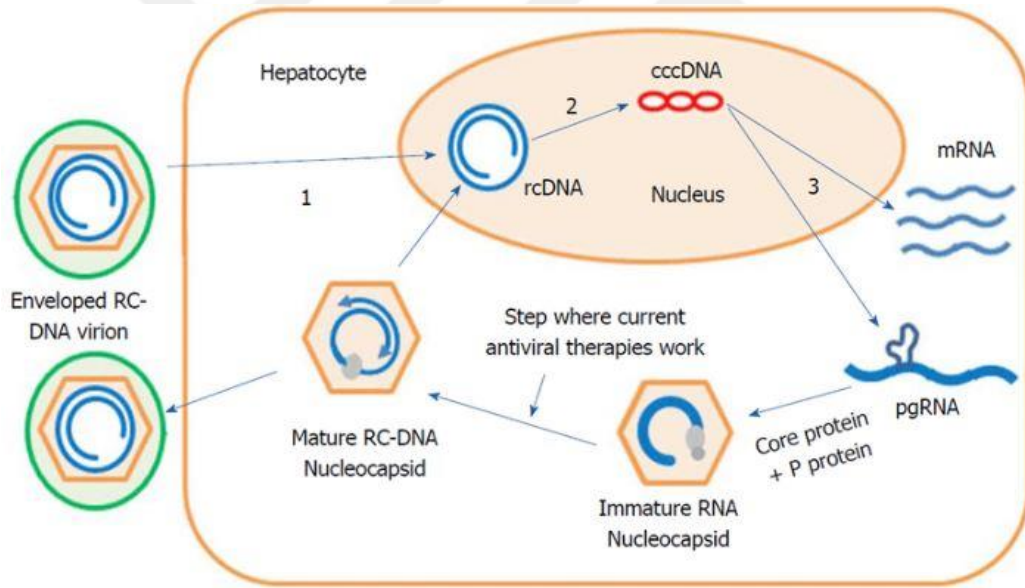
HBx: Viral genin replikasyon ve transkripsiyonunda rol alan bir moleküldür (15).

Viral polimerazlar: P geni tarafından kodlanırlar. DNA polimeraz, RT aktivitesine sahiptir. Transkripsiyonda görevlidirler (15).

2.2.2. Hepatit B virüsünün replikasyonu

HBV'nin replikasyonu genel olarak virüslerin replikasyonuna oldukça benzerdir. Viral replikasyon, virüsün hepatosite tutunup reseptör aracılı endositoz ile hücreye girmesiyle başlar. Hücreye viral genomun girişinden sonra ilk olarak hepatosit çekirdeğinde viral rcDNA, cccDNA (covalently closed circular DNA)'ya dönüşür.

cccDNA, kovalent bağlarla kapanmış halkasal bir yapıdır. cccDNA'nın nasıl oluştuğu bilinmemekle beraber konakçı hücrenin sağladığı pek çok farklı aşamalardan geçtiği düşünülmektedir. Hepatosit enfekte olduktan sonra cccDNA hücrede kalıcı olur ve dört farklı gen bölgesinden mRNA'lar sentezlemek için kalıp görevi görür. Bu mRNA'lardan DNA polimeraz ve çekirdek proteinlerini de içeren yedi farklı protein oluşturulur. Bu dört parça gen bölgesinden biri pregenomik RNA (pgRNA) olarak bilinir ve virüsün replikasyonunda kilit rol oynar. pgRNA'dan RT ile yeni viral DNA'lar oluşturulur. Yeni oluşan viral DNA'lar ve viral proteinlernükleokapsidlerle çevrelenir. Bu yapılar, HBV'nin viral zarf kazanmasından sonra olgun zarflı yeni virüsler (Enveloped RC-DNA virion) oluşmuş olur. Oluşan yeni virionlar diğer hepatositleri de enfekte eder ve enfeksiyon yaygınlaşır (Şekil 3) (16).



Şekil 3: HBV'nün hücre içine girişi ve replikasyonu (16).

Viral çoğalma esnasında HBV DNA'sının hepatosite integrasyonundan sonra vücutta akut enfeksiyon başlar. Hepatositlerde kronik karaciğer hasarı, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, inflamasyon ve rejenerasyon, hücresel proto-onkogenlerin aktivasyonu, hücre büyümesinde etkili genlerde defektler ve yükselen HBx protein düzeyi ile birlikte enfeksiyon HCC gelişimine doğru ilerler (16).

HBV enfeksiyonunda tedavi sonucu virüs hücrelerden tamamen temizlenememektedir. Bu durumdan sorumlu tutulan mekanizma, cccDNA'dan sentezlenen viral DNA'ların bir kısmı kapsidlenip hücreden atılırken bir kısmının ise kapsidlenmeden hücre içinde kalıp bir geri dönüşüm mekanizması gibi fonksiyon görerek cccDNA havuzunu beslemesidir. Bu mekanizmadan dolayı HBV hastalarındatedaviye rağmen sadece %10 hastada HBsAg negatifleşmiştir. Mevcuttedavilerin etkisiz olmasından dolayı yapılan yeni araştırmalarda NTCP (human sodium taurocholate cotransporting polypeptid) olarak adlandırılan ve HBV'nin hücreye girişinde etkili olduğu düşünülen bir molekül keşfedilmiştir. NTCP, yeni antiviral ajanlarla hedeflenerek HBV'de kür amaçlanmaktadır (17).

2.3. Hepatit B'de Bulaş, Korunma, Prevalans ve İnsidans

HBV, vücut dışında yedi gün kadar yaşayabilmekte bu esnada aşısız bir vücuda girmesi durumunda 30-180 gün inkübasyon süresinden sonra hastalık yapabilmektedir. HBV'de bulaş temel olarak kan veya vücut sıvılarıyla olmaktadır (18).

En çok risk altında olan populasyon, sağlık çalışanları ve intravenöz ilaç bağımlılarıdır. Sağlık çalışanları enfekte kan ve vücut sıvıları ile teması halinde (iğne batması vs.) bulaş riski; hasta HBeAg negatif ise %1-6, HBeAg pozitifse %22-40 oranındadır (19). Enfekte iğneler ve medikal cihazlarda risk kaynağıdır. Bunlardan korunmak için mümkünse tek kullanımlık ürünler tercih edilmeli veya uygun sterilizasyon yöntemleri uygulanmalıdır. Cerrahi operasyonlar öncesi sağlık personelinin korunması için hastalar HBV yönünden taranmalıdır. Bunların dışında hemodiyaliz hastaları, laboratuvar çalışanları, cerrahi, obstetri ve diş sağlığı ile ilgili personeller, seks işçileri, homoseksüeller-5 yıl ve daha fazla hasta bireyle cinsel ilişkisi olanlarda bulaş ihtimali %70- çok sayıda cinsel partneri olanlar riskli populasyonlardandır (20).

2015 yılında dünya genelinde HBV 1,34 milyon insanın ölümüne sebep olmuş, 257 milyon insan (dünyanın %3,5 nüfusu) ise KHB ile yaşamaya devam etmektedir. Hasta nüfusun %68'i Afrika ve Batı Pasifik bölgesinde bulunmaktadır. 2.7 milyon

insan ise HBV ve HIV koenfeksiyonu taşımaktadır. Mevcut hastaların çoğu yaşları itibarıyla HBV aşısının bulunmadığı veya yaygın olmadığı dönemlerde enfekte olmuştur. Çocuklarda aşılanmanın başladığı 1980-2000 yılları ile dünya genelinde aşılanmanın yaygınlaştığı 2000-2015 yılları arasında karşılaştırma yapıldığında KHB enfeksiyonları önemli ölçüde azalmıştır. Beş yaş altında KHB, %4,7'den %1,3'e düşmüştür. Türkiye'de ise bu oran yüzbinde 1'in altındadır (18,22).

HBV ile enfekte olanların çoğu 5 yaşından önce virüsle karşılaşmaktadır. Bu sebepten HBV'den korunmak için çocukluk çağı aşılama programları çok önemlidir. Hasta anneden bebeğe doğum esnasında bulaştığı (perinatal, vertikal) gibi sonradan bebeğin annenin enfekte kanıyla teması (horizontal bulaş) ile de bulaşabilir. Doğum esnasında bulaş ihtimali oldukça yüksektir. Tedavisiz hasta bir anneden HBV bulaşma ihtimali eğer anne HBsAg ve HBeAg pozitif ise %40-70 arasındadır. Hemen doğum sonrası bebeğin 24 saat içinde aşılanması bebeği korumada etkindir. Hasta anne aşılanıp antiviral tedavi alırsa kanındaki virüs konantrasyonu azalır, tedavi sonucunda HBeAg negatifleşebilir. Bulaşma riski tedavi almış annede neredeyse yoktur (18).

AHB insidansına dünya genelinde bakıldığında düşük gelirli şehirlerde %18, yüksek gelirli şehirlerde %0,8'dir. Türkiye'de ise 1990'dan beri yıllara göre %12 ile %1,9 arasında değişmiş, 2017'de %1,9 bulunmuştur. 2009'da yapılan bir çalışmada HBsAg %4, Anti-HBc %30 pozitif bulunmuş, yani toplumumuzun neredeyse üçte biri HBV ile karşılaşmıştır. 3,3 milyon kişinin ise KHBhastası olduğu bildirilmiştir. Mevcut hastalar çoğunlukla Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerindedir. Aşılama programlarının yaygınlaşması ile HBsAg sıklığı ülkemizde azalmıştır ancak bu azalma Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgeleri dışında olmuştur. Bu bölgelerdeki çalışmalar hala hastalığın endemik düzeyde olduğunu göstermektedir (21,22).

HBV'den korunmada aşılama en önemli yoldur. HBV aşısı üç dozda uygulanır. İlk doz doğumda uygulanır. Sonrasında en az bir ay sonra ikinci doz, sonrasında en az dört ay sonra üçüncü doz uygulanır. Bu şemadan sonra %95 oranında yeterli antikor titresi elde edilir. Aşının koruyuculuğu en az 20 yıldır veya ömür boyu devam edebilir. Türkiye'de 1998-2003 yılları arasında HBV aşısı 3, 4, 9.

aylarda uygulanmış, 2003-2006 yıllarında 0, 2, 9. aylarda, 2006'dan sonragünümüzekadar 0, 1. ve 6. aylarda uygulanmaktadır. 2005-2009 yıllarında uygun kişilere yakalama (catch-up) aşıları yapıp teorik olarak 1991 ve sonrası doğumlular aşılanmıştır. Aşılama dışında korunmak içindiğer yöntemler davranışsal değişiklikleri içeren enfekte kan ve sıvılarla temastan korunma, genel hijyen kurallarına uymak, riskli gruplarla cinsel temastan kaçınmak gibi önlemlerden oluşur (22).

Pasif immünizasyon ile de HBV'den korunma sağlanabilir. Hepatit B immünoglobulini (HBİG), yüksek düzeyde Anti-HBs içeren insan plazmasından elde edilip 100,000-200,000 IU/ml düzeyinde Anti-HBs içerir. Erişkinde olası temaslarda aşısız bireylere 0,06 ml/kg dozunda, bebeklere ise doğum sonrası ilk 72 saatte 100,000 UI kas içi yapılabilir. Koruyuculuğu 3-6 aydır (23).

2.4. Hepatit B'de Hastalığın Seyri ve Tanı

HBV bulaştıktan sonra 30-180 gün inkübasyon süresinin ardından vücuttan spontan atılabilir veya ilerleyip siroza veya HCC'ye sebep olabilir (HBsAg pozitif hastalarda %25-40 siroz veya HCC gelişir). HBV enfeksiyonu çocukluk çağında %90, erişkinde %70-80 asemptomatiktir. Bu nedenle HBV virüsü ile enfekte insanda klinik seyir çoğunlukla sessiz klinik olarak gözlenir. Gözlenebilen klinik tablolar: AHB, KHB, fulminan hepatit, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, gizli (occult) HBV, izole Anti-HBcIgG pozitifliği olası klinik tablolarıdır. Öncelikli hedef hastalığın ilerlemesinin ve kronikleşmesinin önlenmesidir. HBV'de kronikleşme hastalığa maruziyet yaşına göre değişkenlik gösterir. Genel olarak perinatal bulaşda %90, beş yaş altı bulaşta %20-30, erişkinde bulaşta %2-5 kronikleşme ihtimali mevcuttur. Daha ileri hastalıkta direkt HCC'ye sebep olabileceği gibi önce siroz oluşturup sonra HCC'ye (hastaların %2,5-3'ü) ilerleyebilir. Terminal dönemde KC nakli gerekebilir. Türkiye'de 2012-2016 arasında KC nakillerinin %40-50'si, HBV'den kaynaklanan hastalıklara bağlı olarak gelişen KC yetmezliklerine yapılmıştır (22).

Hastalığın gelişimi immünolojik olarak dört evrede incelenebilir;

1-İmmüntolerans Dönemi: Klinik belirtinin olmadığı, erişkin dönemindeki inkübasyon dönemini ifade eder. Yenidoğanlarda bu dönem yıllarca sürebilir. Mikrobiyolojik olarak hızlı virüs replikasyonu olmakla beraber immüntolerans nedeniyle KC hasarı gelişmez. Laboratuvarda HBeAg pozitif, Anti-HBe negatif, HBV DNA çok yüksektir (23).

2-İmmünolojik Yanıt Dönemi: Klinikte AHB olarak görülen, KC harabiyeti ve hastalığa inflamatuvar yanıt dönemidir. Klinikte sarılık ile kendini gösterebilir. İmmün yanıt enfekte hücreleri öldürerek HBV DNA düzeyinde azalmaya sebep olur. İmmün yanıtın yetersizliği durumunda süreç uzayıp yıllarca sürebilir. KHB olarak adlandırılan bu tabloda siroza ve HCC'ye gelişim görülebilir. Laboratuvarda HBeAg, ALT/AST pozitifliği vardır, HBV DNA düşüktür (23).

3-Viral Replikasyonun Baskılanması Dönemi: Viral replikasyonun azaldığı, laboratuvarda HBeAg'nin kaybolması, Anti-HBe ve HBsAg pozitifliği görülen dönemdir (23).

4-İmmün Dönem: İmmünitenin tam oluştuğu bu dönemde laboratuvarda HBsAg negatifleşip, Anti-HBs pozitifliği oluşur. HBV DNA kaybolur (23).

2.4.1. Hepatit B'de Klinik Tablolar ve Yaklaşım

Hastalığa yaklaşımda öncelikle risk gruplarının belirlenmesi çok önemlidir. HBV enfeksiyonu açısından Türkiye endemik sayıldığından herkese tarama testleri yapılması önerilir ancak risk grupları önceliklidir. Bu risk grupları 2.3. başlığı altında belirtilmiştir. Bahsedilen grupların dışında, klinik olarak bakıldığında HBsAg pozitif bir hastanın olası teması olabilecek; aynı evde yaşayanlar, 1. derece akrabaları, cinsel temasta bulundukları kişiler taranmalıdır. Kişide aile hikayesi, endemik bölgelere seyahat, immün yetmezlik durumları (kemoterapi, immunsupresif ilaç kullanımı) sorgulanmalıdır. Bu doğrultuda riskli kişilerde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBcIgG taraması yapılmalıdır. HBsAg veya Anti-HBc IgG'de pozitiflik durumunda kişide ileri tetkik endikedir. Bu hastalarda ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayenesi

yapılmalı, ailede KC hastalığı veya HCC öyküsü varlığı sorgulanmalıdır. Laboratuvarda KC hasarı için (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirübinler, albümin, PT, INR, AFP, Hemogram) tetkikler, HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için (Anti-HBc IgM, HBeAg, antiHBe, HBV DNA) serolojik ve moleküler testler, üst batin ultrasonografisi (USG) yapılmalıdır. Ek hastalık açısından Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HDV, hepatit A bağışıklığının belirlenmesi için Anti-HAV IgG bakılmalıdır (24).

Akut Hepatit B: Kliniğinde, ateş, yorgunluk, bulantı, kusma, iştah azalması, karın ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi özellikli olmayan şikayetler olduğu gibi oldukça uyarıcı olan deri ve/veya sklerada sarılık da gözlenebilir. Hastaların çoğunda sarılık gözlenmediğinden (%70) akut hastalığın tanısı çoğu zaman mümkün olmamaktadır. %30 hastada sarılık gözlenebilir ve beraberinde %50-80 ihtimalle hepatomegali, %5-15 ihtimalle splenomegali, nadiren palmar eritem ve spider nevüs görülebilir. ALT/AST 1000-2000 UI/L arasındadır. ALT’de yükselmenin daha fazla olması beklenir. Sarılık olduğunda haliyle bilirübin düzeyleri yüksektir (23,25).

Kliniği belirgin hastalarda ise öncelikle akut hastalık ile kronik hastalığın alevlenmesi arasında ayırım yapılır. Alevlenme kendiliğinden veya alınan immunsupresif tedaviden kaynaklanabilir. Tedavi, destek tedavisi ve istirahat. Klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesine kadar hepatotoksik ilaçlar ve alkolden kaçınılır. İmmün yetmezlik yok ise nükleozid analogları verilmek üzere hasta değerlendirilir. Ciddi hastalarda, INR> 1,5 veya PT’de 4 sn’den fazla artış veya pik ALT, AST değerlerine ulaşmış hastada HBV DNA baskılanmasının görülmemesi gibi durumlarda nükleozit analogu tedavisine başlanmalıdır. Gerekli tedavilerden sonra önce klinik sonra laboratuvar olarak iyileşme 2-12 hafta arasında gözlenir (24).

Kronik Hepatit B: KHB tanısı HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla devam ettiği bir hastada HCV, HDV, HIV gibi diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulan bir tanıdır. Çoğunlukla asemptomatiktir, ALT ve AST hafif yüksek bulunabilir. Hastalığın aktif dönemlerinde transaminazlar, HBeAg ve HBV DNA pozitifdir. Hastalığın alevlenme dışı diğer dönemlerinde ise transaminazlar normal veya hafif yüksek, HBeAg negatifleşmesi ve Anti-HBe oluşumu görülür. Hastalığın aktivitesini takipte AFP değerlidir, hastalığın aktivasyonu ile paraleldir. Ayrıca

trombositopeni, hiperbilirübünemi, PT uzaması, hipoalbuminemi, AST/ALT'nin 1'den büyük olması hastalığın siroza ilerlediğini destekler (23).

İnaktif Taşıyıcılık: Hastalığın belirti ve bulgularının olmadığı, KC hasarı olmayan, 6 aydan fazla HBsAg pozitifliği ve HBV DNA negatifliğinin (<2000 IU/ml) olduğu durumdur. Transaminazlar normaldir. Hasta virüsle enfektidir ama viral replikasyon yoktur. HBeAg'nin negatifliği ile KHB'den ayrılır. Anti-HBe pozitifdir. Hastalığın tanısında HBV DNA birkaç kez ölçülmelidir, KHB'deki HBV DNA dalgalanmaları ile karıştırılmamalıdır. Takip için ilk yıl 3 ayda bir sonra 6-12 ayda bir transaminaz takibi yapılmalıdır. Transaminaz yükselmesi durumunda HBV DNA bakılmalıdır. AFP ve USG taraması ise yüksek riskli hastalarda 6 ayda bir, düşük riskli hastalarda yılda bir yapılır (24).

Fulminan Hepatit: KC fonksiyonlarının hızla bozulduğu, sarılık, kanama bozuklukları ve hepatik ensefalopatinin olduğu en ciddi klinik tablodur. Yoğunbakım endikasyonudur. Tedavisi KC naklidir. Nakil olamayanlarda mortaldir (24).

Gizli (occult) HBV Enfeksiyonu: Bazı hastalarda HBV enfeksiyonuna immün yanıt gelişip iyileşmesine rağmen HBV DNA serumda (<200 UI/ml) tespit edilebilir. Bu durumda hasta ilerideki yaşamında immünsupresyona girerse hastalık tekrar aktifleşebilir. Bu duruma gizli (occult) HBV enfeksiyonu denir. Kan transfüzyonu ile hastalığı başkasına bulaştırabilir. HBsAg negatifliği ile inaktif taşıyıcılıktan ayrılır (24).

İzole Anti-HBc IgG Pozitifliği: HBsAg negatif, Anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. HIV ve HCV koenfeksiyonu, immünsüpresif hastalarda, damar içi ilaç kullananlarda, gebelerde daha sık görülmekle beraber bunların dışında da görülebilir (24).

2.4.2. Hepatit B Tanısında Serolojik ve Moleküler Parametreler

HBV enfeksiyonu tanısında laboratuvar da kullanılan testler ikiye ayrılır: özgül olmayan testler (KC enzimleri ve bilirübinler) ve özgül testler (HBsAg, Anti-HBs,

HBeAg, Anti-HBe, HBcAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM ve PCR yöntemi ile bakılan HBV DNA) dir.

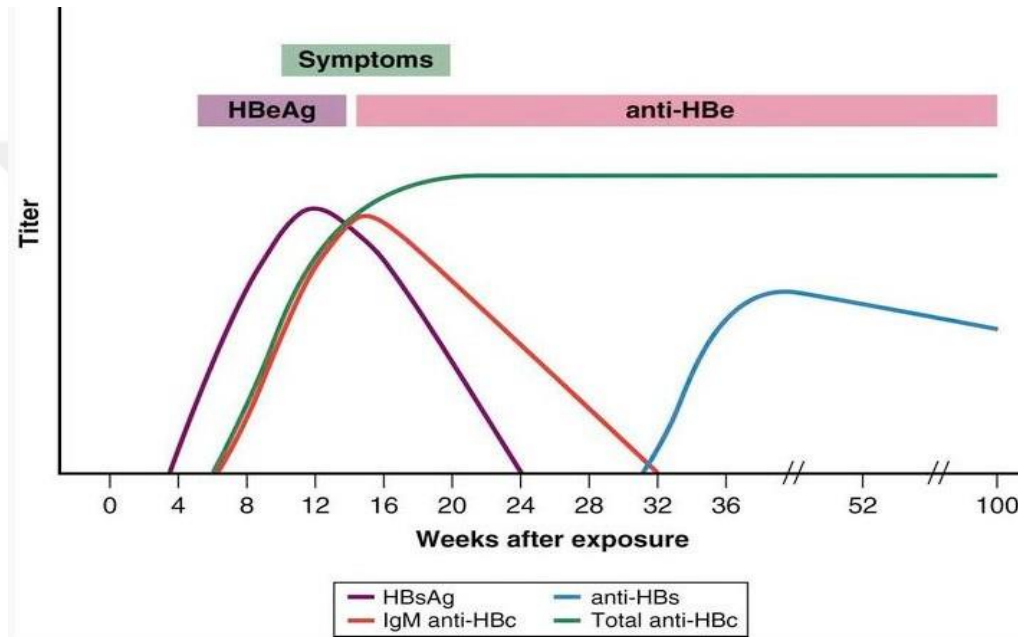
Tablo 1: HBV’de serolojik testlere göre tanı (26).

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti HBc Total	Anti-HBs	HBV DNA
AHB							
Erken Enfeksiyon	+	-	-	-	-	-	+
Akut Enfeksiyon	+	+	-	+	+/-	-	+
Pencere Dönemi	-	-	-	+	+/-	-	+
AHB İyileşme	-	-	+	+	+	-	+
İyileşme	-	-	+/-	-	+	+	-
KHB							
Kronik Enfeksiyon (Yüksek Enfektivite)	+	+	-	-	+	-	+
Kronik Enfeksiyon	+	-	+	-	+	-	+
Kronik Enfeksiyon	-	-	+	-	+	-	+
Enfeksiyon (Düşük Seviyede enfeksiyon)	-	-	-	-	+	-	+/-
İnaktif KHB	+	-	-	-	+	-	-
Aşılanmış	-	-	-	-	-	+	-

AHB: AHB’de serolojik tanı HBsAg ve Anti-HBc IgM pozitifliği ile karakterizedir. AHB’de ilk ortaya çıkan antijen HBsAg’dır ve klinik ortaya çıkmadan önce enfeksiyon bulaşının 8-12. haftalarında serumda tespit edilebilir. Hasta iyileşme dönemine girerse Anti-HBc IgM oluşur, HBsAg 3-6 ay içinde kaybolur ve kalıcı antikor olan Anti-HBc IgG gelişir. Total Anti-HBc kalıcı olur ve enfeksiyonla karşılaşıldığının göstergesidir. Anti-HBc’nin oluşması Anti-HBs’den haftalar

öncedir. Anti-HBs'nin oluşması ise enfeksiyondan en erken 32 hafta sonradır. Anti-HBs HBV enfeksiyonuna karşı immünitinin göstergesidir (Tablo 1).

HBV DNA'nın tespiti Anti-HBc'nin tespiti ile aynı zamana denk gelir. Ayrıca güçlü virüs replikasyonunun bir göstergesi de HBeAg'dir. Hastada Anti-HBs ve Anti-HBe geliştiğinde ve HBsAg, HBeAg, Anti-HBc IgM kaybolduğunda iyileşmeden bahsedilir. Sadece antikor olarak Anti-HBs olması ise başarılı bir aşılamanın göstergesidir (Şekil 4) (26,27).

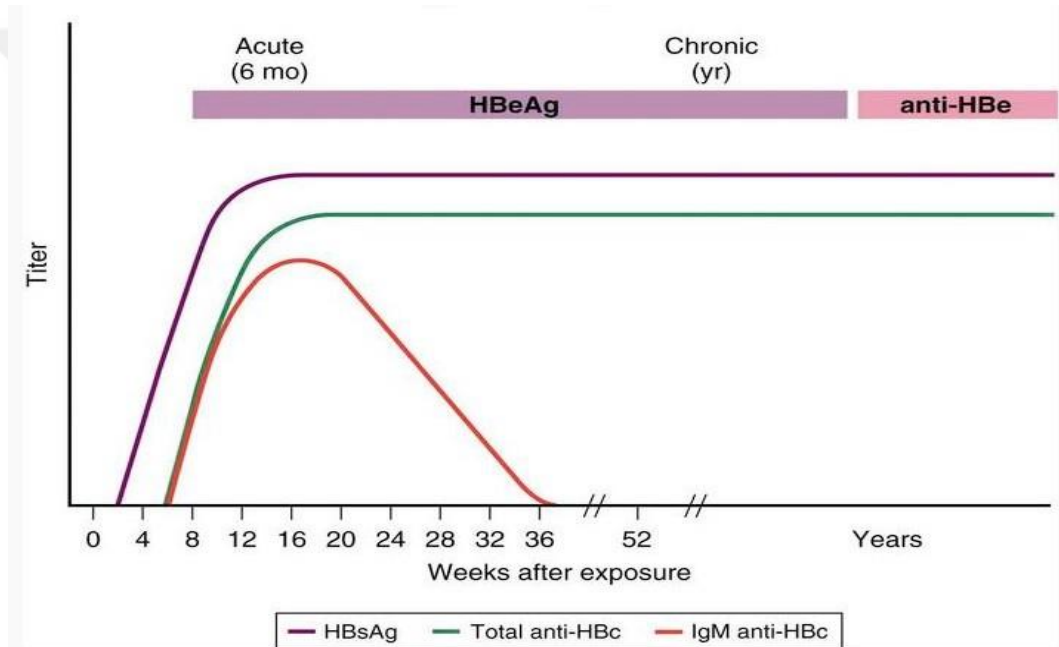


Şekil 4: AHB'de serolojik belirteçlerin zamana göre kandaki düzeyleri (26).

KHB: AHB'den sonra; erişkinlerde %5, büyük çocuklarda %25-40, infantlarda %80-90 oranında KHB gelişebilir. KHB, HBsAg'nin 6 aydan fazla sebat etmesi durumudur (Şekil 5). Bu hastalarda HBeAg, HBV DNA gibi viral replikasyon markerları saptanabilir. KHB'de, HBV DNA'nın 10^5 UI/ml'den fazla olması beklenir. HBsAg ve Anti-HBe pozitif, Anti-HBs negatiftir. Anti-HBc IgM kaybolmuştur oluşabilir (Tablo 1). KHB hastalarının çok az bir kısmında ise HBsAg negatifleşip Anti-HBs. Yine bazı KHB hastalarında sadece Anti-HBc tespit edilir (izole Anti-HBc IgG pozitifliği). Ayrıca HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde, bebek enfekte olmamışsa bile 24 aya kadar anneden geçen antikorlar nedeniyle bebekte Anti-HBc pozitifliği saptanabilir (26,27).

KHB hastalarında HBV DNA, HBeAg pozitif olanlarda negatif olanlara göre yüksek olma eğilimindedir. Yüksek replikasyonlu KHB hastalarından %10-15'i HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA replikasyon markerlarını kaybedip hastalıkları daha düşük replikasyonlu, sınırlı enfektif bir tabloya dönüşebilir. Bunlarda KHB daha ılımlı bir klinik tablodadır (26).

KHB hastalarının siroz ve HCC'ye ilerlemelerinin takibi açısından biyokimyasal parametreler, AFP ve hepatobiliyer USG (nekroinflamasyon ve fibrozis değerlendirmesi) ile izlenirler. Anti-HAV IgG bakılıp negatif olanlar aşılanır (24).



Şekil 5: KHB'de serolojik belirteçlerin zamana göre serum düzeyleri (26).

2.5. Hepatit B'de Tedavi

İlaçlar genel olarak immünmodülatörler (Alfa interferon, Pegile interferon (PEG IFN), HBV aşısı) ve oral antiviraller (Lamuvudin, Telbuvudin, Adefovir, Dipivoksil, Tenofovir, Tenofovir alafenamid (TAF), Entecavir, Famciciklovir) olarak ayrılırlar. Hastaya göre oral ve PEG IFN arasında seçim yapılır. HBV DNA < 2×10^6 olan yani viral yükü düşük hastalarda PEG IFN daha etkilidir. HBV DNA > 10^9 olan yani viral yükü yüksek hastalarda oral antiviraller tercih edilmelidir (26).

2.5.1. Akut Hepatit B’de Tedavi

AHB’de spontan iyileşme oranı %95-99 olduğundan medikal tedavi gerekmez. Hastaya istirahat önerilir, semptomatik tedavi verilir, alkol ve hepatotoksik ilaçlar kullanılmaz. Hastada ciddi bulantı, kusma, hepatik ensefalopati tablosu, 15-20 mg/dL bilirubin düzeyleri, PT’de 4 sn’dan fazla uzama olan olgular hastaneye yatırılmalıdır. Bu hastaların ALT/AST, bilirubinler, PT takipleri yapıp biyokimyasal düzelme sonrası 2-4 haftada bir tetkilerin tekrarı ile takibe devam edilmelidir. Akut fulminan hepatit gelişirse hasta yoğunbakıma alınmalı, KC nakli için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır (28).

2.5.2. Kronik Hepatit B’de Tedavi

KHB’de tedavi gerekliliği HBV DNA, ALT düzeyi, KC hastalığının şiddetine göre belirlenir. Yaşamı tehdit eden KC yetmezliği, dekompanse siroz ve kronik zeminde gelişen akut KC yetmezliği, yüksek HBV DNA düzeyleri, immünsupresif tedavi alacak HBsAg pozitif veya Anti-HBc IgG pozitif hastalar, KHB nedeniyle KC nakli olmuş hastalar hemen tedavi başlanması gerekenlerdir. Hastada siroz ve HBV DNA pozitifliği kesin tedavi endikasyonudur (24). Olası tedavi endikasyonları ise şunlardır: immün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan hastalar ve HBV DNA>20.000 IU/mL ve ALT’de normalden 2 kat artış olan hastalara tedavi önerilmektedir. Bir kısım hastada ise izlem önerilmektedir. Bunlar;

1-İmmün toleran hastalar: KHB hastalarından HBeAg pozitif olanlar arasında;

-30 yaş altında olup, ALT normal, HBV DNA yüksek hastalardan belirgin KC hasarı olmayan ve aile öyküsü olmayan hastalar için 3-6 aylık izlemler yeterlidir.

-30 yaş üstü ve aile öyküsü olanlara KC biyopsisi ve non-invaziv testlerden bağımsız tedavi başlanmalıdır.

2-İnaktif HBV taşıyıcıları

3-İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olanlar: Aşıya rağmen Anti-HBs oluşmayan HBV DNA pozitif hastalara tedavi başlanmalıdır.

4-Gizli (occult) HBV enfeksiyonu: HBsAg pozitif hastalar gibi izlemi yapılır (24).

Tedavide ilaç seçimi hastadaki siroz varlığına göre belirlenir. Siroz yoksa tedavi başlama kriterleri; HBV DNA>2000 UI/mL ve HBsAg pozitif hastalardan KC biyopsisinde ISHAK skoruna göre Histolojik Aktivite indeksi (HAI) $\geq$ 6 olanlara veya non-invaziv yöntemlerle fibroz $\geq$ 2 olan hastalara PEG IFN veya oral antiviral başlanır. Sirozu olan hastalarda; kompanse sirozda HBsAg ve HBV DNA pozitifliği varsa entekavir veya tenofovir ile tedavi edilmelidir. Dekompanse sirozu olan hastalarda HBV DNA varlığı tedavi için endikasyondur (24).

Tedavi, sirozu olmayan hastalarda HBsAg negatifleşmesiyle veya HBV DNA'nın tespit edilemeyecek düzeylere gelmesiyle sonlandırılabilir. HBeAg pozitif KHB hastalarında tedavi, HBeAg negatifleşmesinin ardından 1 yıl daha tedavi alıp sonlandırılabilir. Sirozu olan hastalarda tedaviye süresiz devam edilir. Başlangıçta antiviral tedavi yerine PEG IFN seçilen hastalarda 3 aylık tedaviden sonra HBsAg veya HBV DNA'da düşüş gözlenmemesiyle veya en fazla 1 yıl ilacı almasıyla tedavi kesilir (24).

2.6. Hepatit C Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu

Hepatit C virüs (HCV) flaviviridae ailesinden pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. İlk kez 1989 yılında keşfedilmiştir. Hepacivirus genusunda bulunan HCV, 9600 nükleotid içerir. Genom 3011 aminoasitten oluşan tek bir HCV poliproteini kodlayabilir. Sonrasında bu poliproteinden viral proteazlar tarafından üç ayrı yapısal protein (core, E1 and E2) ve yedi ayrı yapısal olmayan protein (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B) sentezlenir (29).

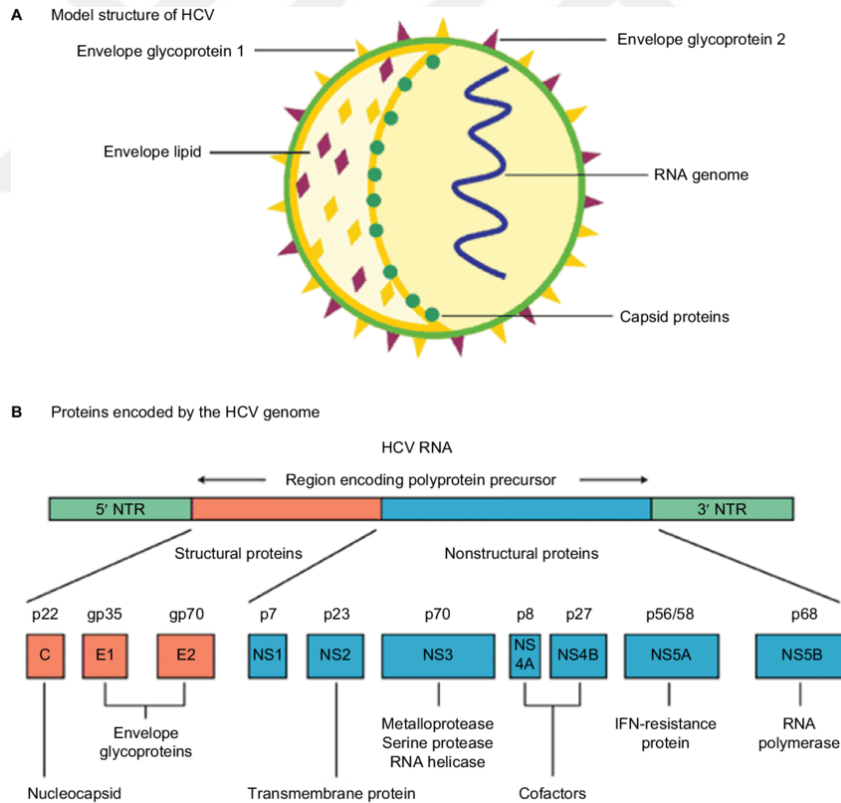
Bilinen HCV'e ait 6 genotip ve bu genotiplere ait 80'den fazla subtipleri bulunur. Genotipler birden altıya rakamlarla (genotip1, genotip2...), subtipler (1a, 1b...) harflerle ifade edilmiştir. Dünyada en sık görülen genotip1, genotip2 ve genotip3'tür. Ülkemizde ise genotip1b en sıktır (30,31).

HCV sıklıkla mutasyon geçirdiğinden ve mevcut genom çeşitliliğinden dolayı çok farklı tiplerde virüsler mevcuttur. Bu sebepten enfekte bir insanda sıklıkla

hastalığın sebebi bir tek genotip değil farklı genotiplerde virüsler olmaktadır. Sonuç olarak HCV insan immun sistemini aşmakta ve insandaki Anti-HCV antikorları hastalığı vücuttan elimine edemeyip ancak virüsten vücudu korumaya yetmektedir (32).

2.6.1. Hepatit C virüsünün antijenleri

Core Protein: 5'-3' yönünde viral proteazlar tarafından parçalanma sonucu oluşan ilk proteindir. Temel aminoasitler yönünden zengindir. Viral nükleokapsidi oluşturmakla görevlidir. Ayrıca replikasyon esnasında gen transkripsiyonunu düzenler ve en önemlisi apoptoz olmak üzere birçok metabolik faaliyette etkindir (Şekil 6) (33).



Şekil 6: HCV ve HCV genomundan sentezlenen poliprotein, yapısal ve yapısal olmayan proteinler (19).

Zarf Glikoproteinleri: Core proteininden sonra oluşan E1,E2 proteinleri zarf oluşumda görev aldığından bu şekilde isimlendirilmiştir. Heterodimer yapıda, glikozile halde olan E1 ve E2 proteinleri virüsün reseptörlere bağlanmak için gerekli ön tomurcuklanma kompleksini hazırladıkları düşünülmektedir (Şekil 6) (33).

P7 Proteini: Endoplazmik retikulum (ER) integral membranında yerleşik bir proteindir. Oligomerler oluşturur. HCV virüsünün oluşumunda etkili enfeksiyöz komponentleri kodlayıp in vivo enfeksiyonda aktif görev alır. Replikasyonda rol almaz (Şekil 6) (34).

NS2-NS3-NS4A/B-NS5A/B: Yapısal olmayan (NS) bu proteinlerin benzer görevleri vardır. Proteaz aktiviteleri, enzimlerin verimli çalışması, kofaktör olarak çalışma, replikasyon etkinliğinin düzenlenmesi gibi görevleri olduğu bilinmekle beraber fonksiyonlarının neler olduğu tamamıyla anlaşılmamıştır (Şekil 6) (33,34).

2.6.2.Hepatit C virüsünün replikasyonu

HCV'nin hücreye girişi yavaş ve kompleks biçimde gerçekleşen birçok adımdan sonra olmaktadır. Bu basamaklarda HCV'nin E2 proteininin ve konakçı hücrenin glikozaminoglikan, CD-81, SR-B1, klaudin ailesinden CLDN1, 6, 9 ve mannoza bağlı lektinler gibi proteinlerin rol aldığı kabul edilmektedir. Virüs konakçı reseptör kompleksi ile birleşmesinden sonra virüs RNA'sının konakçı hücre sitoplazmasına salınmasıyla replikasyon süreci başlar. RNA bir mRNA gibi işlev görerek, replikasyon ve poliprotein transkripsiyonu için kullanılır. NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz ile negatif sarmal sentezleyen önemli bir enzimdir. Bu negatif sarmaldan pozitif sarmal sentezlenir. Bu sarmalın sentezlenmesinde membranöz web de görev alır. Membranöz web, HCV tek sarmallı RNA virüsü olduğundan hücre membranında bazı değişiklikler yaparak oluşturduğu yapıdır. Bu yapı post transkripsiyonel modifikasyonlarda ve protein sentezinde de rol alır. Ayrıca konakçı hücre proteinlerinden replikasyon kompleksini oluşturur (35).

Düz ER'da ise yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin oluşması için gerekli modifikasyonlar viral proteazlarca gerçekleştirilir. ER'de viral genomun

kapşüllenmesinin ardından golgi cisminde zarf oluşumu ve olgunlaşma gerçekleştirilip yeni virionlar egzositozla salınır (35).

2.7. Hepatit C’de Bulaş, Korunma, Prevalans ve İnsidans

HCV’de bulaş temel olarak enfekte kan veya kan ürünlerinin sağlıklı bir insana transfüzyonu, mukozal teması sonucu veya hastayla cinsel temas sonucu oluşur. Bu durumlara iğne batmaları, girişimsel aletlerin tek kullanımlık olmaması veya sterilizasyon kusurlarına bağlı bulaşlar örnektir. Ayrıca hasta anneden bebeğe geçiş de olabilir. HCV açısından riskli gruplar damar içi ilaç veya madde kullananlar, hemodiyaliz hastaları, riskli meslekler (sağlık çalışanları, berberler, seks işçileri), dövme piercing gibi uygulamalar, diş tedavileri veya cerrahi işlem geçirenler, ailesinde Anti-HCV pozitif birey bulunması durumlarıdır. Ayrıca kemoterapi ve immünsupresyon da risk etmenidir (24,36).

DSÖ’ye göre gelişmekte olan ülkelerdeki kan ürünleri %43’ü uygun ve yeterli düzeyde taranmamaktadır. Türkiye’de ise kan ürünlerinin HCV yönünden rutin taranmasına 1996 yılında başlanmıştır. Tüm HCV enfeksiyonlarının %40’ının güvenli ve steril olmayan enjeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (36).

HCV’den korunma yolları olarak genel temizlik kurallarına uymak ve riskli popülasyon ile cinsel ve kan-mukoza temasından kaçınılması vardır. Henüz aşısı geliştirilmemiştir (4).

Dünya’da 71 milyon insan kronik HCV enfeksiyonu ile yaşamaktadır. 20. yüzyılın ikinci yarısında HCV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır. 2015 yılında dünyada 1,75 milyon (yüzbinde 23,7)yeni HCV vakasına rastlanmıştır. En sık rastlanan bölgeler Doğu Akdeniz (yüzbinde 62,5) ve Avrupadır (yüzbinde 61,8). Yeni vakalarda en sık neden güvensiz ilaç enjeksiyonu ve madde kullanımıdır. Enfeksiyona en az rastlanan ABD’de bile 2010-2014 yıllarında insidans ikiye katlanmıştır ve bu durumun sorumlusu gençler arasında madde kullanımının yaygınlaşması olarak tespit edilmiştir (18).

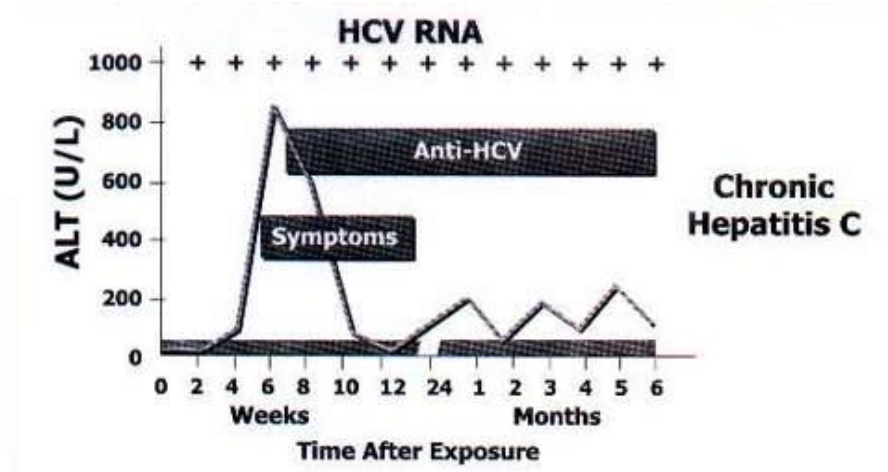
Türkiye’de HCV sıklığı nüfusun %0,5-1’i arasındadır. Bunların yüzbinde 1’i yeni tanı alan hastalardır. Riskli gruplardan hemodiyaliz hastalarında HCV sıklığı %3,8, periton diyalizi alanlarda %1,7, böbrek nakli olanlarda %2, KC nakli olanlarda %7,5 olarak saptanmıştır (22).

2.8. Hepatit C’de Hastalığın Seyri ve Tanı

HCV enfeksiyonu insana bulaştıktan sonra hemen belirti vermemektedir. İnkübasyon dönemi ortalama 6-8 hafta olup belirti vermesi zaman almaktadır. 30 yıla kadar belirti vermeyebilir. Bu yüzden birçok insan virüsle enfekte olsa bile bundan habersizdir. HCV enfeksiyonu üç farklı klinik aşamada gelişir:

Akut enfeksiyon: Yeni enfeksiyonları kapsar. Yeni HCV bulaşan insanların bir kısmında, yaklaşık %25, akut hepatit C (AHC) gelişir. Bir kısmında ise kronik enfeksiyona ilerler. %50-80 asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda klinik, HBV ve hepatit A’ya göre daha hafiftir. Sarılık görülme ihtimali %20 kadardır. Fulminan tablo nadirdir. Spesifik olmayan halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı ve idrar renginde koyulaşma belirtileri gözlenir. Tanıda Anti-HCV ile hasta taranır, pozitif hastalarda HCV RNA bakılır. Anti-HCV pozitifken HCV RNA negatifse 3 ay sonra kontrol HCV RNA bakılır. Maruziyet durumlarında iki haftadan önce Anti-HCV saptanamayacağından 2-12. Haftalarda bakılmalıdır (18,24,37).

Kronik enfeksiyon: Semptomsuz olan HCV enfeksiyonları ya vücuttan spontan olarak temizlenir veya %60-80 kronik hepatit C (KHC) gelişir. HCV enfeksiyonu kronikleşme ihtimali oldukça yüksektir. Tanı için 6 aydan fazla Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği gerekir (Şekil 7). Bazı olgularda sadece HCV RNA pozitifliği olabilir. Kronik HCV’de siroz veya HCC gelişimi görülebilir. Tanıda siroz klinik ve laboratuvar olarak netse tanı için KC biyopsisi gerekmez. Ancak siroz yoksa fibrozisin belirlenmesi ve olası ilave etyolojiler için biyopsi yapılabilir. (18,24).



Şekil 7: Kronik HCV enfeksiyonunda ALT ve HCV RNA'nın zamana göre değişimi (24).

Terminal Hastalık: Tedavisiz KHC enfeksiyonu siroz, HCC gibi karaciğer hasarıyla hastayı öldürür. Bu süreç HIV, alkol gibi ek durumlarla hızlanır. Hastalık ile ilk temastan sonraki 20 yıl için de siroz gelişme ihtimali bulaş 40 yaş altında olmuşa %5, bulaş 40 yaş üstünde olmuşa %20'dir. HCV bulaşı olan bir insanda yaşam boyu siroz ihtimali %25'dir. Başka bir bakış açısıyla dünyadaki tüm sirozların %27'si ve HCC'lerin %25'i HCV kaynaklıdır. Ek olarak HCV, ülkemizdeki KC nakillerinin en sık ikinci nedenidir (18,36).

HCV tanısında kullanılan spesifik laboratuvar testleri Anti-HCV ve HCV RNA'dır. Diğer biyokimyasal ve hematolojik testler KHB bölümünde anlatıldığı gibi KC hasarına yöneliktir. Risk grupları yıllık Anti-HCV yönünden taranmalı, Anti-HCV pozitif olanlara HCV RNA bakılmalıdır. Bulaş sonrası 6 aylık sürede Anti-HCV pozitif saptanmazsa HCV RNA bakılıp takip sonlandırılır. Yalnız immünsupresyon durumu varsa yıllık HCV RNA takibi önerilir (24).

2.9. Hepatit C'de Tedavi

HCV tedavisinde günümüzde etkili ilaç olarak ribavirin ve PEG IFN kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan doğrudan etkili antiviraller ise şunlardır: sofosbuvir, ledipasvir, paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, desabuvir,

daclatasvir, simeprevir. Bu ilaçlar hastalara göre tek başına veya kombine olarak kullanılır. İlaçlar genel olarak virüs replikasyonunu durdurarak etki etmektedir (24).

Akut HCV’de Tedavi: AHC çoğunlukla asemptomatik ve kronikleşme ihtimali yüksek olduğundan AHC hastalarının büyük kısmı zaten tedavi alamamaktadır. Çoğunlukla KHC döneminde tedavi alırlar. AHC tedavisinde yapılmış randomize kontrollü çalışmaların azlığından tedavisi konusunda net bir şey yoktur. Tespit edilen genç hastalarda spontan iyileşme %50 olduğundan 8-16 hafta beklenip sonrasında HCV RNA ve ALT düzeylerinin yüksek olması ile tedavi başlanması önerilir. Yapılan çalışmalarda 8 ile 12. haftalarda tedavi başlanması ile elde edilen kalıcı viral yanıt (KVY) arasından anlamlı bir fark yokken, 12-20. haftalar arasındaki fark anlamlıdır. Tedavi yanıtında yaş, genotip, viral yük, bilirübin düzeyleri etkisizken ALT>500 U/L olmasının tedavi başarısıyla korelasyonu belirlenmiştir. Tedavide PEG IFN 24 hafta süresince kullanılır. Tedaviye ribavirin eklenmesinin etkili olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir (24,37).

Kronik HCV’de Tedavi: KHC tedavisinin başlanması için gerekli endikasyon tedavi almamış, HCV RNA pozitifliği varken kontrendikasyon bulunmamasıdır. Ancak KHC tedavisi oldukça maliyetlidir. Ayrıca yan etkiler tedavideki güçlükler arasındadır. Bu nedenle KC kaynaklı veya diğer sebeplerden dolayı 1 yıl altı yaşam beklentisi olanlarda tedavi önerilmez (24).

KHC’de tedavi öncesi değerlendirme çok önemlidir. Tüm hastalar HBV ve Hepatit A yönünden aşılmalı, sirozu olan hastalara pnömokok aşısı yapılmalı ve HCC yönünden taranmalı, tedavi ajanı seçimi için HCV genotipi belirlenmeli, KC hastalığının evresi belirlenmeli ilaç etkileşimleri ve renal fonksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. MELD (Model for end stage liver disease) skoru 18 den büyük hastalar ve 6 ay içinde KC nakli olacak hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir (24).

HCV ile enfekte hastalar HBV ve HIV ile koenfeksiyon yönünden taranmalıdır. Alkol ve hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Dünyada 4-5 milyon kişide HCV-HIV koenfeksiyonu olduğu düşünülmektedir. Koenfeksiyon viral yükü

artırır, KC fibrozisini hızlandırır, son dönem KC yetmezliğine ilerleyişi hızlandırır (24,38).

Tedavi takibinde rutin olarak ayda bir hemogram, biyokimya, HCV RNA takibi yapılır. Tedavi esnasında 10 kat ALT artışı ve/veya KC yetmezliği durumları gözlenirse tedaviye ara verilir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde:

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi bittiğinde oluşan HCV RNA negatifliği'dir.

Kalıcı Virolojik Yanıt: Tedaviden 12 veya 24 hafta sonra HCV RNA<15 UI/mL olması ile saptanamamasıdır.

Relaps: Tedaviye yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın tekrar pozitifleşmesidir.

Tedavinin 6. haftasında hala HCV RNA'da yükselme olan durumlarda tedavi kesilir. Hasta AFP, HCV RNA, ALT ve KC hasarına yönelik diğer biyokimyasal parametreler, fibrozis (USG, biyopsi) ve HCC gelişimi yönünden 6-12 aylık sürelerde takip edilir (24).

3.MATERYAL METOD

Araştırmamız, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Hastanesi İşyeri Hekimliği polikliniğinde yapılmıştır.

Tanımlayıcı kesitsel tipteki araştırmamızın evreni Dicle Üniversitesi Hastanesi İşyeri Hekimliği Polikliniği'ne periyodik muayene amaçlı 15.05.2017-15.05.2018 tarihleri arasında başvuran tüm hastalardır. Hastaların HBYS-Probel hastane bilgi sisteminde kayıtlı bilgilerine retrospektif olarak ulaşılmıştır. Hastalar, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan personellerden oluşmaktadır. Hastaların HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, hemogram, ALT ve AST olmak üzere tetkik sonuçlarına retrospektif olarak ulaşılmıştır. Çalışmamızda hastaların HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV seroprevalansı araştırıldı. HBV'ye karşı bağışıklık durumları değerlendirildi. HBsAg pozitif bireyler ile HBsAg negatif bireyler arasındaki sosyodemografik özellikler, ALT/AST değerleri ve hemogram verileri-hemoglobin (HB), lökosit (WBC), trombosit (PLT)-arasındaki ilişki ve olası sebepleri araştırıldı.

Araştırmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.06.2018 tarih ve 216 sayı ile onay alınmıştır (Ek-1).

Çalışmamızdaki verilerin laboratuvar süreçleri şu şekildedir: Hastalardan aseptik koşullarda alınan kan örnekleri, biyokimyasal analizler için sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine, lökosit, eritrosit ve trombosit analizleri için ise mor kapaklı EDTA'lı tüplere alınmaktadır. Alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 15-30 dakika bekletildikten sonra 1200 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılır. Ayrılan serumlar, biyokimya birimince analiz edilinceye kadar +2-+8 °C'de bekletilir. Serum örneklerinde HBsAg ile AntiHBs, AntiHCV antikorları Cobas e 601 (Roche Diagnostics, İsviçre) otoanalizöründe ELISA yöntemi ile orijinal kitleri kullanılarak çalışılır. Serum örneklerinde, biyokimyasal analizler, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), ARCHITECT c16000 (Abbott Diagnostics, A.B.D) otoanalizör yardımıyla, elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışmaktadır. Mor kapaklı EDTA'lı tüpler santrifüj edilmeksizin 30 dakika içerisinde çalışılmaktadır. Tam kan örneklerindeki ölçümler CELL-DYN

Ruby (Abbott Diagnostics, A.B.D.) otoanalizör yardımıyla LED flow cell yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Cihazların kalibrasyon ve kalite-kontrolleri üretici firmanın önerdiği kalite kontrol ve kalibrasyon kitleri kullanılarak her gün örnekler çalışılmadan önce yapılır. Kontrol ve kalibrasyonların uygun ölçümleri sonrasında hasta kan/serum ölçümlerine geçilir (39).

HBsAg tespiti: Sandviç prensibiyle yaklaşık 20 dakika içinde çalışılmaktadır. İlk inkübasyonda 50 µL numune rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş anti-HBsAg antikoru, iki biotinlenmiş monoklonal anti-HBsAg antikoru ve poliklonal anti-HBsAg antikoru ile sandviç kompleksi oluşturur. İkinci inkübasyonda streptavidin kaplı mikropartiküller biotinle etkileşime girerek sandviç kompleksini katı faza bağlar. Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilir, bağlanmamış maddeler uzaklaştırılır. Elektrot üzerine uygulanan voltaj ile kemilüminesans emisyonu indüklenir. Numunenin reaksiyon ürününün elektrokemilüminesans değeri kalibrasyonla elde edilen eşik değerin sinyali ile karşılaştırılarak otomatik olarak belirlenir. Eşik indeksi <1,00 olan numuneler negatif kabul edilir. Eşik indeksi $\geq 1,0$ olan numuneler reaktif kabul edilir; sonuç pozitif olarak raporlanır (40).

Anti-HBs tespiti: İlk inkübasyonda serum örneği biotinlenmiş HBsAg ve rutenyum işaretli HBsAg ile reaksiyona girerek sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller biotinle etkileşir ve kompleks katı faza bağlanır. Mikropartiküllerin elektrod yüzeyine manyetik olarak yakalanan reaksiyon karışımı ölçüm hücresi içine aspire edilir. Kemilüminesans emisyonu indüklenir ve fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Ölçüm sonuçları kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırılır. Cihazın ölçüm aralığı 2,00-1000 IU/L olarak belirlenmiştir. Saptama sınırı üzerindeki değerlerde serum 100 kata kadar sulandırılarak çalışılır. Konsantrasyonları <10 IU/L olan değerler negatif, ≥ 10 IU/L olan numuneler pozitif olarak kabul edilir (41).

Anti-HCV test prensibi: Serum örneği, HCV'ye özgü antijenler içeren biotinlenmiş ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş reaktiflerle reaksiyona girerek sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklenerek biotinle etkileşir ve kompleks katı faza bağlanır. Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilir, bağlanmamış maddeler uzaklaştırılır. Elektrot üzerine uygulanan voltaj ile kemilüminesans emisyonu indüklenir. Numunenin reaksiyon ürününün

elektrokemilüminesans değeri kalibrasyonla elde edilen eşik değerin sinyali ile karşılaştırılarak otomatik olarak belirlenir. Eşik indeksi $<1,00$ olan numuneler negatif kabul edilir. Eşik indeksi $\geq 1,0$ olan numuneler reaktif kabul edilir; sonuç pozitif olarak raporlanır(42).

Çalışmamıza belirlenen tarih aralığında HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edilmiştir. Ancak bakılan verilerinde eksiklik olanlar veya verilerine ulaşamayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu şartlar altında toplam 2596 hastanın HBsAg, Anti-HBs, Anti HCV verilerine, 1692 hastanın ALT, AST değerlerine, 1723 hastanın hemogram verilerine ulaşılmıştır.

Araştırmanın kırtasiye giderleri araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veriler %95 güvenle, SPSS v24 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kullanılan bütün istatistiksel testlerin önemlilik sınırı 0.05 olarak belirlendi. Normallik kontrolü için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler, göstermeyenler için parametrik olmayan testlerle analiz yapıldı. Verilerimiz normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan testler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon analizi ve Mann Whitney U testleri yapıldı.

4. BULGULAR

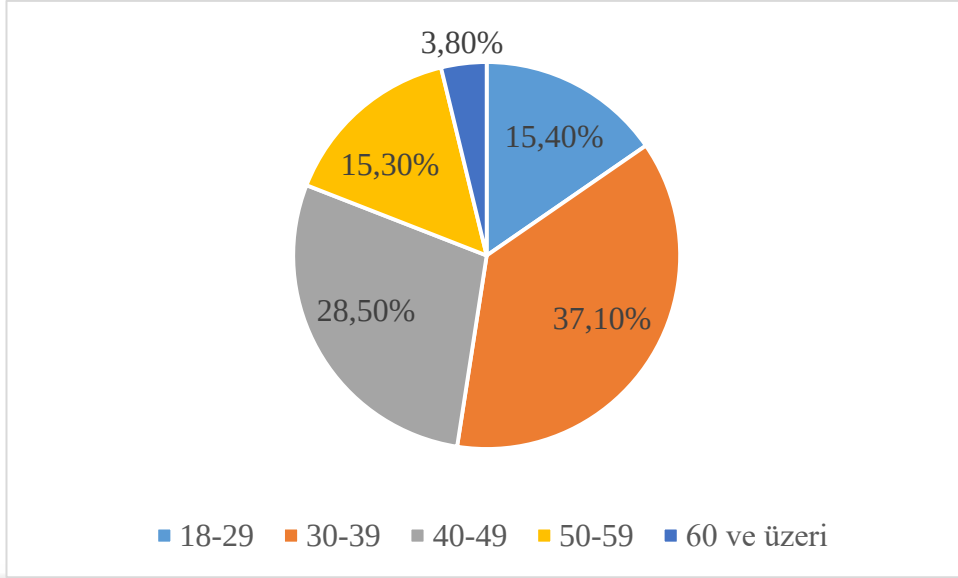
Araştırmada Dicle Üniversitesi Hastanesi işyeri hekimliği polikliniğine yıllık yapılan sağlık taraması için başvuran 2596 hastane personelinin verileri değerlendirilmiştir. Başvuranlar kişiler hekim, hemşire, veri giriş elemanları, temizlik personelleri, teknik bakım personelleri, güvenlik personeli ve hasta bakım elemanları olmak üzere hastane personellerinden oluşmaktadır.

Hastaların 819'u (%31,5'i) kadın, 1777'si (%68,5'i) erkekti. Yaş ortalaması kadınlarda $37,58 \pm 8,5$, erkeklerde ise $41,09 \pm 10,4$ olarak bulunmuştur. Tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalaması $39,98 \pm 9,99$ 'dir (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

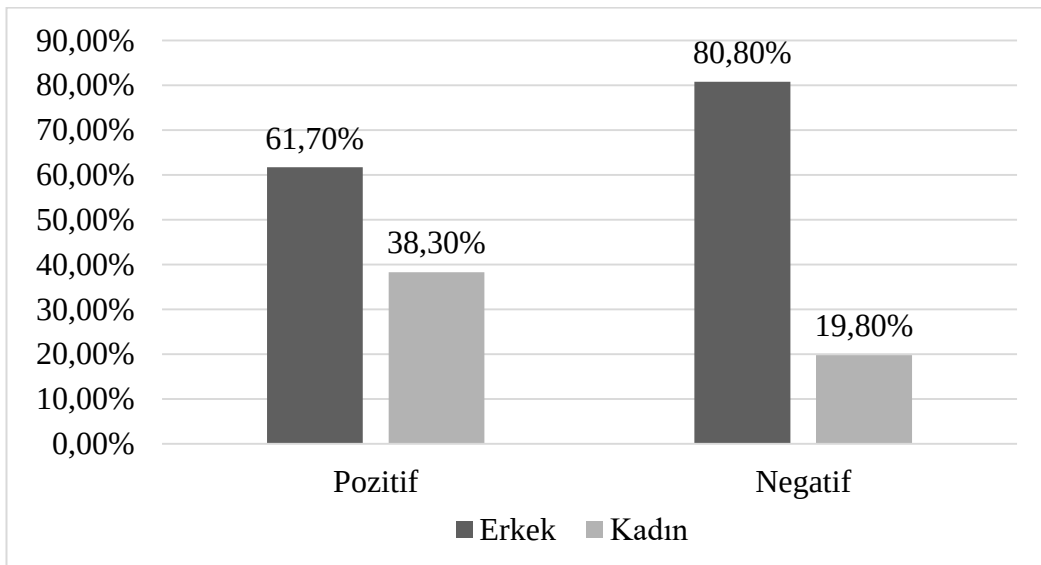
		Ortalama	Minimum-Maksimum
Yaş	Erkek	$41,09 \pm 10,4$	21-67
	Kadın	$37,58 \pm 8,9$	20-65
		n	%
Cinsiyet	Erkek	1777	68,5
	Kadın	819	31,5

Hastalarımıza yaş aralıklarında dağılımına göre bakıldığında; 18-29 yaş aralığında 399 (%15,4), 30-39 yaş aralığında 962 (%37,1), 40-49 yaş aralığında 740 (%28,5), 50-59 yaş aralığında 397 (%15,3) ve 60 yaş üzeri 98 (%3,8) hasta mevcuttur (Şekil 8).



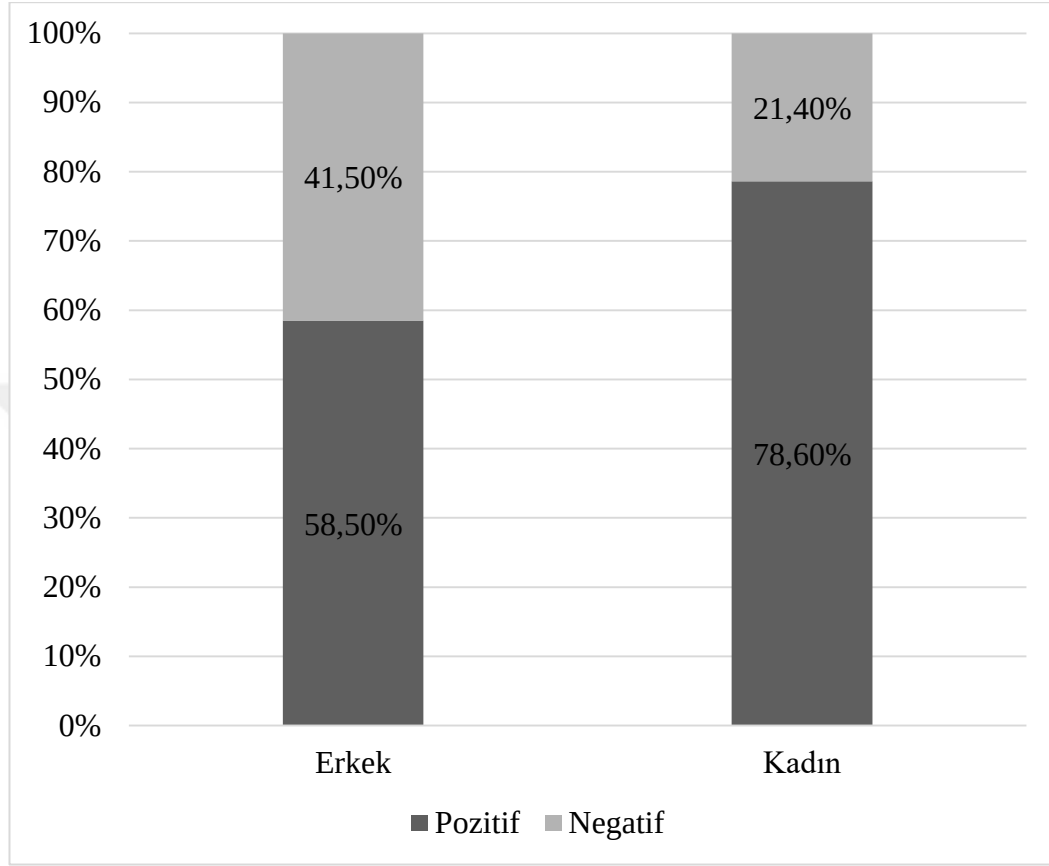
Şekil 8: Hastalarda Yaş Dağılım Aralıkları

Hastalarda Anti-HBs düzeyi 10 UI/mL'den büyük ise pozitif kabul edildi. Buna göre Anti-HBs 912 hastada (%35,1) negatif, 1684 hastada (%64,9) pozitif bulunmuştur (Tablo 3). Anti-HBs düzeyi pozitif olan hastalardan 1040'ı (%61,7) erkek, 644'ü (%38,3) kadındı. Anti- HBs düzeyi negatif olanlarda ise 737 kişi erkek (%80,8), 175 kişi (%19,2) kadındı (Şekil 9). Cinsiyete göre Anti-HBs pozitif olma durumu karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark tespit edilmiştir (X^2 : 99,4, p :0,001).



Şekil 9: Anti-HBs düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

Anti-HBs düzeyleri aynı cinsiyet içinde değerlendirildiğinde erkeklerin %58,50'si (n=1040) pozitif, %41,50'si (n=737) negatif, kadınların %78,60'ı (n=644) pozitif, %21,40'ı (n=715) negatif olarak bulundu (Şekil 10).



Şekil 10: Aynı Cinsiyetlerde Anti-HBs düzeyleri

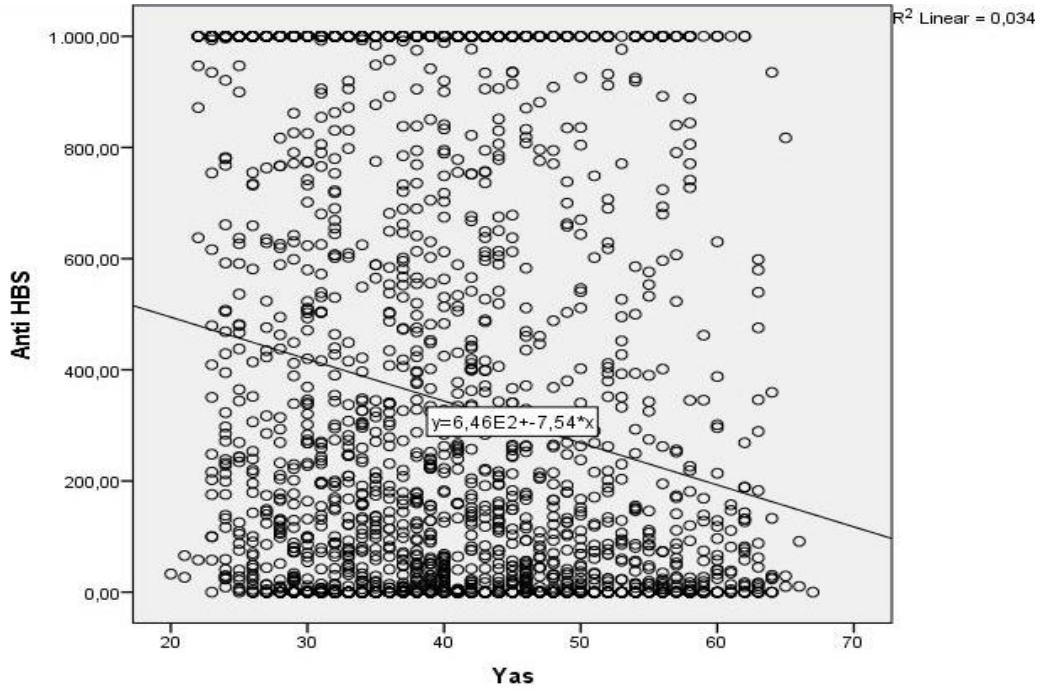
Anti-HBs düzeyi 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 yaş ve üstü olmak üzere yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde, sırasıyla %15,4 (n=399), %37,1 (n=962), %28,5 (n=740), %15,3 (n=397), %3,8 (n=98) pozitiflik saptandı. Gruplar arasında Anti-HBs pozitifliği için anlamlı fark tespit edildi. En yüksek bağışıklık oranı 18-29 yaş grubunda, en az bağışıklık oranı 30-39 yaş grubunda bulundu ($p<0,001$). Anti-HBs negatifliği, 18-29 yaş grubu hariç diğer gruplarda %33,7-%40,9 arasında değişirken, 18-29 yaş grubundaki %16'lık negatiflik oranı belirgin miktarda düşük olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Anti-HBs pozitifliğinin yaş aralıklarına göre dağılımı

	Anti-HBs düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	
Yaş Grupları	n	%	n	%	n	%
18-29	64	16	335	84,0	399	15,4
30-39	393	40,9	569	59,1	962	37,1
40-49	264	35,7	476	64,3	740	28,5
50-59	158	39,8	239	60,2	397	15,3
60≤	33	33,7	65	66,3	98	3,8
Toplam	912	35,1	1684	64,9	2596	100

Anti-HBs düzeyleri ve yaş karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon olduğu, yaş ile Anti-HBs düzeylerinin azaldığı bulundu ($p<0,001$, $r=-0,185$) (Şekil 11).

Şekil 11: Anti HBs-Yaş korelasyon dağılım grafiği



HBsAg değerlendirilirken 0-1,00 UI/mL arası negatif, 1,00'dan büyük değerler pozitif olarak değerlendirildi. Buna göre hastalarımızın 92'sinde (%3,5) HBsAg pozitif saptandı, 2504 kişide (%96,5) ise negatif bulundu. Verilere cinsiyete göre bakıldığında; HBsAg pozitiflerden 17'si (%18,4) kadın, 75'i (%81,6) ise erkekti. HBsAg negatiflerin ise 802'i (%32) kadın, 1702'si (%68) ise erkek olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: HBsAg düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
HBsAg	Pozitif	75	81,6	17	18,4	92	3,5
	Negatif	1702	68	802	32	2504	96,4

HBsAg pozitifliği, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 ve üstü olmak üzere yaş grupları arasında karşılaştırıldığında sırasıyla %13 (n=12), %34,8 (n=32), %32,6 (n=30), %13,0 (n=12), %6,6 (n=6) oranlarında saptanmıştır. Gruplar arasında HBsAg pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5) (p:0,999).

Tablo 5: HBsAg pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
18-29	9	12,0	3	17,6	12	13,0
30-39	24	32,0	8	47,1	32	34,8
40-49	25	33,3	5	29,4	30	32,6
50-59	11	14,7	1	5,9	12	13,0
60≤	6	8,0	0	0	6	6,6
Toplam	75	100	17	100	92	100

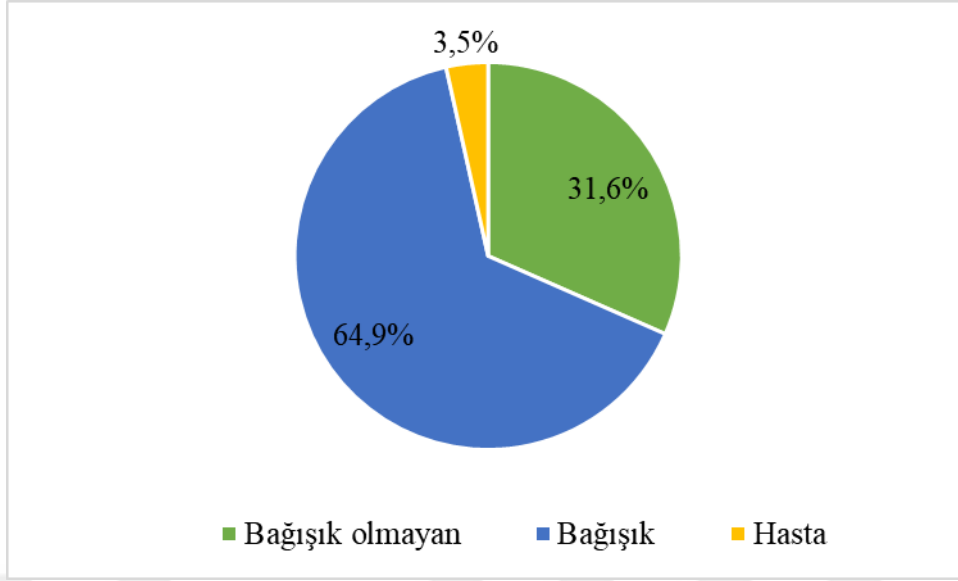
HBsAg düzeyleri cinsiyetlerin kendi içinde değerlendirildiğinde kadınların 17'si (%2,1) pozitif, 802'si (%97,9) negatif, erkeklerin 75'i (%4,2) pozitif, 1702'si (%95,8) ise negatif olarak saptanmıştır. Kadınlar ve erkekler arasında HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (X^2 :7,545, p:0,006).

Hastalarda HBsAg ve Anti-HBs düzeyleri beraber değerlendirildiğinde; 820 kişide (%31,5) hem HBsAg hem de Anti-HBs negatif bulunmuştur. Hastalardan 1684 kişi (%64,9) HBsAg negatif, Anti-HBs pozitifdir. Hastalardan 92 kişi ise (%3,5) HBsAg pozitif, Anti-HBs negatifdir. HBsAg pozitif ve Anti-HBs pozitif hasta ise yoktur (Tablo 6).

Tablo 6: HBsAg ve Anti-HBs düzeylerinin beraber değerlendirilmesi

Anti-HBs\HBsAg	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	0	0	1684	64,9	1684	64,9
Negatif	92	3,5	820	31,6	912	%35,1
Toplam	92	100	2504	96,5	2596	100

Hastaların aşılama durumlarına bakıldığında 1684 (%64,9) hasta aşılanmış veya doğal bağışıklık sebebiyle HBV'ye karşı immün, 820 (%31,6) hastanın hiç HBV ile karşılaşmamış ve bağışıklığı mevcut değildir. Hastaların 92'si (%3,5) HBV inaktif taşıyıcı, akut veya kronik enfeksiyon tablosundadır (Şekil 12).



Şekil 12:Hastalarda Aşılama Durumunun Dağılımı

HBsAg pozitif ve negatif bireylerin hemogram (WBC, RBC, HB, PLT) ve serum aminotransferazlarının (ALT, AST) ortalaması karşılaştırıldığında, ALT ve AST değerleri için HBsAg pozitif bireylerde anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla $p:0,038$, $p:0,016$). PLT değerleri ise HBsAg pozitif bireylerde anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p:0,002$) (Tablo 7).

Tablo 7: HBsAg pozitif ve negatif bireylerde hemogram ve biyokimyasal verilerin ortalamaları ve karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma		
	HBsAg pozitif	HBsAg negatif	p
ALT	31,8 $\pm$ 24,0	27,2 $\pm$ 17,9	0,038
AST	23,7 $\pm$ 9,6	21,1 $\pm$ 9,0	0,016
WBC	7,4 $\pm$ 1,75	7,6 $\pm$ 1,9	0,350
RBC	5,3 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,5	0,114
HB	15,5 $\pm$ 1,5	15,2 $\pm$ 1,6	0,298
PLT	223,7 $\pm$ 52,1	247,2 $\pm$ 57,0	0,002

HBsAg pozitif veya negatif olma durumuna göre hastaların, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL olmak üzere lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; total kolesterol ve LDL'nin HBsAg pozitif hastalarda daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 8) (sırasıyla p:0,010, p:0,024).

Tablo 8: HBsAg pozitif hastalarda lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	Ortalama±Std. Sapma		
	HBsAg pozitif	HBsAg negatif	p
Glukoz	95,1±30,7	92,1±15,1	0,802
Total Kolesterol	182,7±34,1	194,8±39,0	0,010
Trigliserit	140,5±76,4	155,7±112,0	0,387
LDL	112,2±31,5	129,9±60,5	0,024
HDL	42,3±9,5	45,0±11,9	0,097

Hastaların Anti-HCV düzeyleri değerlendirildiğinde, 8 (%0,3) hastada pozitif, 2588 (%99,7) hastada negatif bulundu. Hastalardan Anti-HCV pozitif olanlardan 2'si kadın (%0,07), 6'sı ise erkek (%0,23) idi. Hastalardan Anti-HCV negatif olanlardan 817'si kadın (%31,4), 1771'i ise erkek (%68,2) olarak bulunmuştur. Ayrıca cinsiyetlere kendi içinde bakıldığında ise kadınların %0,2'si pozitif, %98,8'i negatif, erkeklerin %0,3'ü pozitif, %97,7'si ise negatif saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Anti-HCV Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Anti-HCV	Pozitif	6	0,23	2	0,07	8	0,3
	Negatif	1771	68,2	817	31,4	2588	99,7
	Toplam	1777	0,30	819	99,7	2596	100

Ayrıca 1 (onbinde 4) hastada hem HBsAg hem de Anti-HCV pozitif saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Sağlık çalışanları, HBV ve HCV ile enfekte hastalara tıbbi müdahaleler esnasında teması sebebiyle parenteral ve horizontal bulaşa maruziyet açısından en riskli gruplardandır. Olası enfeksiyon durumunda erişkinlerde kronikleşme HBV için %2-5, HCV için %60-80 düzeyindedir. Bundan dolayı sağlık çalışanlarının HBV'ye karşı bağışıklanması ve korunma yolları konusundaki bilgi düzeyi oldukça önemlidir (4,22,23).

HBV ile karşılaşma durumunda serolojik olarak HBsAg'nin değerlendirilmesi önemlidir. HBsAg pozitifliği AHB'de erken dönem enfeksiyonda, aktif enfeksiyonda ve de KHB durumunda gözlenir. HBsAg negatifliği ise HBV ile karşılaşmamış sağlıklı bireylerde, AHB pencere dönemi veya iyileşmiş hastada, KHB'de nadir olarak düşük enfeksiyon ve izole Anti-HBc IgG pozitifliği durumlarında gözlenir.

HBsAg (+), Anti-HBs (-) bireylerin Türkiye toplumundaki sıklıklarına baktığımızda, hastaneye başvuran popülasyonda yapılan çalışmaların sonucunda HBsAg pozitifliği; İstanbul'da İnci ve ark. (43) %4,05, Ankara'da Gürkan ve ark. (44) yaptığı çalışmada %5,58, Bitlis'te Dede ve ark. (45) %4,5 oranlarında bulmuştur. Kan donörlerinde yapılan çalışmalarda ise HBsAg pozitifliği; Van'da Dilek ve ark. (46) tarafından yapılan çalışmada %2,55, Afyon'da Altındış ve ark. (47) çalışmasında %1,38 oranında tespit etmiştir. Ayrıca HBsAg pozitifliği, Ordu ilinde Çetinkol ve ark. (48) 15-21 yaş arası öğrencilerde yaptığı çalışmasında %0, Konya'da Kutlu ve ark. (49) üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmasında %0 olarak tespit etmiştir. Çalışmamız sonucunda hastanemizdeki HBsAg pozitifliği %3,5 düzeyindeydi. Sonucumuz normal hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalara göre daha düşük bir oranda saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuç, sağlık çalışanlarının topluma nispeten korunma konusunda daha bilinçli olduğunu, hastanelerdeki yıllık yapılan sağlık taramalarının, sağlık personellerinin aşılama teşviklerinin etkili olduğunu ve sağlık personellerinin HBV'ye karşı topluma göre daha bilinçli olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye'de sağlık çalışanlarında yapılan benzer çalışmaların sonuçlarına baktığımızda ise HBsAg pozitifliği: Tekin ve ark. (50)'nın Mardin'de yaptıkları

çalışmalarında %1,1, Kayseri ilinde İnci ve ark. (51)'nin yaptığı çalışmada %1 olarak saptamıştır. Elazığ'da Özgüler ve ark. (52) tarafından yapılan araştırmada %3,1, Şanlıurfa'da Tekin Koruk ve ark. (53)'nin yaptıkları çalışmada %3,6 olarak bulmuştur. Türkiye'nin farklı illerinde, yakın tarihlerde (2007 ve sonrası) sağlık çalışanlarında yapılmış bu çalışmalarla araştırmamızın sonucunu karşılaştırdığımızda, hastanemizde bir miktar daha yüksek oranda HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçta Diyarbakır'ın coğrafi konumunun ve çevre illerdeki yüksek HBV seroprevalansının yakından ilişkili olduğu düşünülebilir. Nitekim Toy ve ark. (54) 2009 yılına kadar bu konuda yapılmış araştırmaları kapsayan geniş derleme çalışmalarında KHB sıklığını; Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %6,72, Orta Anadolu'da %4,86, Türkiye'nin batısında %3,47 olarak bildirmişlerdir.

HBsAg pozitifliğini araştırmak için Diyarbakır ilinde yapılmış olan çalışmalara bakarsak, hastanemizde 1997-2002 yıllarında kan vericileri arasında Dursun ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada %4,0, Öncül ve ark. (56)'nın 2009 yılında sağlık çalışanlarında yaptığı çalışmada %1,9 olarak saptanmıştır. Yine Turhanoglu ve ark. (57) 2005-2012 yıllarındaki hastaneye başvuran hastaları kapsayan çalışmalarında, yıllara göre azalan şekilde %15,9-%9 oranında HBsAg pozitifliği saptamıştır. Çalışmamızın sonucu ile bu verileri karşılaştırdığımızda Diyarbakır'daki sağlık çalışanlarında yapılmış çalışmalara göre daha yüksek, tüm vatandaşları kapsayan popülasyonlardaki çalışmalara göre hastanemizde daha düşük oranda HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu sonucun oluşmasında bizce, hastanemizdeki personellerin aşılama oranlarının toplumdaki immüniteye göre daha yüksek olması ve sağlık personellerinin HBV hakkında bilgi düzeyinin daha yüksek olması etkili olmuş olabilir.

WHO verilerinde 2015 yılında Dünya'da HBsAg sıklığı %3,5 düzeyindedir (3). Çalışmamızda bulunan sonuç dünya ortalaması düzeyindedir. Tarafımızca, Türkiye'nin hala HBV enfeksiyonu yönünden endemik bir bölge olması, yüksek HBsAg pozitifliği seroprevalansının oluşmasında etkili olmuş olabilir.

Türkiye'de yapılmış benzer çalışmalar ve sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Farklı Yıllarda Türkiye’de Yapılmış Benzer Çalışmalar ve Sonuçları

Araştırmacılar	Yıl	Şehir	Populasyon	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV
Dursun M. ve ark.	2002	Diyarbakır	Kan donörleri	%4,0		%0,4
Dilek İ. ve ark.	2007	Van	Kan Donörleri	%2,55		%0,17
İnci M. ve ark.	2008	Kayseri	Sağlık Personeli	%1,0	%62,7	%0,34
Tekin Koruk S. ve ark.	2008	Şanlıurfa	Sağlık personeli	%3,6	%63	%0,3
Tekin A. ve ark.	2009	Mardin	Sağlık Personeli	%1,1	%68,3	%1,1
Öncül A. ve ark.	2009	Diyarbakır	Sağlık Personeli	%1,6	%62,2	%0,0
Altındış M. ve ark.	2010	Afyon	Kan donörleri	%1,38		%0,35
Çetinkol Y. ve ark.	2012	Ordu	Lise Öğrencileri	%0	%89	%0
Gürkan Y. ve ark.	2012	Ankara	Hastaneye başvurular	%5,58	%42,64	%1,5
Turhanoğlu M. ve ark.	2005-2012	Diyarbakır	Hastaneye başvurular	%15,9- %9	%32,9- %52,3	%0,1- %1,0
Dede G. ve ark.	2013	Bitlis	Hastaneye başvurular	%4,5	%34,4	%0,1
İnci A. ve ark.	2014	İstanbul	Hastaneye başvurular	%4,05	%38,42	%0,66
Özgüler M. ve ark.	2015	Elazığ	Sağlık Personeli	%3,1	%56,5	
Kutlu R. ve ark.	2017	Konya	Üniversite Öğrencileri	%0	%93,5	

Sağlıklı bireylerde HBV'ye karşı aşılama durumunda Anti-HBs pozitifliği görülür. Anti-HBs pozitifliği ayrıca geçirilmiş enfeksiyonlarda da pozitiflik gösterir. Bunların ayrımının yapılması için Anti-HBc IgG bakılmalıdır; pozitif olması geçirilmiş enfeksiyonu, negatif olması aşılama durumunu gösterir. Bu bağlamda hastalar, Anti-HBs düzeyine göre HBV'ye karşı immün veya immün değil şeklinde değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda Anti-HBs pozitifliği %64,9 oranında bulundu. Türkiye'de yapılmış benzer araştırmalardaki Anti-HBs pozitifliklerine ait sonuçlar çalışma yapılan popülasyona göre değerlendirildiğinde: sağlık çalışanlarında; Mardin'de Tekin ve ark. (53) tarafından yapılan çalışmada %68,3, Kayseri ilinde İnci ve ark. (51) yaptığı çalışmada %62,7, Elazığ'da Özgüler ve ark. (52) tarafından yapılan araştırmada %56,5, Tekin Koruk ve ark. (53)'nin çalışmasında %63,0 olarak saptamıştır. Hastaneye başvuran kişiler arasında yapılan çalışmalara bakıldığında; Ankara'da Gürkan ve ark. (44)'nin yaptığı çalışmada Anti-HBs %42,6, Bitlis'te Dede ve ark. (45)'nin yaptığı araştırmada %34, İstanbul'da İnci ve ark (43)'nin yaptığı çalışmada %38,42 oranında pozitif bulunmuştur. Daha genç nüfusta yapılan çalışmalara bakıldığında; Ordu ilinde Çetinkol ve ark. (48)'nin 15-21 yaş arası öğrencilerde yaptığı çalışmada %89 Anti-HBs (+), Konya'da Kutlu ve ark. (49)'nin yaptığı çalışmada %93,5 Anti-HBs pozitifliği tespit edilmiştir.

Hastanemizdeki Anti-HBs sıklığı (%64,9) Türkiye'de sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer düzeylerde dir. Hastaneye başvuran hastalar arasında yapılan çalışmalara göre ise belirgin oranda daha yüksek pozitiflik mevcuttur. Sağlık çalışanlarına yönelik taramalar ve Sağlık Bakanlığı'nın erişkinlere ücretsiz aşılama imkanı sunması, sağlık çalışanlarında topluma göre daha yüksek Anti-HBs pozitifliğinin bulunmasına etkili olmuş olabilir.

Genç nüfusta yapılmış çalışmalardaki sonuçlara bakıldığında ise daha yüksek yaş aralıklarında yapılmış çalışmalara göre bariz bir şekilde yüksek Anti-HBs pozitifliği mevcuttur. Hâlihazırda mevcut ve de 1998 yılından beri Sağlık Bakanlığı rutin aşılama takviminde bulunan HBV aşısı, gençlerde yüksek oranda anti-HBs pozitifliği saptanmasına etkili olmuş olabilir. Bu durum HBV aşısının rutin olarak uygulanması ile uyumludur. Çalışmamızda elde edilen Anti-HBs pozitifliğinin yaş

grupları arasında en yüksek pozitiflik oranının 18-29 yaş aralığında (%84,0) olması da bu durumu desteklemektedir. Turhanoğlu ve ark. (52)'nin yaptığı 2005-2012 yıllarını kapsayan çalışmasında giderek artan şekilde, %32,9-%52,3 oranlarında, Anti-HBs pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızdaki Anti-HBs pozitifliğinin bu çalışmada 2012 yılında saptanmış sonuca göre 12,6 puan daha yüksek olması Sağlık Bakanlığı'nın erişkinlerde HBV'ye yönelik aşılama verdiğİ önem ve HBV hakkında toplum bilincinin artması ile açıklanabilir.

Anti-HBs negatifliği çoğunlukla aşılanmamış ve HBV ile karşılaşmamış bireylerde görülür. Az bir oranda AHB'de pencere döneminde, KHB'de düşük enfeksiyon durumu ve izole Anti-HBc IgG pozitifliği durumlarında da görülür. Araştırmamızda Anti-HBs (-) hasta oranı %35,1 olarak saptanmıştır. Bunların içinde Anti-HBs (-) ve HBsAg (-) hasta sayısı 820 (%31,6) oranında bulunmuştur. Bu grup, aşılanmaya müsaittir ve çalışmamızdaki evrenin nerdeyse üçte birine eşdeğer sayıdadır. Yüksek risk grubundaki bu populasyonun aşılanması, gelecekte olası bulaşlar durumlarında personel sağlığını koruyacak, ileri tetkik ve tedavi ihtiyacını azaltacak, olası HBV'ye bağlı komplikasyonları engelleyecektir. Bu sebeple mevcut aşılama politikalarına rağmen aşılama ile sağlanacak yarar hala önemli düzeylerde dir.

Anti-HCV pozitifliği HCV maruziyetinde görülür. Anti-HCV negatifliği ise normal insanda ve nadir durumlarda HCV RNA pozitif iken Anti-HCV negatif olabilir. Hastanemizde Anti-HCV pozitifliği %0,3 (8 kişi) oranında bulunmuştur. Yapılan benzer çalışmalarda Anti-HCV oranlarına bakıldığında; Mardin ilinde Tekin ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada %1,1, Kayseri ilinde İnci ve ark. (51)'nin yaptığı çalışmada %0,3, Ankara'da Gürkan ve ark. (44)'nin yaptığı çalışmada %1,5 olarak bulunmuştur. İstanbul'da İnci ve ark. (43)'nin yaptığı çalışmada %0,66, Bitlis'te Dede ve ark. (45)'nin yaptığı araştırmada %0,1, Şanlıurfa'da Tekin Koruk ve ark. (53)'nin yaptığı çalışmada %0,3 oranında Anti-HCV pozitifliği tespit edilmiştir. Diyarbakır'da Anti-HCV pozitifliği için yapılan benzer çalışmalarda; Dursun ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada %0,6, Öncül ve ark. (56) tarafından %0,0, Turhanoğlu ve ark. (57)'nin 2005-2012 yıllarını kapsayan çalışmasında %0,1-%1,0 oranlarında sonuçlar bulunmuştur. Van'da Dilek

ve ark. (46)'nın yaptığı çalışmada %0,17, Afyon'da Altındış ve ark. (47)'nin çalışmasında %0,35 oranında pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca Çetinkol ve ark. (48)'nin 15-21 yaş arası öğrencilerde yaptığı çalışmada Anti-HCV pozitifliği saptanmamıştır. Bu çalışmalar ışığında Anti-HCV pozitifliği için hastanemizdeki oran Türkiye'deki benzer çalışmaların sonucuyla yakın düzeydedir. HBV'ye göre HCV ile karşılaşma oranları daha düşüktür. Kişilerin HCV ile temas durumunda, HCV bulaş ihtimalinin HBV'ye göre çok daha düşük olması toplumda HCV'ye HBV'den daha az rastlanmasına sebep olduğu düşünülebilir (58).

WHO verilerinde 2015 yılında Dünya'da HCV sıklığı %1,0 düzeyindedir (4). Araştırmamızdaki veriler Dünya ortalamasının bir miktar altında tespit edilmiştir. Bu durumun oluşması, ülkemizde HCV'nin HBV kadar yaygın olmaması ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sağlık çalışanlarının HCV'den korunma yöntemlerine uygun hareket etmesi de HCV'nin yaygınlaşmasını engellemektedir.

Hepatit tanı ve takibinde önemli bir parametre olan KC enzimlerinden ALT ve AST düzeylerine HBsAg pozitif hastalarda; ALT ve AST'nin pozitif veya negatif olma durumlarına göre bakılırsa gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca ALT, AST düzeyleri ile HBsAg düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak HBsAg pozitif kişilerde HBsAg negatiflere göre ALT, AST düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Yine HBsAg pozitif hastalarda sağlıklı bireylere göre PLT düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Benzer çalışmalara bakıldığında Larrison ve ark. (59)'nın KHB taşıyıcılarında HBsAg düzeyi ve KC hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında KHB hastalarında HBsAg düzeyi ile ALT düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Zheng ve ark. (60) HBsAg ve Anti-HCV pozitif kan donörlerindeki ALT düzeyinin incelendiği çalışmalarında, ALT ile HBV ve HCV pozitifliği arasında korelasyon saptamamıştır. Mohd ve ark. (61)'nin KC hastalıklarıyla biyokimyasal tetkiklerin ilişkisini araştırdığı çalışmasında ALT ve AST düzeylerinin viral ve alkolik hepatitlerde, sirozda belirgin düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Yine Turhan ve ark. (62) HBsAg pozitif hastalarda ALT düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, HBsAg pozitif HBV hastalarının %48,1'inde yüksek, %51,9'unda normal ALT değerleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların ışığında ALT ve AST yüksekliğinin HBsAg pozitif hastalarda her zaman

olamayabileceği, alkolik hepatit gibi başka hastalıklarda da ALT ve AST yükseldiğinden HBV tanısında değil KC hasarı konusunda yol gösterici olduğu söylenebilir.

HBV ile PLT değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda Nwokediuko ve ark. (63) HBV ilişkili KC hastalıklarında PLT düzeylerini inceledikleri çalışmalarında KC sirozunda daha düşük, HCC'de daha yüksek PLT değerleri olduğunu belirtmişlerdir. Karabulut ve Namlı (64) HBsAg pozitif hastalarda PLT değerlerini incelemiş, HBsAg pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha düşük PLT düzeyleri saptamışlardır. Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde HBsAg pozitif hastalarda PLT değerleri negatiflere göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İşyeri Hekimliği Polikliniği'ne kayıtlı hastaların çalışılan viral serolojik, hemogram ve biyokimyasal parametrelerini değerlendirmek, hastane çalışanlarındaki HBV ve HCV sıklığını ve aşılama, bağışıklık düzeyini saptamak amacıyla yaptığımız çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1-Hastanemiz çalışanlarında HBsAg pozitifliği %3,5 düzeyindedir. Cinsiyete göre anlamlı farklılık vardır. Yaşa göre anlamlılık bulunmamıştır.

2-HBsAg pozitif hastalarda, negatif olanlara göre ALT ve AST düzeylerinde anlamlı düzeyde yükseklik, PLT değerinde anlamlı düzeyde düşüklük tespit edilmiştir.

3-Hastanemiz çalışanlarında Anti-HBs pozitifliği %64,9 düzeyindedir. Cinsiyete göre anlamlılık vardır. Yaş ile Anti-HBs düzeyleri negatif korelasyon göstermektedir. En yüksek pozitiflik 18-29 yaş grubunda, en düşük pozitiflik 30-39 yaş grubunda gözlenmiştir.

4-Anti-HBs negatif, HBsAg negatif %31,5 oranında çalışan, HBV'yle karşılaşmamış ve bağışıklığı mevcut değildir. Aşılama için hedef olan bu populasyon bir yılda hastanenin İşyeri Hekimliğine başvuran hastaların üçte birine yakın düzeydedir.

5-Anti-HCV sıklığı %0,3 olarak bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre anlamlılık yoktur.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak ileri çalışmalara ve çözüme yönelik öneriler şunlar olabilir:

1. Ülkemizde yıllara göre azalan trendde devam eden HBV pozitifliğinin daha da azalması için Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz yapılan HBV aşısının özellikle sağlık çalışanları gibi riskli gruplara, mesleklere yaptırılması için kişilerin yönlendirilmesi gerekmektedir.

2. Hastanelerde İşyeri Hekimliği polikliniklerinde yıllık sağlık taramalarının yapılması, personelin katılımının artırılması, bakılan tetkik sonuçlarının takibi ve gerekli kişilere HBV aşısının uygulanması oldukça yararlı olacaktır.

3. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında toplum eğitimi için hepatitlere karşı bilgilendirme seminerleri düzenlenmeli, tespit edilen riskli meslekve gruptaki hastalara aşılama önerilmelidir. Çocuklara yönelik mevcut aşılama programına devam edilmeli, aşılanmaya getirilmeyen çocuklara ulaşılmalıdır.

4. Araştırmamızın benzerleri, farklı merkezlerde ve daha geniş örneklemeler üzerinde uygulanabilir, ilerleyen yıllarda tekrarlanıp HBV ve HCV enfeksiyonlarının toplumda yayılma durumu değerlendirilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B infection: New estimates of age specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30:2212–2219.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepatitis*. 2004;11:97–107.
3. HepatitisB. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (E.T: 29.03.2019).
4. HepatitisC. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. (E.T: 29.03.2019).
5. Özmert EN, Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:168-175.
6. Tosun S, Ayhan MS, Isbir B. Hepatit B virüs enfeksiyonu ile savaşmada ülke kaynaklarının ekonomik kullanımı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2007;12(3):137-141.
7. What is hepatitis. World Health Organization. <https://www.who.int/features/qa/76/en/>. (E.T:10/04/2019).
8. Akarca US. Hepatit B virüsü yapısı ve moleküler biyolojisi, doğal mutant ve varyantları. *Türkiye Klinikleri Gastrohepatoloji Dergisi Viral Hepatit Özel Sayısı*. 2010;3 (1):16-23.
9. Mahoney FJ. Update on diagnosis, manegement, and prevention of Hepatitis B infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12:351–66.
10. Singh J, Sinha S. Emerging of RNA viruses: a threat of epidemics around-the-clock. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2015;6(3):80-92.
11. Venkatakrishnan B, Zlotnick A. The structural biology of hepatitis B virus: form and function. *Annu Rev Virol*. 2016;3 (1):429-451.

12. González C, Tabernero D, Cortese MF, et al. Detection of hyper-conserved regions in hepatitis B virus X gene potentially useful for gene therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24 (19):2095-2107.
13. Churin Y, Roderfeld M, Roeb E. Hepatitis B virus large surface protein: function and fame. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2015;4(1):1-10.
14. Millice D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virüs infection. *Hepatology*. 2003;38 (5):1075-1086.
15. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(24):1733-1745.
16. Shinn BJ, Martin A, Coben RM, et al. Persistent risk for new, subsequent new and recurrent hepatocellular carcinoma despite successful anti-hepatitis B virus therapy and tumor ablation: The need for hepatitis B virus cure. *World Journal of Hepatology*. 2019;11 (1):65-73.
17. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology*. 2016;64 (1):117-131.
18. WHO. World hepatitis report. 2017.
<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
(E.T:20/04/2019)
19. Mast EE, Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis: an overview. In *seminars in virology*. Academic Press. 1993;4(5):273-283.
20. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*. 2003;23(1):039-046.
21. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit*. 2013;1:25-80.

22. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı. 2018. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar-haberler/2886-t%C3%BCrkiye-viral-hepatit-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html>. (E.T:23/05/2019).
23. Güçlü E. Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. Konuralp Tıp Dergisi. 2012;4(2):54-58.
24. Türk karaciğer araştırmaları derneği-viral hepatitle savaşımlar derneği. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2017. <http://www.tasl.org.tr/turkiye-kronik-viral-hepatit-tani-ve-tedavi-rehberi-2017>. (E.T:14/05/2019).
25. Pardee M. diagnosis and management of hepatitis B and C. Nursing Clinics. 2019;54(2):277-284.
26. Hasdemir U. Microbiological diagnostics of viral hepatitis. Marmara Medical Journal. 2016;29 (Special issue 1):10-17.
27. Roush S, Beall B, Cassiday P. Clayton, H, Cushing, K, Gentsch J. Laboratory support for the surveillance of vaccine-preventable diseases. VPD surveillance manual. 2008;22 (5):1-14.
28. Viral hepatitle savaşımlar derneği. II.Viral hepatit tanı ve tedavi konsensüs toplantısı raporu.10/11/2007,Antalya. Viral Hepatit Dergisi. 2008;13(3):87-96.
29. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet. 2015;385 (9973):1124-1135.
30. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. Enfeksiyon Dergisi. 2007;21:175-181.
31. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. J Clin Microbiol. 1994;32:884-892.
32. Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. Pol Arch Med Wewn. 2008;118:734-740.
33. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. Acta Medica Okayama. 2001;55 (3):133-160.

34. Craxi A. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2011;55:245–264.
35. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. Virology Journal. 2011;8(1): 161. doi:10.1186/1743-422X-8-161.
36. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. Klimik Dergisi. 2009;22(2):38-43.
37. Tanrııcı Baştuğ A, Bodur H. Akut Hepatit C tanı ve Tedavisi: Literatüre Bakış. Viral Hepatit Dergisi. 2007;12(2):62-67.
38. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. Current HIV/AIDS Reports. 2011;8(1):12-22.
39. Architect System Operations manual. 2007. https://www.yeec.com/uploadimages1/forum/ABBOTT/ABBOTT_ARCHITECT_C16000c8000i2000i2000srci8200ci16200%E6%93%8D%E4%BD%9C%E6%89%8B%E5%86%8C%E5%85%A8%E7%89%88.pdf. (E.T:1605/2019).
40. Cobas Elecsys HBsAg. 2017. https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/docs/package_inserts/HBsAg%20II%20quant%20II_07027443190_EN-Can.pdf. (E.T:16/05/2019).
41. Cobas Elecsys Anti-HBs. 2017. https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/docs/package_inserts/Anti-HBs%20II_06771823190_%20CAN_V2_en.pdf. (E.T:16/05/2019).
42. Cobas Elecsys Anti-HCV. 2017. https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/docs/package_inserts/06427405190-Elecsys%20Anti-HCVII-CANPI-V6-EN%20-FINAL.pdf. (E.T:16/05/2019).

43. İnci A, Çavuş E, Altay G, et al. İstanbul'da bir eğitim ve araştırma hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV seroprevalansı. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi. 2015;7 (1):22-25.
44. Gürkan Y, Toyran A, Aksoy A, Çoşkun FA, Sezer A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların ve kan donörlerinin hepatit ve HIV seroprevalansının belirlenmesi ve anti-HCV pozitif hastaların HCV RNA seviyelerinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi. 2013;19(3):131-135.
45. Dede G, Gülen G, Paşa Ö, Çanak F, Solay AH. Bitlis ve Tatvan devlet hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;16(2):122-125.
46. Dilek İ, Demir C, Bay A, Akdeniz H, Öner AF. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in eastern Turkey. Turk J Hematol. 2007;24(1):4-7.
47. Altındış M, Aslan S, Kalaycı R. Kan vericilerde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifilis seroprevalansı. Sakarya Tıp Dergisi. 2011;1(1):22-26.
48. Çetinkol Y, Yıldırım AA. Sağlık meslek lisesi öğrencilerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG sonuçlarının değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi. 2012;18(1):23-25.
49. Kutlu R, Terlemez A, Karademirci MM. Evaluation of seroprevalence of hepatitis B and hepatitis A in dentistry faculty students. Konuralp Tıp Dergisi.2018;10(1):41-47.
50. Tekin A, Deveci Ö. Bir devlet hastanesi çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2010;1(2):99-103.
51. İnci M, Aksebzeci AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması. Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2009;66(2):59-66.
52. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. elazığ eğitim ve araştırma hastanesi sağlık çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, kızamık ve kızamıkçık seroprevalansı. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2016;29:10-14.
53. Tekin-Koruk S, Koruk İ, Şahin M, Duygu F. Şanlıurfa'da ağız ve diş sağlığı çalışanlarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV pozitifliği ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Klimik Dergisi.2009;22(2):55-61.

54. Toy M, Önder FO, Wörmann T, 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 (1),337. doi: [10.1186/1471-2334-11-337](https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-337).
55. Dursun M, Gül K, Yılmaz Ş, Canoruç F, Ayyıldız O, Değertekin H. Diyarbakır'da kan merkezlerine başvuran gönüllü kan vericilerinin HBsAg ve anti-HCV pozitiflik oranları. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2003;2(3):130-133.
56. Öncül A, Aslan S, Pirinçcioğlu H, Özbek E. Diyarbakır Devlet Hastanesi çalışanlarında HBV, HCV, HIV, VDRL seropozitifliğinin ve aşılama oranlarının belirlenmesi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29(4):280-284.
57. Turhanoglu M, Onur A, Bilman FB, Ayaydin Z, Aktar GS. Eight-year seroprevalence of HBV, HCV and HIV in Diyarbakir training and research hospital. International Journal Of Medical Sciences. 2013;10(11):1595-1601.
58. Çakaloğlu Y. Kliniklerde viral hepatit riski: Sağlık personeli-hasta ilişkileri açısından yaklaşım. ANKEM Dergisi. 2003;17(3):312-314.
59. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Lindh M. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. Liver International. 2013;34 (7):238–245.
60. Zheng L, Li X. Blood test strategy of blood donors, ALT and HBsAg HCV-Ab correlation study. Minerva Medica. 2019;110(1):18-26.
61. Mohd AH, Hasan M, Abdelmarouf HM. Comparative levels of ALT, AST, ALP and GGT in liver associated diseases. European Journal of Experimental Biology. 2013;2013(32):280-284.
62. Turhan V, Coşkun Ö, Can M, Eyigün CP, Beşirbellioğlu B, Volkan Özgüven V. Tesadüfen HBsAg pozitifliği saptanan olgularda serum ALT ve karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi. 2019;11(3):164-166.
63. Nwokediuko S. Quantitative platelet abnormalities in patients with hepatitis B virus-related liver disease. Gastroenterology Research. 2009;2(6):344-349.

64. Karabulut N, Namlı MN. HBsAg pozitif hastaların trombosit indekslerinin değerlendirilmesi. ANKEM Dergisi. 2015;29(2):73-78.



