



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE YATAN
GEBELER İLE DİĞER HASTALARIN HBsAg ve AntiHCV
SEROPOZİTİFLİK ORANLARI VE RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. BAHRİ YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2011



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE YATAN
GEBELER İLE DİĞER HASTALARIN HBsAg ve AntiHCV
SEROPOZİTİFLİK ORANLARI VE RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. BAHRİ YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. PAKİZE GAMZE ERTEN BUCAKTEPE

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2011

ÖNSÖZ

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlamış olan Rektörümüz Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ, Dekanımız Prof. Dr. Fuat GÜRKAN, Başhekimimiz Prof. Dr. Sait ALAN'a,

Yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocam ve tez danışmanım Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Pakize Gamze ERTEN BUCAKTEPE'ye eski Bölüm başkanımız Prof. Dr. İsmail Hamdi KARA' ya Bölüm Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Erkan KIBRISLI ve Yrd. Doç. Dr. M.Halis TANRIVERDİ'ye,

Rotasyonumu yaptığım bölümlerden; tezimi hazırladığım Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. eski bölüm başkanı. Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU ve şu an aynı görevi üstlenmiş olan Prof. Dr. Zeki TANER'e, Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU'na, Dahiliye AD başkanı Prof. Dr. M. Emin YILMAZ ve Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a, Çocuk Hastalıkları bölümünden Prof. Dr. M. Ali TAŞ'a, Acil Tıp AD başkanı Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Murat ORAK'a, Psikiyatri AD başkanı Prof. Prof. Dr. Şakir ÖZEN'e, Kan Bankası sorumlu hocamız Prof. Dr. Saim DAYAN'a, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail YILDIZ ve Uzm. Dr. Özgür ERDEM'e, asistanlığım süresince beraber çalıştığım şu an uzman olmuş ve halen asistan olan çalışma arkadaşlarıma hemşire ve personellere sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan sevgili aileme ve eşim Leyla'ya sonsuz teşekkürler.

Dr.Bahri YILDIZ

ÖZET

Giriş ve Amaç

Hepatit B (HBV) ve Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, bulaşıcılığı yüksek olan hastalıklardır. Virüsü alan kişilerde klinik spektrum kronik taşıyıcılıktan karaciğer kanserine kadar değişebilir. Özellikle HBV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı %60-90 arasındadır ve tedavi edilmedikleri takdirde %90'dan fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmaktadır. Ülkemizin HBV açısından orta endemik bölgeler arasında bulunmasından yola çıkarak çalışmamızda Ocak ve Aralık 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatışı yapılmış HBsAg ve AntiHCV pozitif hastaların sosyodemografik özelliklerinin tanımlanması ayrıca hastaların bu özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod

Bu tanımlayıcı retrospektif çalışmada DÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010 yılında yatışı yapılmış toplam 4491 hasta taranıp chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) yöntemiyle HBsAg ve/veya AntiHCV pozitif olarak saptanmış 132 hasta tespit edildi. Bu hastaların yatış tanıları, yaşları, sosyodemografik özellikleri, obstetrik öyküleri, biyokimyasal değerleri, gebe iseler bebeklerinin durumu, hastanede kalış süreleri ve hepatit için risk faktörleri tanımlandı. HBsAg pozitif ve AntiHCV pozitif hastalar yukarıdaki özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistikî değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 paket programı kullanıldı. HBsAg Pozitif ve AntiHCV pozitif ölçümlerinin çapraz karşılaştırılmasında Khi Kare testi kullanıldı. HBsAg Pozitifle AntiHCV pozitif ölçümlerinin ikili karşılaştırmalarında student-t testi kullanıldı. HBsAg Pozitif ve AntiHCV pozitif ölçümlerinin arasındaki ilişkiyi incelemek için pearson korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Hastaların %46,2'si (n=61) 26-35 yaşları arasındaydı, %67,4'ü (n=89) kırsal kesimden başvurmuştu ve %62,9'u Yeşilkart'lı (n=83) hastalardan oluşuyordu. Hastaların 46'sının (%34.9) gebelik komplikasyonu veya bebekle ilgili bir sorundan dolayı servise yatışı yapılmıştı. Tüm hastalarımızın içerisinde HBsAg pozitiflik oranı %2,63 (n=118), AntiHCV pozitifliği ise %0,29 (n=13) olarak bulundu. Klinikte yatışı yapılan gebelerde HBsAg pozitiflik oranı %2,66, AntiHCV pozitifliği ise %0,20 (n=6) olarak saptandı. AntiHCV pozitif hastalar HBsAg pozitif hastalara göre daha yaşlı, daha çok çocuk sahibiydi ve hastanede kalış süreleri de HBsAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha fazlaydı (p>0.05). Ayrıca kan transfüzyonu öyküsü AntiHCV pozitif hastalarda HBsAg pozitif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Eğitim düzeyleri, meslek, geldikleri yer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç

Doğumda infeksiyonun alınması ilerleyen yaşlarda fatal komplikasyon gelişme riskini çok arttıracığından önlenabilir bir hastalık olan HBV için tüm gebelerin taşıyıcılık açısından taranması ve bunun rutin bir antepartum inceleme olarak yerleşmesi gerekmektedir. Taşıyıcı anneler, doğum sonrası bebeğin pasif ve aktif immunizasyonunun önemi konusunda aydınlatılmalıdır. Ayrıca sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük, kırsal kesimde yaşayan hastalar özellikle bilinçlendirilmeli, risk faktörleri olan gebeler için HCV de araştırılmalıdır.

ABSTRACT

Introduction and Objective

Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C viruses (HCV) are common and highly contagious infections in all around the World. Clinical spectrum can vary from chronic infectious to the liver cancer. Infection ratio is between 60% and 90% especially among babies of infected mothers. If they are not treated, it could become chronic HBV infectious. Since our country is among the middle-endemic regions in terms of HBV, in this study, it has been aimed to define and compare sociodemographic properties of patients with positive HBsAg and AntiHCV. The admissions of these patients had been made between January and December 2010 at Dicle University Faculty of Medicine (DUFM), Department of Obstetrics and Gynecology.

Material and method

In this retrospective and descriptive study carried out at DUFM Department of Obstetrics and Gynecology in 2010, HBsAg and/or AntiHCV positive 132 patients were detected among a total of 4491 scanned patients by using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) method. Admission diagnoses, ages, sociodemographic characteristics, obstetric histories, biochemical values, babies' conditions-if they are pregnant, lengths of hospital stay and risk factors for hepatitis of these patients were identified. AntiHCV and HBsAg-positive patients were compared according to their properties listed above.

In this study SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 program was used for evaluating the data from the current study. Chi Square test was used for cross-comparing HBsAg and AntiHCV positive measures. Student-t test was used in binary comparisons of AntiHCV positive and HBsAg positive measurements. Pearson correlation analysis was performed to investigate relation between HBsAg positive and AntiHCV positive measurements. The level of significance was taken as $p < 0,05$.

Findings

46.2% of studied patients (n=61) were between the ages of 26-35 years, 67.4% (n=89) of them were admitted from rural areas and 62.9% of them had green card (n=83). Forty six of the patients (34.9%) were admitted due to problems relating to the pregnancy complications or baby. HBsAg and AntiHCV positivity rates were determined to be 2.63% (n=118) and 0.29% (n=13), respectively. Among the pregnant women admitted to the clinic, HBsAg and AntiHCV positivity rates were determined to be 2.66% and 0.20%, respectively. Comparing to HBsAg positive patients, AntiHCV positive patients were older, had more children and their hospital stay were longer ($p>0.05$). In addition, blood transfusion story found to be statistically significant in AntiHCV-positive patients comparing to HBsAg positive patients. There were no statistically significant difference in terms of their education levels, professions and locations.

Results

Since taking infection at birth will increase the risk of developing a fatal complication in advancing ages, all pregnant women should be examined against preventable disease HBV. This should be done as routine antepartum examination. Carrier mothers should be enlightened on the importance of passive and active immunization after delivery of the baby. In addition, especially patients whose socioeconomic and cultural levels are low and living in rural areas should be made aware of risk factors and women should be investigated for also HCV.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.....	7
Şekil 2a. HBV virionunun şematik yapısı.....	9
2b. Dane partikülü, sferik ve filamentöz partiküllerin elektron mikroskobu görünümü.....	9
Şekil 3. HBV replikasyonunun şematik gösterimi	12
Şekil 4: Kronik HBV enfeksiyonunun coğrafik dağılımı	14
Şekil 5: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler	36
Şekil 6: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler	37
Şekil 7: İnsan hcv virusu modeli	51
Şekil 8: Hepatit C virusunun genom organizasyonu Virusun RNA'sı ve kodladığı proteinler	52
Şekil 9: HCV nin yaşam siklusu	56
Şekil 10: Dünyada HCV sıklığı	57
Şekil 11: İyileşen akut HCV enfeksiyonunun serolojik paterni	70
Şekil 12: Kronik enfeksiyona ilerleyen akut HCV'nin serolojik paterni	72
Şekil 13: Kronik Hepatit C Tedavi Algoritması	77
Şekil 14: Hastaların Sosyal Güvencelerinin Dağılımı	87
Şekil 15: Hastaların Meslek Dağılımları	87

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dünya’da HBV Endemisite Bölgeleri.....	16
Tablo 2: Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalarda HBsAg seroprevalansı.....	22
Tablo 3: Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri	34
Tablo 4: İnfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler.....	35
Tablo 5: Enfeksiyonun farklı safhalarındaki ve konvelesanstaki HBV göstergeleri...	35
Tablo 6: Hepatit B serolojik test sonuçlarının yorumlanması.....	36
Tablo 7: Hepatit B aşısı şeması.....	49
Tablo 8: Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve infekte hasta sayısı.....	58
Tablo 9: Ülkemizde çeşitli gruplarda AntiHCV seroprevalansı	59
Tablo 10: Hepatitli Hastaların Dağılımları.....	85
Tablo 11: Hastaların Genel Özellikleri.....	85
Tablo 12: Hastaların Yaş Aralığı.....	86
Tablo 13: Hastaların Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımları.....	86
Tablo 14: Hastaların Kan Grubu Dağılımları.....	88
Tablo 15: Hastaların Yatış Tanılarına Göre Dağılımları.....	88
Tablo 16: Hastaların Yatırıldıkları Kliniklere Göre Dağılımları.....	89
Tablo 17: Hepatitli Hastaların Yatış Nedenlerine Göre Dağılımı.....	89
Tablo 18: Gebe Hastaların Bebeklerinin Durumu.....	90
Tablo 19: Hastaların Yaş, Obstetrik Öykü, Hastanede Kalış Süreleri ve Operasyon Sayısına Göre Karşılaştırılması.....	90
Tablo 20: Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	91
Tablo 21: Hastaların Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlerinin Karşılaştırılması...	92

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Viral Hepatitin Tarihçesi	3
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi	6
2.1.2. Virion yapısı ve genomik organizasyonu	6
2.1.3. Viral Replikasyon	9
2.2. Patogenez	12
2.3. Hepatit B Virusu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	13
2.3.1. Türkiye’de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	18
2.4. HBV bulaşma yolları	23
2.5. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik	24
2.5.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	24
2.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	27
2.6. HBV Taşıyıcıları	29
2.7. HBV Enfeksiyonunda tanı	30
2.7.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	30
2.7.2 Moleküler Tanı Yöntemleri	39
2.8. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi	42
2.9. Hepatit B Virüs Enfeksiyonundan Korunma	45
2.10. Hepatit C Virusü	50
2.10.1. Viroloji Ve Seroloji	50
2.10.2. Viriyonun ve genomunun yapısı	51
2.10.3. Virus replikasyonu	55

2.10.4. HCV'nin Değişkenliği	56
2.11. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi Ve Korunma	56
2.11.1. Türkiye'de HCV Sıklığı	58
2.12. HCV Enfeksiyonundan Korunma	67
2.13. HCV Enfeksiyonunda Klinik Ve Tanı	69
2.14. Viral hepatit C Kliniği	69
2.14.1. Akut Hepatit C	69
2.14.2. Kronik Hepatit C	70
2.15. HCV Enfeksiyonunda tanı.....	73
2.15.1. Serolojik Testler	73
2.15.2 Moleküler Testler	74
2.16. Kronik Hepatit C Tedavisi	76
2.17. Gebelikte Viral Hepatit B	77
2.18. HBV Aşısı ve Gebelik	81
2.19. Gebelikte Viral Hepatit C	82
3. GEREÇ VE YÖNTEM	84
4. BULGULAR	85
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	104
7. KAYNAKLAR	107
EK :Dosya Değerlendirme Formu.....	128

KISALTMALAR

- AB:** Avrupa Birliği
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- Anti HBc:** Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor
- Anti HBe:** Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor
- Anti HBs:** Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
- CDC:** Centers for Disease Control
- CTL:** Sitotoksik T lenfosit
- D.Ü.T.F:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- ELISA:** Enzym linked immunosorbent assay
- HBcAg:** Hepatit B kapsid (capsid) antijeni
- HBeAg:** Hepatit B kor (core) antijeni
- HBIG:** Hepatit B Immunoglobulin
- HBsAg:** Hepatit B yüzey (surface) antijeni
- HBV:** Hepatit B virüsü
- HCC:** Hepatoselüler karsinoma
- HCV:** Hepatit C virüsü
- HIV:** Human Immunodeficiency Virus
- IFN:** İnterferon
- i.v.:** İnter venöz
- İ.V.İ.G:** İnter Venöz İmmuno Globulin
- KH:** Kronik Hepatit
- KHB:** Kronik hepatit B
- ORF:** Open reading frame
- PCR:** Polimerase chain reaction
- RIA:** Radyoimmunosorbent assay
- RIBA:** Rekombinan immünoblot testi
- USG:** Ultrasonografi
- UTR:** Untranslated region (translasyon olmayan)
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAC

Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, tüm dünyada görülen, geçmişte olduğu gibi günümüzde de önemini sürdüren enfeksiyon hastalıklarıdır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Viral hepatitler ülkemizde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle HBV ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur (1,2).

Hepatit B virüsü dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500.000-1.200.000 ölüme neden olan bir virüstdür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'ne bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (1,3).

Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (4).

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu da tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya'da HCV enfeksiyonu ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır. Gelişmiş ülkelerde AntiHCV sıklığı ise %1-2 arasında değişmektedir. (5).

Ülkemizde yaşayanların yaklaşık %5'i (3,5-4 milyon kişi) HBsAg taşıyıcısı olup, yaşayan nüfusun 1/3'ü seropozitifdir. Uygulanmaya başlanan aşılama programları ile Hepatit B enfeksiyonu riski azaltılmaya başlanmış olmasına rağmen perinatal geçiş önemini hala korumaktadır.

Hepatit C virüsünün toplumumuzun %1'ini etkilediği ve yine aşılama sonucu Hepatit B ve ilgili hastalıkların azalacağı, dolayısıyla Hepatit C virüsünün kronik hastalıkların en önemli nedenlerinden biri olacağı göz önüne alınacak olursa viral hepatitlerin ülkemiz için çok önemli enfeksiyon hastalıkları sorunu olduğu tartışılmazdır. Ayrıca ülkemizde Kronik Hepatit (KH) sonucu her yıl yaklaşık 10.000-15.000 kişinin siroz ve komplikasyonlarından, 5.000 kişinin de HSK (Hepatosellüler karsinoma) nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir. Kronik Hepatit B (KHB) ve Kronik Hepatit C (KHC) tedavilerinin de çok pahalı ve etkinliklerinin arzu edilen düzeylerde olmamasının yanı sıra viral hepatitlerin özellikle kronik hepatitlerin hastane yataklarını uzun süre kullandıklarını ve maddi

kayıplara yol açtığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Bu nedenlerle çok önemli bir sağlık sorunu ile karşı karşıya olduğumuz açıktır (7.8)

Özellikle Hepatit virüsü ile enfekte annelerden doğan bebeklerdeki perinatal enfeksiyonun %90'lara varan oranlarda kronikleştiği bilinmekte, bu yüzden gebelerde hepatit markırlarının incelenmesi önem kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında yatışı yapılan gebeler ile diğer nedenlerle aynı klinikte yatan hastaların toplumsal bir sağlık sorunu olan viral hepatit açısından taranarak HBsAg ve AntiHCV seropozitiflik oranlarının belirlenerek genel özelliklerinin değerlendirilmesi (yaş, obstetrik öykü, sosyodemografik özellikler, biyokimyasal değerler, hastanede kalış süreleri), risk faktörleriyle ilişkisinin belirlenmesi ve literatür ile karşılaştırılarak farklılıkların irdelenmesidir.

1.1. Viral Hepatitin Tarihçesi

Viral Hepatitler (VH), insanlık tarihi boyunca her devirde önemini koruyan hastalıklardan biridir. Bu önemi, onun, hemen her zaman toplumların başta gelen sağlık sorunlarından biri olma özelliğini muhafaza etmesi ile ilgilidir. viral hepatit hakkındaki bilgilerin devirler ve asırlar boyu cehalet seviyesinde kalmasına mukabil, günümüzde çok önemli gelişmeler yaşanmakta ve mevcut bilgilerimiz inanılmaz bir şekilde yenilenmektedir (11).

Viral hepatitlerin siroz ve karaciğer kanserine de sebep oluşlarının anlaşılması. Viral hepatitin önemini daha da arttırmıştır. Bu özellikleri ile VH son çeyrek asırda tıbbın en çok araştırma ve dikkatleri üzerine toplayan konularının başında yer almaktadır. Bu hastalığı; "karaciğerde oturarak hepatositlerde hasar meydana getiren hepatotrop virusların oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan, hepatosellüller yetmezlik belirtileri ile karakterize bir hastalık" olarak tarif edebiliriz (12).

Asrın ortasından bu yana viral hepatit değişik zaman ve coğrafyalarda farklı şekillerde adlandırılmıştır. Bu isimlendirmelerin başlıcaları şunlardır.

- 1-Bulaşıcı Sarılık
- 2- Kamp veya Asker Sarılığı
- 3- Kataral Sarılık
- 4- İnfektif Sarılık
- 5- Epidemik Sarılık
- 6- Post vaksinal Sarılık
- 7- Transfüzyon Sarılığı
- 8- Kısa inkübasyonlu Sarılık
- 9-Uzun inkübasyonlu Sarılık
- 10- Hepatit Tip A, Tip B
- 11- Akut Viral Hepatit A, B, NANB

Bu isimlendirme aynı zamanda viral hepatitin tarihi gelişimini de yansıtmaktadır.(12)

Viral hepatitlerin tarihi Hipocrates'in viral hepatite bağlı olduğu sanılan bulaşıcı sarılığın tanımı ile başlar. Takriben 12 asır sonra İtalya'da Papa Zacharias'ın, sarılıklı hastaları toplumdan tecrit etme karantina tatbiki ile bulaşan karakterinin

anlaşıldığını görürüz. Yaklaşık 10 asır sonra da, XVII-XIX. Asırlarda Avrupa, Afrika ve Amerika'daki savaşlarda, ordulardaki salgınların müşahedesi ile dikkatleri çeker. Böyle bir salgının 1745'de Minorka adasındaki epidemi dolayısıyla dokümente edildiği görölmektedir (11).

Nihayet 1850'de büyük Patolog rekitansky'nin Sarı Karaciğer Atrofisinin patolojisini tarif edişi izler. Takiben Ünlü Patolog R.Virchov 1862 de sarılıklı hastaların otopsilerinde duedonumda ödem ve koledokta müküslü bir birikim görürler.

Onlara göre hasta karaciğer safrasının barsağa ulaşmasını bu mukuslu tıkaç engellemektedir. Bundan dolayı "kataral, nezlevi ikter" görüşü ileri sürölür. Mr Donalt 1908 de sarılığın bakterilerden daha küçük, viral bir etkenle oluştuğunu düşünmüştür. İlk defa Bremende 1883 te çiçek aşısı sonucu ortaya çıkan sarılık epidemisini 1930'lu yıllardaki aşılama kampanyasını takiben görölenlerde olduğu gibi, "Postvaksinal Sarılık" diye değerlendirilmiştir. Bakteriyoloji viroloji ve elektron mikroskopisindeki gelişmeler yeni bir devrin açılmasına yardımcı olmuştur (12).

1939 da Iversen ve Rohalm'in karaciğerden iğne ile biyopsi materyeli alınma metodunu tarif etmeleri hepatik değişiklikleri izlemeyi mümkün hale getirmişlerdir (13).

ABD ordusunda II. Dünya savaşı esnasında aşılama ve özellikle kan nakillerinden sonra görölen sarılık vak'alarının görölmesi "Serum Hepatiti" ifadesine neden olmuştur. Aynı orduda Axenfeld ve Lucke tarafından hepatit vak'alarının patolojik değişikliklerinin ciddi tetkiki, viral hepatit patolojisinin iyice anlaşılması ile sonuçlanmıştır.

Mac Callum, Neete ve Krugman ile uzun kuluçka süreli veya B tipi diye iki ayrı ve farklı etkenin tanımladılar. 1950 den sonra serum transaminazların tanınması SGOT ve SGPT'nin hepatosellüler hasar göstergesi olarak kullanılması, hem viral hepatit teşhisinde hem de klinik formlarının tanınmasında büyük bir yardımcı olmuştur.

Blumberg'in 1965 deki tesadüfi Avustralya antijeni keşfi, Popper ve Sherlock'un gayretleri, elektron mikroskopi ve irnmunolojideki yenilik ve gelişmeler, bir başka geleceğin habercileri olmuştur. Viral hepatit etkenlerinin viral yapısı ve bazı özelliklerinin tanınmasına rağmen, bunların görölmesi ve gösterilmesi

HBsAg'nin tanınmasından kısa bir zaman sonra B virusunun gösterilmesi 1970'de Dane tarafından başarılmıştır.

Üç sene sonra da Finstone, A virusunu bulmuştur. Morfolojik yapıları ve serolojik özellikleri tanınan A ve B türleri dışında, A ve B dışı, ne A ne B (NANB) viruslar diye isimlendirildi (11).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi

2.1.2. Virion yapısı ve genomik organizasyonu

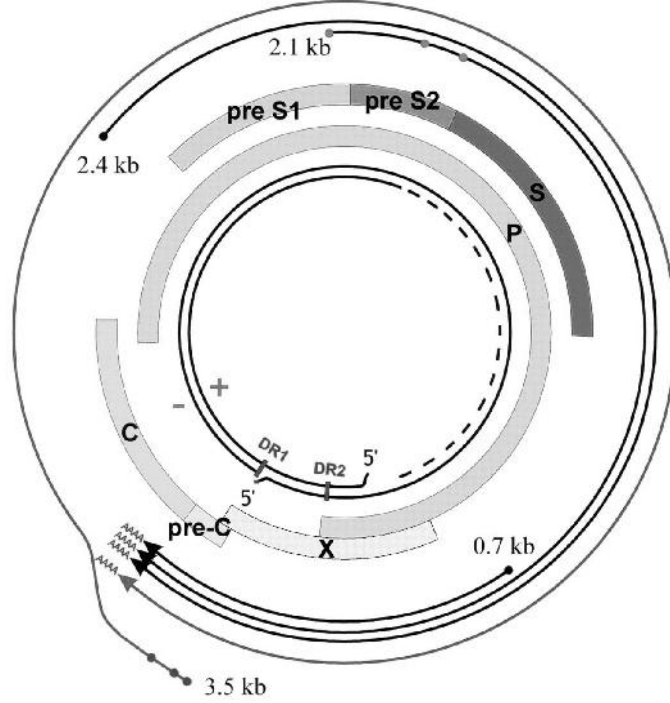
HBV küçük, zarflı bir DNA virusudur ve diğer DNA viruslarından farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotitten oluşan oldukça küçük ve kısmen çift (\approx %70), kısmen tek iplikli (\approx %30) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virusu olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (14,15).

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8'i; S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Bunun dışında HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri de tanımlanmıştır. Ortak "a" determinantı taşıyan HBV serotipleri günümüzde 9 grupta incelenmektedir. S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmesine karşın, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Farklı genotiplerle ko-infeksiyon ve genotipler arası rekombinasyon olasılığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (15).

HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur. Bunlardan en büyüğü olan *Pol*, viral polimerazı kodlar. Zarf yapılarına ait ORF da *Pol* ORF'si içinde yer alır. Özyapı (core, C) ve X ORF'leri de zarf ORF'si ile kısmi olarak üst üste binmiş şekilde bulunur. cccDNA yapısı tüm viral transkriptler için kaynak oluşturur ve virusa ait 3.5- (pre-genomik RNA), 2.4-, 2.1-, ve 0.7-kb'lik mRNA'lar cccDNA kalıp alınarak

sentezlenir. Viral RNA'ların ekspresyonu sırasıyla enhancer II / bazal core, büyük yüzey antijeni (L) ve majör yüzey antijeni (S) ve enhancer I / X geni promotörleri tarafından kontrol edilir (16).

HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 1'de verilmektedir.



Şekil 1. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.

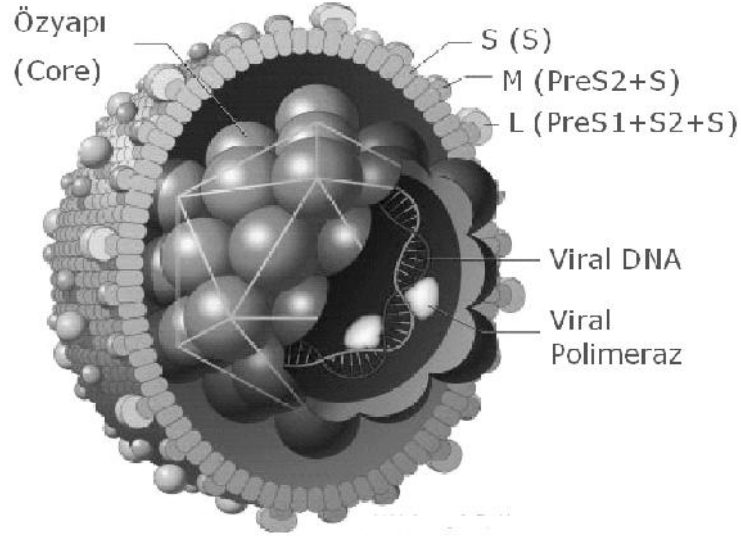
HBV zarf proteinleri, karboksi terminalinde yer alan 225 aminoasitleri ortak olan küçük HBs antijeni (SHBsAg; p24 ve gp27), orta HBs antijeni (MHBsAg; gp33 ve gp36) ve büyük HBs antijeni (LHBsAg; p39 ve gp42)'den meydana gelmektedir. Her üç zarf proteini, S domaininde yer alan sistein grupları arasında oluşan disülfid bağlarıyla stabilize edilen glikozile, tip 2 transmembran proteini özelliği gösterir. 42 nm'lik infeksiyöz Dane partiküllerinde her üç bileşen de yer alır. L ve M antijenleri, yaklaşık eşik miktarlarda bulunur ve birlikte virion zarfındaki proteinlerin %30'unu meydana getirir. S antijeni ise virion zarfının ana proteini şeklinde karşımıza çıkar. HBV yüzey antijenleri infekte hücrelerden infeksiyöz virion miktarının yaklaşık 100 katı oranında salınan, non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. Bu sferik ve filamentöz partiküller, infekte kişilerin plazmasında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeylerinde bulunabilmekte ve

partiküllerin antikorlarıyla oluşturduğu komplekslerin HBV ile infekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (14,16,17).

Viral özyapı (core) ve polimeraz gen ürünleri, kapsid proteinlerinden (HBcAg) nükleokapsid oluşumu ve viral DNA replikasyonunda görev alır. Core proteinlerinin subviral ikozahedral partikülleri meydana getirmesi için; protein ünitelerinin disülfid bağları ile stabilize edilerek dimerleşmesi ve dimerlerin bir çekirdek yapı oluşturması gereklidir. Viral polimeraz polipeptidi de amino ve karboksi terminallerinde yer alan iki domainin bir bağlantı bölgesi (spacer) ile ayrılması şeklinde sentezlenmektedir. Polimerazın terminal protein adı da verilen amino terminali, pre-genomik RNA'nın paketlenmesi ve DNA sentezi için priming görevini üstlenirken; karboksi terminali ise revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesinden sorumludur. Hepadnavirus polimerazları enzimatik aktiviteleri için çeşitli hücrel faktörlere ihtiyaç göstermektedir (14,18,19).

HBV virionunun şematik yapısı Şekil 2'de verilmektedir.

HBe antijeni (HBeAg) pre-core/core bölgesinden sentezlenen ürünün proteolizi ile meydana getirilir. HBeAg'in ilk bölümü molekülün endoplazmik retikulum lümenine taşınması için bir sinyal peptidi görevini yaparken, karboksi terminalinden 29 aminoasidin Golgi aygıtında çıkarılması sonrasında olgunlaşan HBeAg kana salınır. HBx proteini ise indirekt etkiyle viral ve bazı hücrel genlerin transkripsiyonunu arttırabilme özelliği taşır (14,15).



Şekil 2a. HBV virionunun şematik yapısı.



2b. Dane partikülü, sferik ve filamentöz partiküllerin elektron mikroskobu görünümü.

2.1.3. Viral Replikasyon

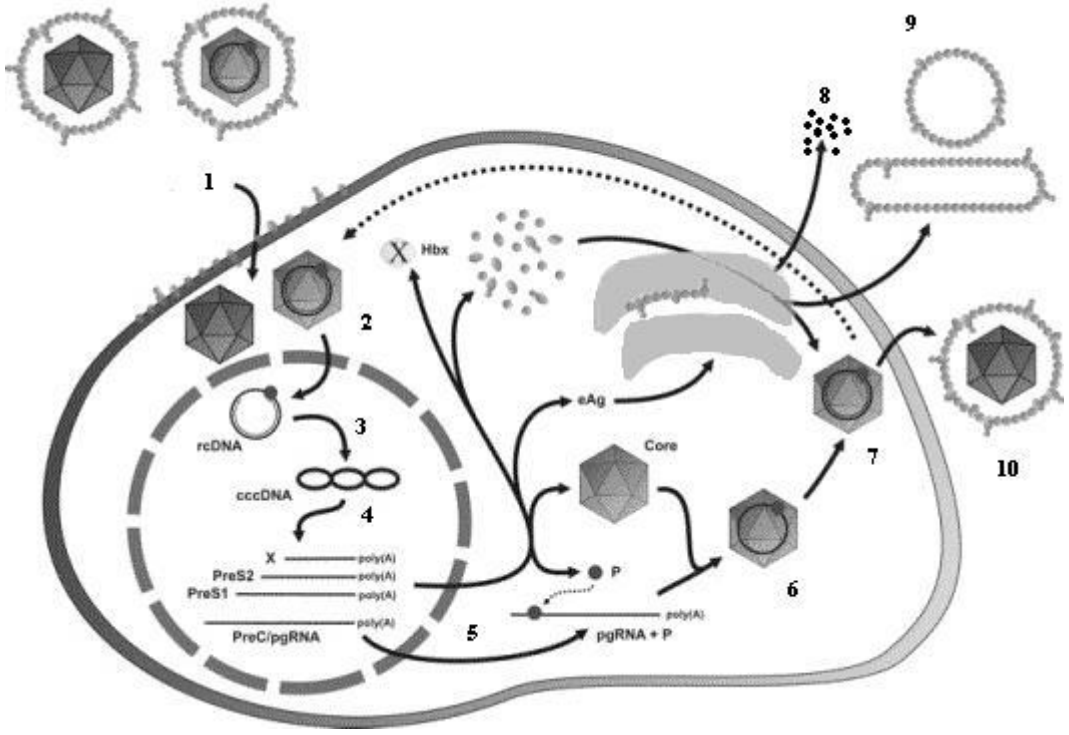
HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Göreceli olarak az miktarda bulunmasına karşın LHBs Ag'nin amino terminalinde bulunan ve viral alttıplere göre 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplara içerdiği saptanmıştır.

LHBs Ag ve diğer HBV zarf proteinlerini bağlayan çeşitli hücresel ligandlar tanımlanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre-S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak tanımlanmış, bu bölgenin virusun HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan mutagenез çalışmalarında ise bu epitop içerisinde yer alan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi tanımlanmıştır. QLDPAF dizisinin birçok viral, bakteriyel ve hücresel proteinlerde bulunan bir epitop olması, ayrıca bu

ve benzeri dizileri taşıyan proteinlerin hücreye tutunma ve membran füzyonu olaylarında görev alması; birçok mikroorganizma tarafından hedef hücelere bağlanmak için benzer moleküllerin kullanıldığını işaret etmektedir. HBV'nin organ ve doku özgüllüğünün belirlenmesinde QLDPAF dizisi dışında yer alan pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteininin de amino terminalinde benzer QLDPAR dizisi taşımasıdır. Bu bölgenin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği, X proteininin de hücreye tutunmada rol oynaması olasılığını akla getirmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitopları taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu saptanmıştır. Laboratuvarında hazırlanan çeşitli partiküllerin hepatositlere tutunma etkinliği açısından karşılaştırıldığında, virusun hepatositlere tutunması ve hücreye girişi sürecinde birçok epitopun farklı düzeylerde rol oynadığı ve tüm yüzey antijeni repertuarına sahip parçacıkların en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (15,16,20).

HBV virionları baskın olarak tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) taşır. In situ priming mekanizması ile oluşmuş az miktarda lineer DNA'da HBV virionlarında yer alabilmektedir. Replikasyon döngüsünün başlangıcı ile her iki form da cccDNA'da dönüştürülür. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumunun enfekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan RT enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplikçik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanmaktadır. Bu aşamalarda hücre DNA tamir enzimleri ile viral RT enziminin birlikte rol aldığına, ayrıca virus özyapısının çekirdeğe taşınmasında Core ve RT proteinlerinin etkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virusun antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. cccDNA molekülünün meydana gelişi viral DNA'nın nükleer membrandan transportu ile çekirdeğe

ulaşması sonrasında virusa ait transkripsiyonlar hücresele RNA polimerazlar tarafından başlatılmaktadır. Viral RNA'lerden virusa ait proteinler; nükleokapsid proteini ya da HBcAg (3.5 kb RNA'dan), HBe antijeni (3.5 kb RNA'dan), Viral Polimeraz (3.5 kb RNA'dan), zarf proteinleri (2.4 ve 2.1 kb RNA'dan) ve X proteini (0.7 kb RNA'dan) sentezlenir. Viral transkriptlerin oluşmasında hücreye ait transkripsiyon faktörleri de rol oynamaktadır. Nükleokapsid ve polimeraz proteinlerinin sentezlendiği 3.5 kb RNA, ek olarak viral genomik DNA için kalıp olan pre-genomik RNA olarak da replikasyonda görev alır. Viral genomik DNA'nın sentezi için RT pre-genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatır. Negatif iplikli DNA oluşuktan sonra RT enzimi RNaz H aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalar ve pozitif ipliğin sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu arttırma işlevi de yapabilmektedir. Core proteinlerinin LHBsAg amino terminali kısmına bağlanmaları partiküllerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olur. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan Golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (14,15,21).



1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması
4. Transkripsiyon / viral RNA'ların sentezi
5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi
6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu
7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi
8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı
10. Olgun, infeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı

Şekil 3. HBV replikasyonunun şematik gösterimi (21)

2.2. Patogenez

Kronik HBV infeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile infekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon-alfa, -beta, -gama; Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-alfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (23).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı

poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (22,24).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıt virusu temizlemekte yetersiz kalmaktadır (25,26).

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virus replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın infekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virusa karşı immün yanıtındaki rolüne dikkati çekmektedir (23).

2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

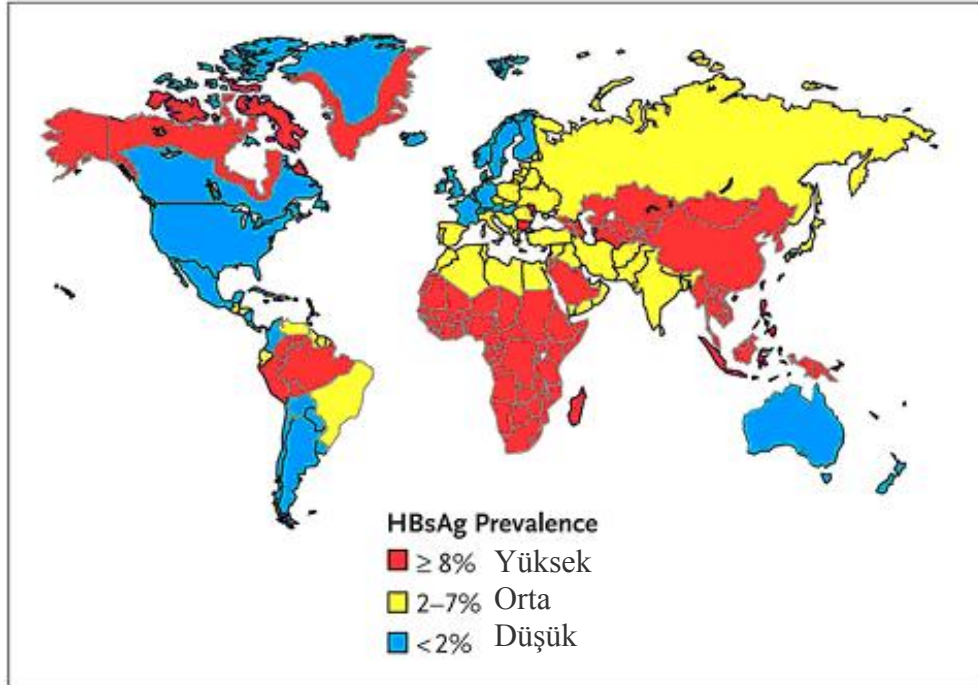
Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500 000-1 200 000 ölüme neden olan bir virustür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'na bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (1,3).

Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (4).

Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (27, 28).

Enfeksiyonun alınma yaşı ve sık görülen bulaş yoluna göre yüksek, orta ve düşük derecede olmak üzere 3 farklı endemisite bölgesi bulunmaktadır (Şekil 4).

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



Şekil 4: Kronik HBV enfeksiyonunun coğrafik dağılımı

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelandada) HBsAg pozitif olanların prevalansı %0.1-2'dir. Ancak bu bölgelerdeki eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar'da, Yeni Zelandada Maorileri'nde, Avustralya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde enfeksiyon oranı yüksektir. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyon HBV enfeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder. Şöyle ki: Enfeksiyonu taşıyan infant oyun arkadaşına, ileride cinsel eşine ve eğer kadınsa doğuracağı çocuğuna enfeksiyonu geçirebilir (1,27).

Hepatit B virusu ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) koenfeksiyonu önemli bir problemdir. Dünya genelinde 2-4 milyon HIV-HBV koenfeksiyonu vardır. Batı Avrupa ve ABD'nde HIV pozitiflerde kronik HBV enfeksiyonu oranı %6-14'dır. Bu oran heteroseksüel HIV pozitiflerde %4-6, eşcinsel HIV pozitiflerde %9-17, intravenöz (IV) ilaç bağımlısı HIV pozitiflerde %7-10'dur (29).

HBV enfeksiyonu açısından düşük endemite bölgeleri olan Danimarka ve İngiltere'de enfeksiyonun başlıca bulaş yolu IV ilaç bağımlılığıdır. Buralarda akut enfeksiyonların üçte birinde geçiş yolu bulunmamaktadır (30).

İtalya'da 1970'li yıllarda HBsAg ve HBeAg pozitifliği oranı yüksekken enfeksiyonun en önemli geçiş yolu aile içi temas olarak belirtilmiştir. Oysa günümüzde bu oranlar düşmüş ve en önemli geçiş yolu cinsel temas olmuştur. Bu durum sosyodemografik faktörlerde düzelmeye ve aşılamaya bağlanmaktadır (31).

Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nun genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virusun baskın genotipi genotip A'dır (32).

Orta endemite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olduğu için perinatal bulaş nadirdir (1,27).

Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'ten fazlası enfeksiyona karşı bağıştır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (1,27).

Tayvan'da HBsAg pozitifliği %15-20 oranındadır ve bunun %40-50'si perinatal yolla olmuştur. Bu bölgelerden Hong Kong'da baskın HBV genotipi genotip B ve C'dir (33,34).

Tablo 1'de Dünya'daki endemisite bölgelerine ait bilgiler özetlenmiştir.

Tablo 1. Dünya'da HBV Endemisite Bölgeleri.

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

Fransa'da gebelerde %15.5, Brezilya'da %1.1, İtalya'da %1 oranında HBsAg pozitifdir (35).

Hindistan'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliğinin yüzdesi %2.1 iken hastanede yatan rast gele hastalarda bu oran %7.7 bulunmuştur (36).

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır (1,3,27).

Hepatit B virusu deoksiribonükleik asit (HBV DNA) pozitifliği ile giden gizli HBV enfeksiyonuna ve izole olarak HBV kor antijenine karşı total anikorların

(anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanılmaktadır. İngiltere ve ABD’nde izole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerin de önemli bir kısmında HBV DNA negatif tespit edilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu daha önce HBV enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde %18 oranında, geçirmeyenlerde %8.1 oranında bulunmuştur (37,38).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992’den beri yeni doğanların aşılmasını önermektedir. Günümüzde 147 ülke yeni doğanları aşılamaktadır. Bu sayede yeni doğanlarda, infantlarda ve adolesanlarda HBV enfeksiyonu düşmektedir. Yine aşılarmaya bağlı olarak, sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastalarında da HBV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır. Sağlık alışanlarında insidans %9’dan %0.8’e inmiştir. Diyaliz ünitelerinde ise %3’ten %0.1’e düşmüştür. On beş yıldır çocukların rutin aşılandığı Tayvan’da 15 yaş altı çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu %10’dan %0.7’ye inmiştir. Hepatosellüler kanser (HCC) ise 6-14 yaş arası çocuklarda %50 azalmıştır (1,3,29).

Tayvan’da rutin aşılama programından sonra yeni doğanlarda fulminan hepatit 5.36/100 000’den 1.71/100 000’e, Bulgaristan’da rutin aşılama programı sonrası infantlardaki HBV enfeksiyonu insidansı 25-35/100 000’ten 5.6/100 000’ya düşmüştür. İtalya’da hijyen şartlarının iyileşmesine bağlı olarak infantlarda ve adolesanlarda akut hepatit B insidansı 12 /100 000’den 5/100 000’e inmiştir. Pilot aşılama programının yapıldığı bölgede ise insidans 15 yılda 63/100 000’ten 3/100 000’e düşmüştür (1,39).

Hepatit B virusu HCC’in %60-80 oranında nedenidir. HCC riski kronik HBV enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 100 kat fazladır. Enfeksiyonun alınması ile HCC gelişmesi arasında geçen zaman ortalama 30 yıldır. HCC insidansı coğrafi bölgelere ve etnik yapıya göre değişiklik gösterir. ABD’nde HBV enfeksiyonunun insidansı düşmekle birlikte HCC son 15 yılda iki kat, HCC’e bağlı mortalite %41 artmıştır. Bunun rutin aşılama programlarının uygulanmaya başladığı dönemden önceki hastalardan kaynaklandığı düşünölmektedir. HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Asya-Pasifik bölgesinde sadece Japonya’da HBV HCC’in %17 nedeniyle; Hindistan, Singapur, Kore ve Vietnam’da %80-90 nedenidir (1,3).

ABD’nde yapılan bir çalışmada kompanse siroz, dekompanse siroz ve HCC için kişi başına yapılan ortalama harcamalar sırasıyla 4,175, 22,072, 19,589 dolar bulunmuştur. Güney Kore’de HBV’ne bağlı yıllık maliyet 959.7 milyon dolardır.

Bunun %13.2'si aşya, %20.9'u HBV ile dolaylı ilişkili hastalıklara, 632.3 milyon doları ise doğrudan HBV ilişkili hastalıklara bağlıdır (3).

2.3.1. Türkiye'de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Ülkemizde ve Dünya'nın bazı bölgelerinde kronik hepatitlerin en önemli nedenlerinden biridir. Yaygınlığını belirleyen en önemli ve eski grup kan donörleridir. Türkiye'de kan bankalarının en büyüğü ve yaygını Kızılay Kan Merkezleridir. Ancak yaygınlaşan üniversite, eğitim, SSK ve özel hastanelerin kan bankaları ve toplumun duyarlılığın artması Kızılay'ı tek kan bankası olmaktan çıkarmış ve ayrıca Kızılay'ın donör kaynağının askerden sivile kaymasına ve bazı merkezlerde ise sivil donörlerin oransal artmasına neden olmuştur (40).

HBV'u; akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit ve karaciğer kanserine neden olabilir.

Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (27).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsimde ve her iki cinste de görülebilir. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli yetişkin olguların çoğunluğunda etkenin HBV olduğunu belirten yayınlar (41). Olduğu gibi yetişkin akut hepatitlerinin %40 oranında HBV'na bağlı olduğunu belirten yayınlar da vardır (42).

Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir (40).

Yamazhan ve ark. (38)'nin çalışmasında akut hepatit B olgularının daha çok 21-30 yaş arasında olduğu, %64'ünün erkek olduğunu belirtilmiştir. Yazarlar erkeklerin hepatit B'ye yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu düşündüklerini ifade etmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %61'inde bulaş yolu saptanamazken en önemli bulaş yolu olarak perkütan bulaş bulunmuştur. Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla %40.4, %16.7, %4 oranında tespit edilmiştir. Bununla birlikte ülkemizin pek çok yerinde hijyen koşullarından dolayı horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur (27,38).

HBsAg pozitif 27 kişinin ve bunların aile bireyi olan 66 kişinin incelendiği bir çalışmada; aile bireylerinde HBsAg %22.7 oranında pozitif bulunmuştur. Kadın indeks olgu eşleri ile erkek indeks olgu eşleri arasında HBsAg pozitifliği açısından

fark tespit edilememiştir. HBsAg pozitif olanların eşlerinde HBsAg pozitifliği diğer aile bireylerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (43).

Akut hepatit B'de fulminan yetmezlik %1'den az görülür. Ancak bu oran %0-6.1 arasında değişmektedir (44,45).

Akut hepatit B'den sonra enfeksiyonun kronikleşmesi de farklı çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Birengel (44), kronikleşmeyi %5.2 oranında bulurken Lelebicioğlu ve ark. (46) bu oranı %10.6 bulmuştur. Lelebicioğlu ve ark. (46) akut hepatit B'li olgularda HBV genotipinin %100 oranında genotip D olduğunu belirtmişlerdir.

Kronik karaciğer hastalığı ve HCC'i olan hastalarda %6.3-90 oranında HBsAg pozitifliği vardır (47).

Kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda ülkemizde baskın HBV genotipi genotip D'dir (48).

Kan ve kan ürünü alanlarda her alıcı için post transfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10,000'dir. Ülkemizde, kan donörlerinde HBV'nün aranması 1988 yılından beri yapılmaktadır. Post transfüzyon hepatitlerinde HBV'nün oranı %0.3-1.7'dir. Bu oranın %10 olduğunu belirten yayınlar da vardır (1,49).

Kan donörlerindeki HBsAg pozitifliği yıllar içinde ve ülkemizin doğusundan batısına doğru gittikçe azalmaktadır. Donörlerdeki bu düşüşün nedeni olarak; HBV enfeksiyonu konusunda halkın bilinçlenmesi, alınan sağlık önlemleri, aşılmanın artması ve donörler içindeki askerlerin oranının düşmesi gösterilmektedir (50).

Diyarbakır'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %4.92 bulunmuş ve bu oranının daha önceki yıllara göre düştüğü belirtilmiştir (51). Arabacı ve ark. (52) Van'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliğini %2.92 bulmuşlar ve bunların %84.4'ünün erkek, %16.6'sının kadın olduğunu bildirmişlerdir. Oysa, Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %1.85 oranında bulunmuş ve kadın-erkek arasında pozitiflik açısından fark bulunamamıştır. Bu çalışmada 36 yaş üstü donörlerde pozitiflik 36 yaş altından anlamlı oranda daha düşük gözlenmiştir. Yine aynı araştırmada kronik HBV enfeksiyonu oranı 1993-1998 arasında %2.48, 1998-2000 arasında %1.41 bulunmuştur. Yazarlar HBsAg pozitifliğinin kan donörlerindeki bölgesel dağılımının da normal popülasyondaki dağılıma benzediğini belirtmektedirler (53).

Batı Karadeniz’de kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %3.99 olarak rapor edilmiştir. 1999, 2000, 2001 yıllarında sırasıyla %4.8, 3.88 ve 3.48 bulunmuş ve yıllar içinde anlamlı oranda azaldığı belirtilmiştir (54).

Kızılay Kan Merkezlerine 1983-1998 arası başvuran sivil ve asker donörlerden alınan 5,420,125 ünite kanda HBsAg pozitifliği %5.1 oranında bulunmuştur (9).

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas’ta bulunmuştur (27,55).

En yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu 40-59 (%8.6) yaş arası görülmüştür. HBsAg pozitifliği anlamlı oranda erkeklerde daha yüksektir. Ülkemizde HBV yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) pozitifliği 19 yaş altı, 20-39 yaş arası, 40-59 yaş arası ve 60 yaş üstünde sırasıyla %24.4, 28.3, 36.1 ve 23.1 bulunmuştur. Bu pozitifliklerin sırasıyla %73, 54, 34 ve 45’i aşımaya bağlıdır. Anti-HBs pozitifliği açısından kadın-erkek arasında fark yoktur. Bu sonuçlar ulusal aşılama programının başarısını göstermektedir (56).

İstanbul’da HBsAg %6.6, anti-HBs %28.1 oranında pozitif bulunmuş, dental ve cerrahi girişimler risk faktörü olarak belirtilmiştir (55).

Afyon’da yapılan çalışmada genel popülasyonda kronik HBV enfeksiyonu oranı %10.4 olarak tespit edilmiştir. Bu yükseklik bölgedeki sık akraba evliliğine ve kalabalık aile yaşamına bağlanmıştır (57).

HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim arasında fark olmadığını belirten yayınlar vardır (58).

Buna karşın Mehmet ve ark. (59) kırsal kesimde HBsAg pozitifliğinin kentsel kesime göre anlamlı oranda yüksek olduğunu, yaşla beraber HBV ile karşılaşma oranının arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca şehirde düşük eğitimin, kırsalda ailede sarılık hikayesinin bulunmasının risk faktörü olduğu bulunmuştur. HBsAg ve anti-HBs oranının birlikte araştırıldığı çalışmada Kurt ve ark. (60) HBV enfeksiyonu seroprevalansını erkeklerde %30.1, kadınlarda %18.2 bulmuşlardır. En yüksek oran erkeklerde %65.3 ile 46-50 yaş arasında, kadınlarda %48.7 ile 51-55 yaş arasında tespit edilmiştir.

Ülkemizde çocuklarda yapılmış HBV seroprevalansı çalışmaları fazla değildir. Ancak mevcut çalışmalara göre çocuklarda HBsAg pozitifliği %2-12.1 arasında değişmektedir (27).

Ertekin ve ark.'nın (61) çalışmalarında 6-17 yaş arası çocuklarda HBV seroprevalansının %9.7 olduğu ve bu oranın yaşla beraber arttığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada HBsAg pozitifliği %1.8 bulunmuş ve sosyoekonomik düzey düşüklüğünde oranın arttığı gözlenmiştir. Yazarlar daha önceki raporların aksine Doğu bölgelerimizde HBV seroprevalansının diğer bölgelerden daha yüksek bulunmadığını vurgulamışlardır.

Ülkemizde risk grupları içinden HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır. Sağlık çalışanları, yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır (27).

Girişimsel işlemler sırasında sağlık personeline HBV geçme olasılığı milyonda 2,400'dür (62).

WHO 1992'de HBV'nü meslek hastalığı etkeni kabul etmiştir. Sağlık Bakanlığı ise 1986'da sağlık çalışanlarının bu virus açısından taranmasını ve uygun olan kişilerin aşılmasını başlatmıştır (63).

Çalışmaların bazılarında sağlık çalışanları ile kontrol grubu arasında HBsAg pozitifliği açısından anlamlı fark bulunurken bazı çalışmalarda da anlamlı fark bulunmamıştır (27).

Sağlık çalışanlarında anti-HBs pozitifliği diğer gruplara göre yüksektir. Bu yükseklik genellikle pasif bağışıklığa bağlıdır. HBV seroprevalansı ile hizmet süresi arasında ilişki bulunmuştur (55).

Dinçer ve ark. (64) tarafından yapılan çalışmada böbrek nakli yapılmış 209 hastanın %9'unda HBsAg, %40'ında anti-HBs pozitif bulunmuştur. HBsAg pozitif kişilerin %58'inde başka bir viral hepatit etkeni tespit edilememişken, %37'sinde hepatit C virusu (HCV), %5'inde hem HCV hem de hepatit D virusu (HDV) pozitif bulunmuştur. Hemodiyalizde kalma süresi ile HBsAg pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. HBV'nun %16.4 oranında nakil sırasında veya sonrasında alındığını belirtilmiştir.

Kronik hastalığı olanlarda yapılan HBV seroprevalansı araştırmalarında farklı sonuçlar bulunmuştur. Şencan ve ark. (65) HBV seroprevalansını, diyaliz hastaları

hariç kronik hastalığı olanlarda kan donörlerinden daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Hematolojik maligniteli hastalarda HBsAg %1.8-73.3 oranında pozitif bulunurken (47).

Hepatit B virusu cinsel yolla da geçebildiği için genelev çalışanlarında HBsAg ve anti-HBs pozitifliği toplumun geneline göre anlamlı oranda yüksektir (52).

Özel gruplardan gebelerde yapılan araştırmalarda; Şanlıurfa'da HBsAg %4.66, anti-HBs %21.1 pozitif bulunmuştur. Doğum sonrası ulaşılabilen 11 kişiden üçünün çocuğunda HBsAg pozitif tespit edilmiştir (66).

Genel olarak HBsAg gebelerde %1.0-16.6 oranında pozitifdir (47).

Tablo 2: Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalarda HBsAg seroprevalansı (67)

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

Doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan çalışmalarda; HBsAg %3.8 oranında pozitifdir (35).

Yavuz ve ark. (68) anti-HBc pozitifliğini doğurganlık çağındaki sağlık çalışanlarında doğurganlık çağındaki büro çalışanlarına göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada anti-HBc pozitif olanlarda spontan abortus negatiflere göre anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; yaşam şartlarında ve HBV enfeksiyonlarının tanısında iyileşme olmasına, toplu aşılama programlarına rağmen HBV enfeksiyonları gerek Dünya'da gerekse ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Bu durumun bir süre daha böyle devam edeceği görülmektedir.

2.4. HBV bulaşma yolları:

HBV'nun dört ana bulaş yolu vardır:

Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan): Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (27).

Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır (27).

Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal): Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. Hepatit B virusu early antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir. Anne sütünde Hepatit B virusu yüzey antijeni (HBsAg) gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (27,69).

Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal): Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 1995'te bildirilen vakaların yaklaşık yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir. Ancak gerçekte bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükrük ve semedeki virus yükü serumdakinden azdır ancak tükrük ve semende sürekli infeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir.

Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadılarsa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (1,27,69).

İsrail'de yapılan bir çalışmada HBV'na bağlı kronik hepatiti olan 51 çocuğun %49'unun ailesinde HBV enfeksiyonu anamnezi bulunmuştur (70).

2.5. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur.

2.5.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir.

Akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon dönemi: 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virusun genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastada sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi veya hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas

anamnezde araştırıldığında pozitif veri elde edilirse, akut viral hepatit araştırılmalıdır (71).

HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların %50'sinde sarılık görülür. Bulantı- kusma, grip benzeri şikâyetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır.

Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV infeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makulopapüler raş, artralji ile özellen bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur.

Akut hepatit B seyirinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir (71).

Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır.

İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini %2.5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer. Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir. Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (72,73).

Akut HBV infeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV infeksiyonunun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla

birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immun saldırısı sonucudur. İmmunolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Direk sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klerenste sağlam immun sistemin rolü çok önemlidir (74,75).

Primer infeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkubasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken infeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut infeksiyonda mililitredeki miktarı 10^9 - 10^{10} viriyon civarında oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immun cevap ortaya çıkana kadar alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatic destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve antiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir (76,77).

Bu DNA'nın bütün viriyonları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (78).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte,

uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virusu ile koinfeksiyon veya kronikleşme hatırdaki tutulmalıdır.

Akut hepatit B infeksiyonunun seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip viruslarla fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (79, 80).

Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (81).

Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İfter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (82).

2.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut infeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir.

HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda infekte anneden yenidoğana perinatal infeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal infeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. İmmun tolerans dönemi olarak ta adlandırılan bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı

yeterli immun cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanamamaktadır.

Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV infeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs- konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemisite gösteren alanlarda enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV infeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyrederek (71).

Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaştığında konağın immun cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virusun prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo “inaktif HBsAg taşıyıcılığı” olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (71,83).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir.

Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir. Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (71).

Görülebilir diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi

ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımında HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (71,82).

Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (71,83).

2.6. HBV Taşıyıcıları

Hepatit B'ye erişkin yaşta yakalananların yaklaşık %10'u, yenidoğan döneminde yakalananların ise %98'i 6 ay içerisinde HBsAg'nini serumdan uzaklaştıramazlar.

Bu hastalar taşıyıcı olurlar ve bu durum sebat etme eğilimi gösterir.

HBsAg'nin tekrar negatif hale dönmesi nadirdir ama yaşlılıkta görülebilir. Erkeklerin taşıyıcı olma olasılıkları kadınlardan altı kat daha yüksektir. "Sağlıklı" taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde nonspesifik minimal değişikliklerden kronik hepatit ve siroza kadar giden değişiklikler gözlenebilir. Değişikliklerin boyutu serum biyokimyasal testlerine yansımaz ve sadece karaciğer biyopsisinde ortaya çıkabilir. Tesadüfen saptanan bir taşıyıcıda gözlenecek karaciğer hasarı büyük olasılıkla daha minimalken, gastroenteroloji bölümüne herhangi bir yakınma ile gelen bir taşıyıcıda daha ciddi karaciğer hastalığı bulunması olasılığı vardır. Kan bağışısı sırasında HBsAg pozitif oldukları belirlenen bir grup hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, vakaların %95'inin karaciğer biyopsileri normale yakındı, sadece %1,6'sı kronik hepatit ve siroza ilerlemişti (84).

2.7. HBV Enfeksiyonunda tanı

Önceleri belirli ölçüde yapılan serolojik testler ile tanı konulmakta iken, 1980'lerden sonra yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde hem serolojik yöntemlerin duyarlılıkları artmış hem de moleküler tanı tekniklerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bugün serolojik ve moleküler tanı yöntemleri; akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde kullanılmaktadır (85).

Moleküler yöntemlerden ayrıca serolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya gidilmesinde, değişik hepatit B serolojilerinin varlığında antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonlar sonucu ortaya çıkan mutant suşların araştırılmasında ve hepatosellüler karsinoma oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında yararlanılmaktadır (86).

2.7.1. Serolojik Tanı Yöntemleri:

HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virusa ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir.

HBV Antijen Ve Antikorları

HBsAg

HBsAg HBV' nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir (51). HBsAg antijenik determinantlara (a, d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw, adr, ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1, w2, w3, w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerika'da ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1–2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1–7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1–6 hafta en geç 20 hafta devam eder (88,89).

AntiHBs

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin % 5-15'inde AntiHBs oluşmamaktadır. Kandaki AntiHBs titresi infeksiyondan sonraki 6–12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder. AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B' li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler. Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına AntiHBs pozitifliği saptanır (88,89).

HBcAg

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt viryonun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir. İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (88,89).

AntiHBc

HBcAg' ye karşı oluşmuş antikordur. İki sınıftan antikor cevabı verir. HbsAg' nin serumda saptanmasından 1–2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6–24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır (90).

Kronik infeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV infeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (88,89).

HBeAg

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir. HBeAg varlığı ile Dane partikülü

yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır. HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (88,89).

AntiHBe

HBeAg' ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay yıl devam edebilir. HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren viryonlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. İnkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar. PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metodudur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (88,89).

HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikörlerin varlığı araştırılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta RIA yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayırımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır (86, 91).

Bu serolojik göstergelere ait bilgiler çoğu zaman HBV enfeksiyonlarının gidişinde beklenen bir seyir izlemekle birlikte, bazen beklenenin dışında tablolarla karşılaşılabilmektedir. Böyle durumlarda serolojik çalışmaların yanısıra yapılacak moleküler çalışmalar bu sürpriz tabloları çözmemizde bize yardımcı olmaktadır.

Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5, Tablo 6, Şekil 5 ve Şekil 6 konuyu daha iyi kavrayabilmek için sunulmuşlardır.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir

düzeve ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Aslında akut dönemde anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskeleyiği düşünölmektedir (86,92).

HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme **pencere dönemi** ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs antikorunu negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanmamaktadır. Anti-HBs akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir (pasif olarak alınan antikorlar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar). Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (86,92,93).

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. Bu antijenle ilgili diğer bir önemli nokta da şudur; hasta serumunda HBsAg'nin saptanması bize HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte ancak enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Bunun yanısıra HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir (86).

Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından (genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur) kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda

çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikörlerinin ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosunun görülebilmesidir. Bir diğer sürpriz tablo da, hastada HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir (92, 93).

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (93).

Tablo 3: Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri (85)

Gösterge	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik hastalık olup olmadığını saptamak için ilave testlere ihtiyaç vardır)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'a karşı bağışıklık (doğal enfeksiyona veya HBV aşılmasına bağlı olarak)
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılardan sonra görülmez
Anti-HBc IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerdeki enfeksiyon (6 ay içinde); HBsAg olmaksızın anti-HBc IgM varlığı, HBsAg'nin saptanabilir seviyelerin altına düştüğü bazı akut HBV enfeksiyonlarında pencere dönemini gösterir; bazı kronik HBV enfeksiyonlarında sürebilir

Tablo 4: İnfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler (85)

Gösterge	İnkübasyon peryodu	Akut enfeksiyon	Eski enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	- ^a
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	± ^b	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	± ^c	-
HBV DNA ^d	± ^d	+	± ^d	+ ^d	-

a)1-2 hafta içinde yapılan HBV aşılması yalancı pozitif teste yol açabilir. Aşı antijeni düşük seviyelerde tespit edilebilir

b)Kronik olarak enfekte bireylerde pozitif olabilir

c)Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar genellikle saptanabilir düzeyde HBeAg veya anti-Hbe'ye sahiptirler. Nadiren hem HBeAg hem de anti-Hbe beraberce saptanabilir

d)Metodlar sevsitivite ve standardizasyon bakımından farklı olmaktadır

Tablo 5: HBV Enfeksiyonunun farklı safhalarındaki ve konvelesanstaki HBV göstergeleri (85)

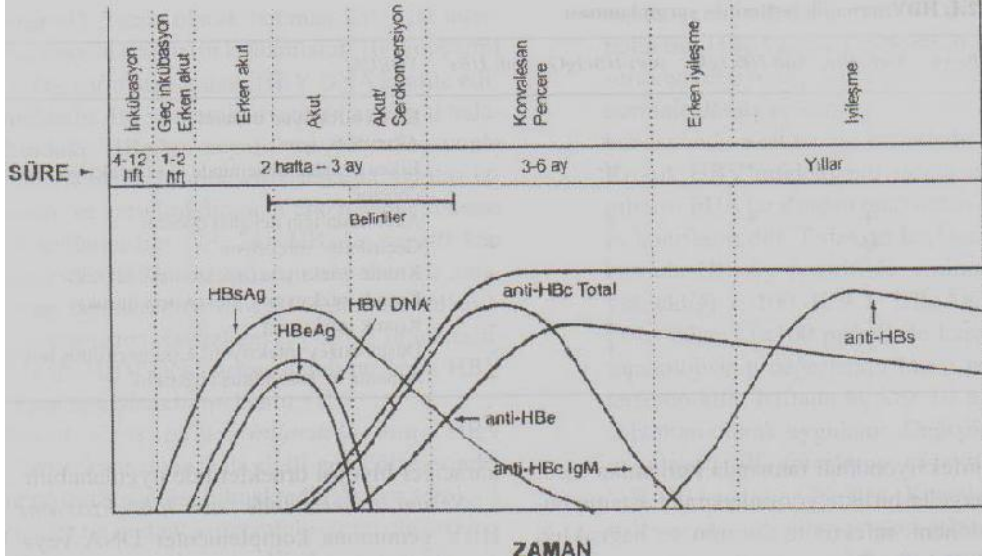
Enfeksiyonun safhası	HBV DNA	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc Total IgM		Anti-HBe	Anti-HBs
Erken inkübasyon	+	-	-	-	-	-	-
Geç inkübasyon	+	+	+ veya -	-	-	-	-
Akut enfeksiyon	+	+	+	+	+	-	-
HBsAg negatif akut enfeksiyon	?	-	-	+	+	-	-
Kronik enfeksiyon	+	+	+	+++	+ veya -	-	-
Sağlıklı HBsAg taşıyıcısı	-	+	-	+++	+ veya -	+	-
Yenilerde geçirilmiş enfeksiyon	+ veya -	-	-	++	+	+	+ veya ++
Eski enfeksiyon	-	-	-	+	-	-	+ veya -
Aşı cevabı	-	-	-	-	-	-	+

Tablo 6: Hepatit B Enfeksiyonunun serolojik test sonuçlarının yorumlanması (85)

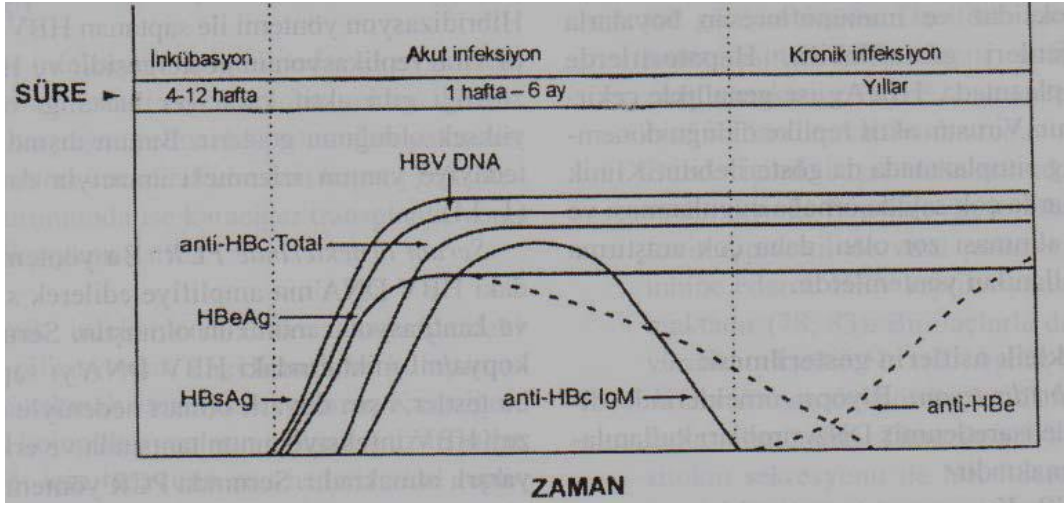
Test	Sonuç	Yorum
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negatif Negatif Negatif	Duyarlı
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negatif Negatif Pozitif	Aşılamaya bağlı bağışık
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negatif Pozitif Pozitif	Doğal enfeksiyona bağlı bağışık
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Pozitif Pozitif Pozitif Negatif	Akut enfeksiyon
HBsAg Anti-HBc AntiHBc IgM Anti-HBs	Pozitif Pozitif Negatif Negatif	Kronik enfeksiyon
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negatif Pozitif Negatif	Dört tane yorumu mümkün ^a

a)Yorumlar:

- 1-Akut HBV enfeksiyonunun düzelmesini gösterebilir
- 2-İmmünite tam gelişmemiştir ve test çok düşük miktarda olan serum anti-HBs seviyesini saptayabilecek kadar duyarlı değildir
- 3-Yalancı pozitif anti-HBc'yi gösteriyor olabilir
- 4-Kronik olarak enfekte olabilir ve serumdaki HBsAg düzeyi saptanabilir seviyenin altındadır.



Şekil 5: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (94)



Şekil 6: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (94)

HBeAg erken dönemde süratle spesifik antikorunu ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bu antijeni saptayan bir EIA yöntemi geliştirildiğinden ve burada HBeAg miktarının HBV DNA seviyesi ile uyumlu olduğundan bahsedilmektedir (95).

Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk başta anti-HBc'nin hakim immünoglobülin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, bundan sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay (bazen 12 ay) sonra ortadan kaybolur (HBsAg'den oldukça uzun bir süre kalmaktadır). Bu bilgiler ışığında akut HBV enfeksiyonunun tanısı ile ilgili olarak şunu belirtebiliriz: HBsAg pozitif olan bir olguda anti-HBc IgM antikorunu negatif bulunuyorsa o hastada akut enfeksiyon olasılığı söz konusu değildir. Anti-HBc IgM sınıfı antikorlarının görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadırlar (92).

Anti-HBc IgM ile ilgili önemli özelliklerden bir tanesi, akut HBV enfeksiyonunun pencere dönemi esnasında (HBsAg ve anti-HBs antikorunun saptanamadığı dönem) enfeksiyonun tek göstergesi olduğudur (pencere döneminin uzadığı olgularda anti-HBc IgM ortadan kaybolur ve sadece anti-HBc IgG antikorları

pozitif olarak saptanabilir) ve bu dönemde serum enfeksiyöz olarak kabul edilmektedir. Diğer önemli özellik, anti-HBc IgM'nin sadece akut dönemde değil kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak akut dönemdeki IgM titresi oldukça yüksek düzeyde iken, kronik enfeksiyon sırasında düşük seviyelerde olmaktadır.

Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşılık tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir (86, 92- 94).

a) Hepatit B enfeksiyonundan iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiş kişiler. Böyle bir kişiye tek doz HBV aşısı yapılırsa 2 hafta sonra anamnestic bir reaksiyon sonucu anti-HBs yanıtı alınır.

b) HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu kronik enfeksiyonlu kişiler.

c) Uzamış pencere dönemi. Pencere dönemi uzarsa anti-HBc IgM antikorları, anti-HBc IgG antikorları ile yer değiştirir.

d) Yalancı pozitiflik.

e) Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı.

Bunlar 3-6 ay içinde tedricen ortadan kaybolurlar (86, 92- 94).

Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalar, HBV replikasyonlarının seviyesini ve enfektivitelerinin potansiyelini saptamak için HBeAg ve anti-HBe bakımından incelenebilirler. HBeAg pozitif olan serumlar, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonlarda HBV içermektedirler. Bu nedenle, HBeAg pozitif hastaların cinsel ilişki yoluyla, perkutan yol ile veya perinatal olarak HBV'ünü bulaştırma ihtimalleri çok daha fazladır. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedavinin etkinliğinin saptanmasında HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikorlarının oluşması arzu edilen bir değişimdir (86, 92).

Hastanın serolojik test sonuçlarına göre yorum yapmak bazen çok kolay olabilmekte, ancak zaman zaman beklenmeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle serolojik göstergelere göre durumu değerlendirirken yorumlamayı çok dikkatli yapmak gerekmektedir. Uyumsuz test sonuçlarını değerlendirirken;

kullanılan test yöntemi, yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü vs. gözden geçirilmeli, yalancı pozitif veya negatif sonuç olabileceği düşünülmeli, duruma göre testler tekrarlanmalı ve gerek duyulduğunda moleküler tanı yöntemlerinden de yararlanarak yorum doğru bir şekilde yapılmaya çalışılmalıdır.

2.7.2 Moleküler Tanı Yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV DNA'sı saptanmıştır. Ancak bu yöntemler ile 10^5 virus partikülü/ml belirlenebilmekte, örnekte daha az sayıda DNA varlığında yöntem yetersiz kalmaktadır. Bu sıkıntıları aşmak için, PCR gibi ortamdaki nükleik asit miktarını saptanabilir düzeye kadar çoğaltacak yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle önceleri örnekte viral genomun varlığı kalitatif yönden araştırılmakta iken, geliştirilen tekniklerle bunun yanı sıra kantitatif olarak genomun örnekteki miktarı da saptanmaya başlanmıştır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır (HBV DNA kantitasyonu HBV'ünün replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir). Serumda HBV DNA'yı saptamak için ticari kitlerin yanısıra in house PCR yöntemleri de kullanılmaktadır. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de vardır. Bu tür teknikler amplifikasyon temelli yöntemlerin duyarlılığına ulaşamamasalar da HBV enfeksiyonunun durumunun izlenmesinde yararlıdırlar. HBV DNA'nın kantitasyonu için sinyal veya hedef amplifikasyon teknikleri gibi çeşitli teknikler de kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon tekniklerinin dezavantajı HBV DNA'sı çok düşük miktarlarda olduğunda (<5000 kopya/ml) saptayamamalarıdır. PCR temelli testler gibi, hedef amplifikasyon teknikleri de oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptirler (10 kopya/ml miktarındaki HBV DNA'sını saptamaktadırlar). Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün

olmaktadır. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. Aynı örneğin farklı testlerle çalışıldığı durumlarda HBV DNA kantitasyonu farklılık gösterebilmektedir, ancak standardizasyondaki sorunları belirlemek ve çözmek amacıyla uluslararası toplantılar yapılmaktadır (85,92,96).

Günümüzde HBV ile ilgili çalışmalarda moleküler yöntemler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Moleküler yöntemlerin kullanım alanlarının; serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlar, mutant suşların öneminin ve antiviral ilaç direncinin belirlenmesi, antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesi, genotip tayini ve hepatosellüler karsinoma oluşum mekanizmalarının aydınlatılması olduğunu görmekteyiz.

Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'sının araştırıldığı başlıca durumlar:

a) HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun tanısı: HBsAg yönünden negatif bazı örnekler moleküler yöntemlerle incelendiğinde, bunlarda HBV DNA'nın varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı durumlarda negatif HBsAg testine sahip kişilerin HBV DNA'sı taşıyabileceklerinin ve bulaştırabileceklerinin gösterilmesi, HBV DNA incelenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu durumda özellikle HBsAg negatif kan donörlerinden HBV bulaşını engellemek amacıyla kan bankalarında havuzlanmış plazma örneklerinden PCR ile HBV DNA'sının araştırılması önemli olabilir (92, 97).

b) HBeAg negatif/anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı: Normalde HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu viral replikasyonun sonlandığını düşündürmektedir. Ancak HBV'nin pre-kor bölgesindeki bazı mutasyonlar sonucu, bu tip mutant suşlarla meydana gelen enfeksiyon sırasında HBeAg üretimi kesintiye uğramakta, anti-HBe varlığına rağmen viremi devam etmekte ve HBV DNA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu durum anti-HBe antikorlarının varlığının tüm olgularda replikasyonun sonlanması anlamına gelmediğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada ALT düzeyi yüksek ve anti-HBe'si pozitif olan olguların yaklaşık yarısına yakın bir kısmında HBV DNA'sı pozitif bulunmuştur (94,98).

c) Anti-HBs pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı: Genel bilgi olarak antijenleri negatifleşmiş, anti-HBs ve anti-HBc antikorları oluşmuş kişilerde enfeksiyonun sona erdiği düşünülmektedir. Ancak nadiren bu tip kişilerde HBV DNA'sı pozitif olarak bulunmuştur. Bunun nedeni ve klinik önemi tam olarak bilinmemektedir (96, 99).

Tedavi Etkinliğinin İzlenmesi

Kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde çeşitli antiviral ilaçlar tek başlarına veya kombine halde kullanılmaktadırlar. Bu antiviral ilaçların kullanılmasının amacı virusun replikasyonunu baskılamak ve mümkünse virusu ortadan kaldırmaya çalışmaktır. Bu amaçla HBV DNA miktarının kantitatif olarak ölçülmesi; kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığını anlamamıza, tedavi süresini ve dozunu belirlememize ve gerektiği durumlarda tedavi protokolünü değiştirmemize yardımcı olmaktadır (85).

Antiviral İlaç Direncinin Saptanması

HBV ilaç dirençlilik testleri; tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler (örneğin, RT genindeki M204I mutasyonu lamivudin direnci ile ilgilidir) veya viral genomun ilgili vektörlerle hücre içerisine konulması ve ilaç varlığında HBV'unun replikasyonunu direkt olarak ölçen fenotipik testlerdir. Genotipik testler; hem HBV POL/RT geninde bulunan ve HBV ilaç direnci ile ilişkili olan tüm mutasyonların PCR ile amplifiye edildikten sonra direkt olarak sekansının yapılmasını hem de line prob testinde olduğu gibi sadece spesifik mutasyonları saptayan revers hibridizasyon temelli testleri içermektedir (93).

HBV ilaç direnci klinik bir perspektifte değerlendirilmesine rağmen, herhangi bir olguda HBV DNA rölapsının görüldüğü durumlarda HBV ilaç direncinin ölçülmesi düşünülmelidir. Duyarlı testler kullanılarak yapılan HBV direnç tayininin, HBV DNA miktarının ve ALT düzeylerinin yükselmesinden daha önce belirlenebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (100-102).

2.8. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır (103):

1. İmmun modulatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (nukleosid ve nukleotid analogları)

İNTERFERONLAR

1- Standart İnterferonlar

IFN'lar, geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Türe özgü olup 3 tipi mevcuttur.

1) Alfa interferon: Çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından bazı antijenler ve virusların uyarısıyla üretilir. Klinik kullanımı en yaygın IFN'dur.

2) Beta interferon: Viruslar ve poliribonükleotidlerin uyarısıyla fibroblastlardan salgılanır.

3) Gama interferon: Antijen veya fitohemaglutinin gibi mitojenlerin uyarısıyla T-lenfositlerince salgılanır. Alfa ve beta IFN'a göre immunomodülatuar etkisi daha fazla, antiviral etkisi ise daha azdır. Daha toksiktir.

IFN'ların başlıca antiviral, immunomodülatör ve antiproliferatif etkileri mevcuttur.

Antiviral etki ile virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder. IFN'lar hücre içinde antiviral prosedürü, bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını artırarak indükler. Bunlardan oligoadenil sentetaz, endonükleaz aktivasyonuna neden olarak viral RNA'nın tahribatına, proteinkinaz ise fosforilasyon yoluyla protein sentezinin azalmasına neden olur. Özetle IFN, viral enfeksiyonu sınırlar, yayılmasını önler (104,105).

İmmünomodülatör etki hücrel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, NK hücre aktivitesini artırma gibi immunomodülatuar etkileri mevcuttur. IFN, hepatosit yüzeyinde MHC klas 1 moleküllerini artırarak infekte hepatositin yüzeyindeki virus antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve infekte hepatositin yok edilmesini sağlar (104,105).

Antiproliferatif etki Ayrıca, IFN'lar normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparlar. Onkogen virusların transforme edici etkisini inhibe ederler. Bu etki ile HBV'e bağlı HCC gelişmesini önleyebilirler (105).

KHB'de IFN tedavisi: IFN için en uygun zaman replikasyon döneminin immunaktivasyon dönemidir. Yani amaç faz II'den faz III'e geçişi önlemek, replikatif virusu hepatositlerden temizlemek ve progressiv karaciğer harabiyetini durdurmaktır (106, 66).

2- Peg- interferonlar

Etki mekanizması: Peg-IFN'ların etki mekanizması standart IFN'ler ile aynıdır. Standart IFN- α 2b'nin yarılanma ömrünün 7-9 saat olmasına karşın, Peg-IFN- α 2b'nin yarılanma ömrü 40 saattir. Benzer şekilde standart IFN- α 2a'nın yarılanma ömrü 6-9 saat iken, Peg-IFN- α 2a'nın serum yarılanma ömrü 72-96 saattir (108).

Lamivudin

Etki mekanizması: Bir nükleozid analogu olan lamivudin hepatit B virusuna karşı potent etkilidir. Lamivudin selektif ve spesifik viral DNA replikasyonu inhibitörüdür. HBV DNA polimerazı inhibe etmekte ve yeni sentezlenmiş HBV DNA zincirini sonlandırmaktadır. Lamivudin gelişmekte olan DNA zincirine bir kez dahil olduktan sonra, zincire başka nükleozidler eklenememekte ve zincirin gelişimi durmaktadır (109).

Lamivudin, HBV replikasyonunu çok etkin biçimde bloke etmektedir. Ancak hücre içinde replike olmayan ve viral mRNA sentezini yürüten covalently closed circular (ccc) DNA'ya etkisi olmamaktadır. Bu nedenle lamivudin kullanıldığı sürece

replikasyon baskılanmakta ve serumda HBV-DNA negatif olmaktadır. Ancak kısa süreli kullanımlarda ilaç kesildiğinde replikasyon kaldığı yerden devam etmektedir.

Adefovir Dipivoksil

Etki mekanizması: Adenozin monofosfatın nükleotid analogu olan adefovir dipivoksil, adefovirin oral yolla kullanılan bir prodrug formudur. Hem revers transkriptazı hemde DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilir ve terminal zinciri meydana getiren DNA içerisine girer. Klinik çalışmalarda adefovirin sadece “wild tip” virusları etkilemekle kalmayıp aynı zamanda lamivudine dirençli HBV mutantlarına da etki ettiği gösterilmiştir. Oral emilimi iyi olup, günde tek doz kullanıma olanak veren bir antiviraldir (110).

Diğer Nükleozid Analogları

a- Entekavir: Hepatit B virusunun potent ve selektif inhibitörü olup karbosiklik deoksiguanozin analogudur. Hüresel kinazlar ile fosforile olur. Lamivudine dirençli HBV suşlarına in vitro etkilidir (111).

b- Emtrisitabin (FTC): FTC HBV ve human immunodeficiency virus (HIV)’a karşı potent antiviral etkisi olan sitozin nükleozid analogudur (112).

c- Deoksitimidin: Doğal olmayan beta-L-enantiomer nükleozid serisine aittir. HBV replikasyonuna karşı potent, spesifik ve selektif etkilidir (113).

d- Klevudin: Klevudin bir pirimidin nükleozid analogudur. HBV replikasyonunun potent bir inhibitörüdür. İn vitro çalışmalar aynı zamanda lamivudin dirençli HBV mutantlarına karşı etkili olduğunu göstermektedir.

e- Telbuvudin: HBV’ye spesifik inhibitör etkili bir nükleoziddir. Lamivudin gibi hemen hemen hiç yan etkisi yoktur (114).

f- Famsiklovir: “Reverse transcriptase” enzim inhibisyonuna ek olarak viral DNA’ya girerek stabil olmayan DNA molekülünün oluşmasında önlemektedir. Lamivudin’de olmayan bu ikinci etkisi sayesinde ccc DNA sentezini de azalttığı bildirilmiştir.

2.9. Hepatit B Virüs Enfeksiyonundan Korunma

İnfekte kan ve diğer vücut sıvıları ile perkütan veya mukozal temasla yayılan HBV enfeksiyonunun başlıca bulaş yolları: perinatal, horizontal, seksüel, parenteral bulaştır. Kan ve kan ürünleri ile bulaş günümüzde etkili donör tarama testlerinin yapılmasıyla azalmıştır. Kontamine gıda ve su, böcekler ve diğer vektörlerle bulaş bildirilmemiştir (115,116).

Toplumda HBV taşıyıcı prevalansına göre yüksek ($\geq 8\%$), orta ($2-7\%$) ve düşük ($< 2\%$) endemisiteye sahip farklı ülkeler vardır. Doğu ve Güney Avrupa, Ortadoğu, Japonya ve Güney Amerika gibi Türkiye’de orta endemisite profiline sahiptir (115) HBV enfeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir (115).

- 1. Davranış değişiklikleri,**
- 2. Pasif immunoprofilaksi,**
- 3. Aktif immunoprofilaksi.**

1. Davranış Değişiklikleri

Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta yapılan değişiklikler transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personelinin bulaşa yol açacak riskli temaslardan kaçınmaları için gerekli eğitimi almalıdır. Gelişmekte olan ülkelere ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir (117).

2. Pasif İmmunoprofilaksi

Gelişmekte olan ülkelere yenidoğan ve çocuklar erken yaşlarında enfeksiyonu kapma riskine daha çok sahiptir. Bu toplumlarda hem aktif hem de pasif bağışıklama daha etkindir. Pasif immunoprofilakside kullanılan hepatit B immunglobulini (HBIG), 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır.

Pasif immunoprofilaksinın kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile infekte anneden doğan yenidoğanlar,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası

Temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte endikedir. Aşıya yanıt vermeyen kişilerin temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmasında ise HBIG tek başına verilir. HBsAg'ne karşı yüksek düzeyde antikora sahip, seçilmiş vericilerin plazmalarından hazırlanmış steril bir solüsyondur. Plazmalar HBsAg, antiHIV, AntiHCV açısından taranmaktadır. Bu taramalara ek olarak, HBIG hazırlanmasında kullanılan teknik HBV, HCV ve HIV virüslerini inaktive ederek, son ürünü meydana getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde HBIG'i >100000 antiHBs titresine sahip olup, timerosal içermemektedir ve bugüne kadar immunglobulin kullanımına bağlı HBV, HCV ve HIV bulaşı bildirilmemiştir (115,117).

Standart doz HBsAg(+) anneden doğan infantlarda 0.5ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06ml/kg'dır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşıları HBIG uygulandıktan en erken 3 ay sonra yapılabilir. Çünkü HBIG bu aşılarla olan yanıtı önler (116).

Karaciğer nakline giden HBV infeksiyonlu hastalarda HBIG, profilakside önemli bir konuma sahiptir. Yüksek dozda verilen HBIG monoterapisi bu nakil hastalarının %65-80'inde rekürrensi önlemektedir. Yüksek doz ve uzun süreli HBIG profilaksisinin maliyetinin fazla olması ve nükleozid analogu ile HBIG kombinasyon tedavisinin daha etkili olması nedeniyle, günümüzde karaciğer nakli sonrası protokolde HBIG ve nükleozid analogu kombinasyonu uygulanmaktadır (115).

3. Aktif İmmunoprofilaksi

Krugman ve arkadaşları 1970'li yılların başında hepatit B açısından infeksiyöz serumları 1/10 dilüe edip, 98°C'de 1 dakika süre ile kaynatıp, duyarlı kişilere uyguladıklarında antiHBs oluşumunu indüklediğini gördüler. Bu şekilde bağışıklanan kişilerin, canlı HBV ile karşılaştıklarında %70 oranında korunabildiği saptandı.

Aşıda kullanılan antijen HBsAg'idir. İlk jenerasyon hepatit B aşısı inaktif plazma kökenli aşı olup, 1982 yılında kullanıma girmiştir. DNA rekombinant teknolojisiyle üretilen daha etkin ve güvenilir olan ikinci jenerasyon aşıların 1986 yılında kullanıma girmesi ile birinci jenerasyon aşılar kullanımdan kalkmıştır (1,8). Hepatit B aşısı, rekombinant DNA tekniği ile mayalara (*Saccharomyces cerevisiae*:

Engerix-B[®], Recombivax HB[®] veya Hansenulla polymorpha: Butang[®]) veya memeli hücrelerine (hamster over hücreleri) HBsAg'ini kodlayan S geni klonlanarak üretilen HBsAg polipeptidlerini içermektedir. Aşılarında 10-40 µg HBsAg protein/ml, 0.5 mg/ml alüminyum hidroksit ve koruyucu olarak timerosal (1:20000) bulunur (118,119)

Mart 2000'den itibaren ABD'ndeki hepatit B aşılarında timerosal ya hiç bulunmamakta ya da eser miktarda (<1 µg civa/ml) bulunmaktadır. Diğer aşılarla kombine formları da lisans alarak üretilmektedir (116).

Aşı güvenli olup, bildirilen en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%3-29) ve >37.7°C ateş (%1-6)'tir. Anafilaksi nadirdir. Hepatit B aşısı ile Guillain-Barre sendromu ve multipl skleroz arasında nedensel bir ilişki varlığının kanıtı henüz bulunamamıştır. Aşı sonrası kronik yorgunluk sendromu, nörolojik bozukluklar (lökoensefalit, optik nörit, transvers miyelit), romatoid artrit, tip I diyabet, otoimmün hastalıkların görüldüğü nadir vakalar bildirilmiş olmasına karşın aşı ile ilişkileri kanıtlanamamıştır. Özgeçmişinde maya ve herhangi bir aşı içeriğine hipersensitivitesi olan kişilerde hepatit B aşısı kontrendikedir. Bir doz hepatit B aşısı sonrası anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görünen kişilerde ek dozların yapılmaması gerekir. Gebelik aşı için kontrendikasyon olmayıp, fetus için bir risk içermemektedir (116).

Tavsiye edilen üç doz (0., 1., ve 6. ay) intramüsküler hepatit B aşısı şeması ile infant, çocuk ve genç erişkinlerin %90-95'inde, HBV enfeksiyonu ve sekellerinden koruyacak uygun antikor cevabı alınır (antiHBs \geq 10 mIU/ml). Hepatit B aşısı sonrası ilk yıl daha hızlı olmak üzere, yıllar geçtikçe antiHBs konsantrasyonu azalır. Standart aşı şeması ile koruyucu antikor cevabı sağlanan (antiHBs \geq 10 mIU/ml) çocukların %15-50'sinde 5-15 yıl sonra antikor seviyesi ölçülemeyecek düzeye inmiş ya da kaybolmuştur (116,120).

Aşı ile koruyucu antikor cevabı sağlanan immünkompetan kişilerde, antiHBs titresini 10mIU/ml değerinin altına inenler hem akut hepatite hem de kronik enfeksiyona yönelik tam korunma sağlanmış olur. Bunun mekanizmasının antijene özgül B ve T lenfosit klonlarının seçili diferansiyasyonu ile immün hafızanın korunmasıdır. Çocukluğunda hepatit B aşısı şemasını tamamlayarak, 13-23 yıl sonra antikor seviyeleri <10mIU/ml altına düşen erişkinlerin %67-76'sında, ek bir doz

aşıdan 2-4 hafta sonra antiHBs seviyelerinde anamnestic artış sağlandığı bulunmuştur (116,121).

Günümüze kadar toplanan veriler ışığında diyebiliyoruz ki; HBV'den korunma düşüş gösteren antiHBs antikor seviyesinden ziyade immün hafızaya bağımlıdır. Hepatit B bağışıklığı konusunda Avrupa Konsensus Grubu aşısı şeması tamamlandıktan sonra, immünkompetan kişilerde rapel doz uygulanmasının gereksiz olduğunu bildirmiştir (122).

HBV enfeksiyonundan korunma iki aşamalıdır:

Temas Öncesi Profilaksi: HBV enfeksiyonu açısından risk taşıyan ve HBV ile infekte olmamış kişilere aktif immunoprofilaksi önerilir. Bu kişiler; sağlık personeli, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar, fazla sayıda cinsel partneri olan homoseksüeller ve heteroseksüeller, kronik taşıyıcıların aile bireyleri ve cinsel partnerleri, kronik karaciğer hastalığı olanlar, hemodiyaliz ve sürekli kan ürünü transfüzyonu yapılması gereken hastalar ile mental retardasyonu olanlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) HBV taşıyıcı prevalansına göre yüksek endemisiteye sahip ülkelere 1995 yılında, diğer tüm ülkelere ise 1997 yılında hepatit B aşısını ulusal aşısı programlarına almalarını tavsiye etmiştir.

Mayıs 2002'de rutin çocukluk aşısı programında hepatit B aşısını uygulayan ülke sayısı 154 idi (115,123).

Ülkemizde ulusal hepatit B aşılması sıfır yaş grubunda rutin aşısı programına ilk kez Ağustos 1998 tarihinde alınmıştır (124).

Aşısı öncesi kişilerde antiHBc antikorunun araştırılarak HBV ile infekte bireylerin gereksiz yere aşılması önüne geçilebilir. Ancak bu taramanın maliyet-etkinliği tartışmalıdır. Aktif immunoprofilaksi sonrası bağışıklık yanıtı bakılmalıdır. AntiHBs seviyesi <10mIU/ml ise "aşısıya yanıt yok", <100mIU/ml ise "aşısıya zayıf yanıt var" demektir (118).

Çocuk, genç erişkin ve erişkinlerde hepatit B aşısı şeması Tablo 7'de açıklanmıştır (117).

Tablo 7: Hepatit B aşı şeması (117)

YAŞ	ŞEMA
Çocuk (1-10 yaş)	0, 1 ve 6. aylar 0, 2 ve 4. aylar 0, 1, 2 ve 12. aylar [¶]
Genç Erişkin (11-19 yaş)	0, 1 ve 6. aylar 0, 1 ve 4. aylar 0, 2 ve 4. aylar 0, 12 ve 24. aylar 0 ve 4-6. aylar ^{§**} 0, 1, 2 ve 12. aylar [§]
Erişkin (≥20 yaş)	0, 1 ve 6. aylar ^{**††} 0, 1 ve 4. aylar ^{**} 0, 2 ve 4. aylar ^{**} 0, 1, 2 ve 12. aylar ^{§**}

[¶]: Tüm yaş grupları için Engerix B 4 doz uygulama şeması için lisans almıştır.

^{**}: Erişkin formülasyonu.

[§]: 11-15 yaş arasındaki genç erişkinler için 2 doz Recombivax-HB erişkin formülasyonu (10 µg) lisans almıştır.

^{††}: ≥ 18 yaş kişilere inaktif hepatit A aşısı ile kombine olan formu (Twinrix) 0, 1 ve 6. aylarda verilebilir.

Değişik aşı dozları ve şemalarına ihtiyaç duyan gruplar ise preterm infantlar (doğum ağırlığı<2000gr), hematopoitik kök hücre nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, HIV ile infekte bireyler ve kemoterapi alanlardır. Bu gruplarda hepatit B aşısına karşı azalmış hümmoral yanıt nedeni ile standart antijen dozunun iki katına çıkarılması veya ek aşı dozlarının uygulandığı farklı şemalar söz konusudur (116).

Çocukluklarda rutin aşı şemasına hepatit B aşısının girmesiyle birlikte birçok ülkede kronik HBV enfeksiyonu prevalansı azalmaya veya kaybolmaya başlamış, bu da aşı programının başarısını yansıtmaktadır. Gambiya’da universal hepatit B çocuk aşı programına başlanmasıyla birlikte çocuklarda kronik HBV prevalansı %10’dan %0.6’ya gerilemiştir. Çin, Endonezya, Senegal, Tayland ve Alaska yerlilerinde de benzer şekilde kronik HBV prevalansında azalma tespit edilmiştir (118).

Global hepatit B aşılama programının hedefleri 2007’de tüm ülkelerde aşının uygulanmaya başlanarak, 2010 yılında bu hedefin %90’ına ulaşılması ve 21. yüzyılın ilk yarısında tüm dünyada kontrolün sağlanabilmesidir (118).

a) Temas Sonrası Profilaksi: Riskli bir temas sonrası korunmada aşı ile birlikte HBIG önerilmektedir. Temas sonrası profilaksinin etkinliğinde en ana

belirleyici ise ilk doz aşının uygulanma zamanıdır. Maksimum etkinlik aralığı perinatal ve delici/batıcı yaralanma sonrası 7 gün, cinsel ilişki sonrası ise 14 gündür (116).

CDC'nin 2003 verilerinde HBV'na bağlı ölümlerin ~%21'inde perinatal bulaşla, %48'inde de <5yaş altında etkenin alınması söz konusudur (116).

HBsAg(+) annelerden doğan bebeklere doğar doğmaz veya ilk 12 saat içinde rekombinant aşı ile birlikte farklı enjeksiyon bölgelerine intramüsküler 0.13ml/kg HBIG uygulanması ve aşı şemasının tamamlanması tavsiye edilir. Bu kombinasyon ile perinatal HBV bulaşından >%90 korunma sağlanır. Yine de immunoprofilaksiye karşın infantların %3.7-9.9'u HBV infeksiyonunu perinatal dönemde alırlar. İmmunoprofilaksidedeki bu başarısızlık nedenleri olarak HBV infeksiyonunun in utero geçişi, yüksek inokulumda perinatal bulaş ve/veya yüzey (S) gen kaçış mutantlarının varlığı düşünülmektedir. Doğum öncesi HBIG kullanımı ile in utero HBV bulaşının azaldığını gösteren çalışmalar mevcut olup, gelecekte bu konunun çok sayıda çalışma yapılarak desteklenmesi gerekmektedir (115).

Perkutan yaralanmayı takiben duyarlı kişiye HBV bulaşma riski %2-40 arasında değişir. İğne batması gibi delici/batıcı yaralanmalarda kişi daha önceden HBV'ne bağışık değil ise ilk 24-48 saat içinde aşı ile birlikte 0.06 ml/kg dozunda HBIG yapılması önerilmektedir. Daha önceden aşuya yanıtız olduğu bilinen bir kişinin temas sonrası profilaksisi için bir ay ara ile iki kez HBIG uygulanması önerilmektedir (117).

2.10. Hepatit C Virusu

2.10.1. Viroloji Ve Seroloji

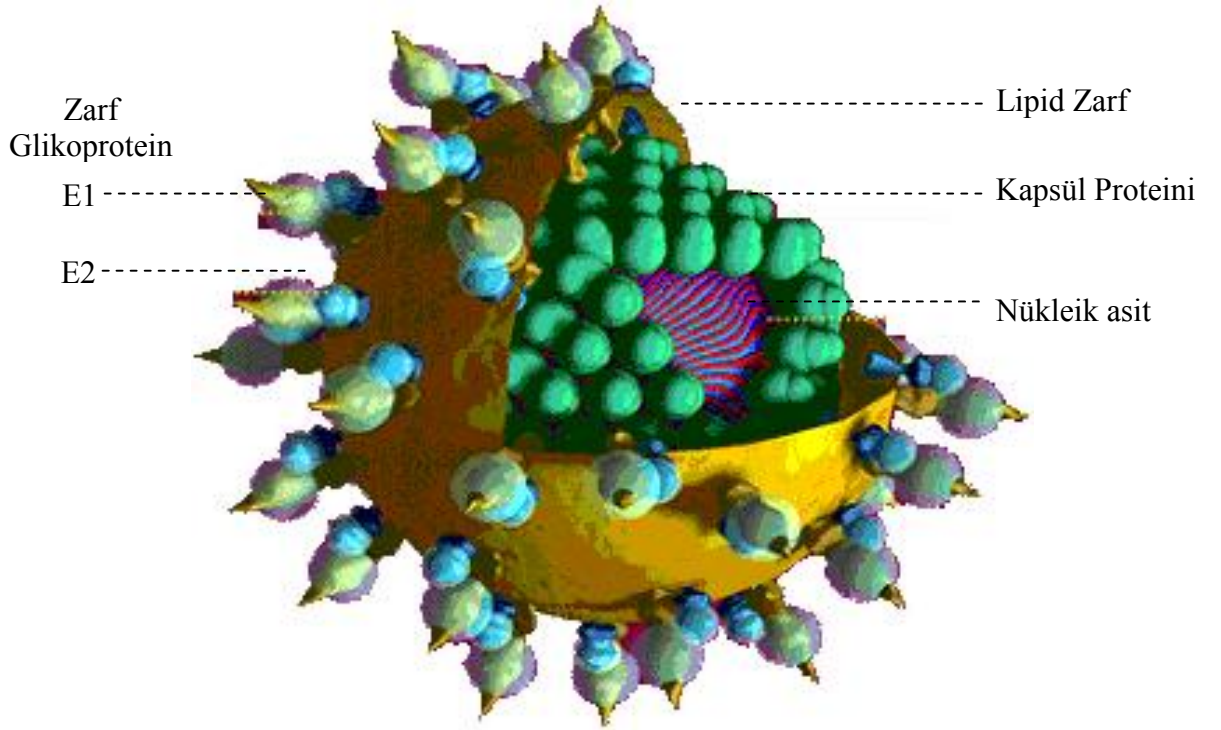
“Hepatit C virüsü parenteral yolla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli etkenidir. Bugüne dek HCV ile ilgili yazılan birçok yazıda, virusun hücre kültüründe üretilmiyor olması nerede ise her başlıkta değinilen çok önemli bir nokta olmuştur. Hücre kültüründe üretilmeyişi, herşeyin genomdan yola çıkılarak elde edilmesi sonucunu doğurmuştu. Bunun sonucunda tanıda kullanılan testlerde ve virusun temel özelliklerinin anlaşılmasında genom özellikleri ile sınırlı kalınmasına yol açmıştır. Virusun biyolojik özellikleri tam olarak tanımlanamayınca viriyonun

direnci, antivirallerin etkisi gibi, tedavisinin ve korunmada çok önemli olarak, aşısı ile ilgili temel çalışmalar da çok sınırlı kalmıştır (126).

2.10.2. Viriyonun ve genomunun yapısı

HCV yaklaşık 50 nm çapında, lipid bir zarf taşıyan küçük bir virustur. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. HCV'nin immün elektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılabilmiş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir. Deterjan ile işlem gören viriyon 33 nm'lik kor partiküllerinden oluşmaktadır (126,127).

HCV virusu modeli



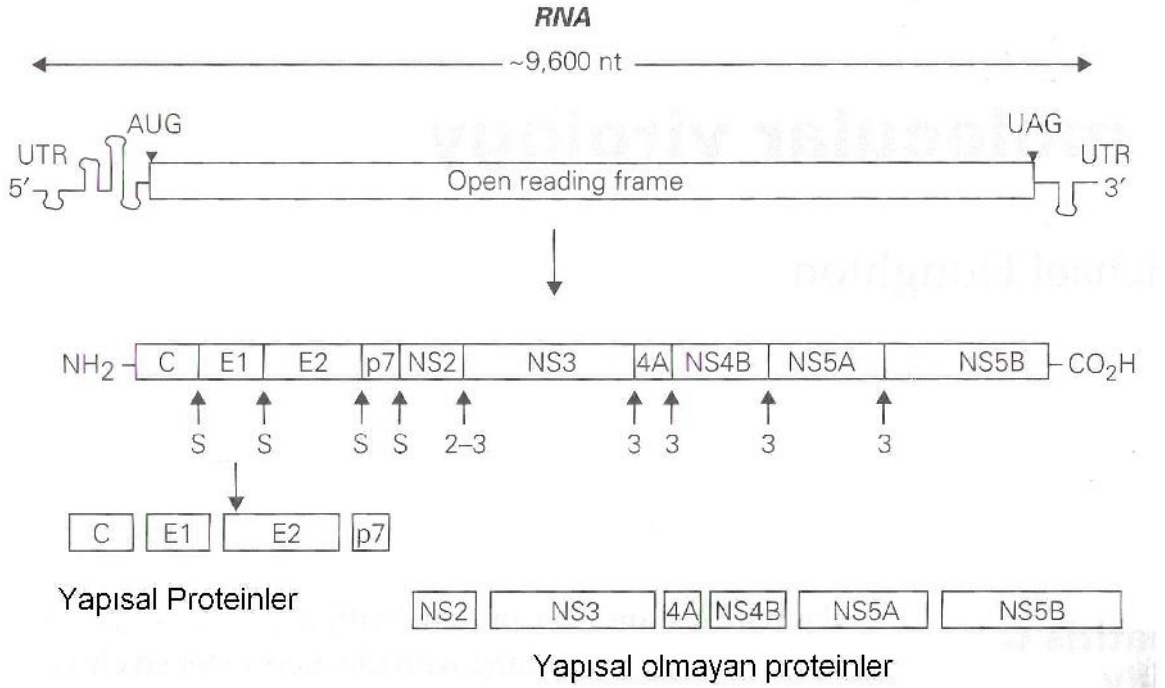
Şekil 7: İnsan hcv virusu modeli (http://www.bbml.ucm.es/public_html)

HCV'nin genomu tek zincirli pozitif sens bir RNA molekülüdür. Yaklaşık 9,6 kilobaz uzunluğundadır ve tek bir open reading frame (ORF) içerir (128).

Bu ORF hemen hemen tüm genomu kapsamaktadır ve yaklaşık 3020 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar. Nükleik asit ve aminoasit düzeyinde, diğer genomlarla karşılaştırıldığında, HCV'nin onlarla benzerlik göstermediği saptanmıştır, bu da HCV'nin yeni bir patojen olduğunu göstermektedir.

Çeşitli genom incelemeleri ve bakteriden memeli hücresine kadar çeşitli in vitro sistemlerde yapılan incelemeler sonucu HCV genomu ile ilgili elde edilen veriler şekil 8'de şematize edilmiştir (129).

5' ve 3' translasyon olmayan (untranslated region, 5'UTR, 3'UTR), her iki uçta bulunan genom bölgeleri ve bunların arasında bulunan ORF'yi ayrı ayrı kısaca ele almak gerekirse aşağıdakiler söylenebilir.



Şekil 8: Hepatit C virusunun genom organizasyonu. Virusun RNA'sı ve kodladığı proteinler (8).

5' UTR

Genomun 5' ucunda bulunan bu bölge 341 nükleotid uzunluğundadır. Tüm dünyada bulunan HCV suşları arasında çok fazla düzeyde benzerlik göstermektedir. Bu özellik, pratikte çok önemli bir kullanım alanının, HCV viremisinin saptanması

ve "kantifikasyonu" çalışmalarının hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur. Başka bir deyişle, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' UTR olmuştur. Çeşitli suşlar arasında yapılan karşılaştırmalar, tek ve çift sarmal RNase'a duyarlılık ve termodinamik tahminler sonucu bu bölgedeki RNA yapısının şekil 2'de de görüldüğü gibi 4 tane "bukle" ("stem-loop" yapı; uygun dizilerin birbirleri ile bağlanması sonucu oluşan bir kök ve bağlanmayan bölgelerin bir halka oluşturduğu yapı) içerdiği düşünülmektedir (129).

Bu bölge, HCV proteinlerinin translasyonu için gereken işlevler yapmaktadır. Bir RNA molekülünün ribozom ile yaptığı bağlanma translasyonda rol almakta, HCV genomundaki bağlanan bölge de 5' UTR'da bulunmakta ve "internal ribosomal entry site" (IRES) olarak adlandırılmaktadır. Başlangıçtaki 29 nükleotid hariç, 5' UTR'nin tamamı bu işlevde yer almakta, "IRES"ı oluşturmaktadır. Buna karşılık ilk 23 nükleotidin, translasyonu baskılayıcı rolü olduğu sanılmaktadır (130).

HCV'nin 5'-UTR bölgesinin pestiviruslarla benzer bir mekanizma kullanarak, ökaryotlarda benzeri bulunmayan bir şekilde ribozomların 40S altünitesine bağımsız olarak bağlandığı ve prokaryotlara benzer şekilde translasyonu başlattığı, bu sayede gelecekteki antivirallere uygun bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir (131).

HCV'nin "kodlayan" bölgesi

Şekil 2'de de görüldüğü gibi HCV büyük tek bir polipeptid kodlamaktadır ve bu polipeptid sonradan virüs ve konak proteinazları tarafından kesilir ve işlevsel olarak farklı proteinler oluşur. Poliprotein N-ucundan itibaren yaklaşık dörtte bir bölümü virusa ait yapısal proteinleri, kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Genler şu şekilde sıralanabilir: 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4B-NS5A-NS5B-3'. Bunlardan son beş tanesi (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) "viral RNA replikaz kompleks'i oluştururlar ve replikasyonda rol alırlar. P7 ve NS2 replikasyon için gerekli değildirler. Virusun bütünlenmesinde (particle assembly) de işlevleri vardır.

Poliprotein N-terminal bölgesindeki ilk kodlanan C geni ürünü olan kor proteindir (p22) Çeşitli suşlar arasında benzerlik (nükleik asit dizisi uyumluluğu)

yüksektir. Çok immünojenik bir proteindir; HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Bu proteine ait olduğu düşünülen biyolojik etkiler şöyle sıralanabilir: HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücrel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması gb. HCV, sarıhumma virüsü ve başka flaviviruslarda olduğu gibi "kor"dan sonra gelen tek bir zarf proteini ve hücreyle ilişkili, glikozillenmiş bir NS1 proteini içermez. C'den sonra gelen bölge, E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70 arada, p7 proteininin oluşumuna yol açan bir kesilme daha olur. Bu küçük proteinin hidrofobik olduğu ve membranla birlikte olduğu bilinmektedir. E1 ve E2 yoğun bir şekilde glikozillenmişlerdir. E2 geninin önemli bir özelliği gp70'in ilk 30 aminoasitine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge "hypervariable region 1" (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Lineer B hücresi epitopları taşıyan bu bölgenin nötralize edici epitoplar taşıyor olabileceği ve "immün seleksiyon" için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir (126).

Yapısal proteinlerden sonra 6 adet yapısal olmayan (nonstructural, NS) protein saptanmıştır. NS2 ve NS3, poliprotein öncülünün (prekürsörünün) yapısal olmayan bölgelerinin oluşumunda rol oynayan proteazlar kodlarlar. NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında helikaz aktivitesi de bulunmaktadır. NS4A'nın ürünü NS3 proteaz için (bazı diğer bölgeler için de) kofaktör olmaktır. NS4B'nin 27 kDa'luk ürününün işlevi henüz bilinmemektedir. NS5A'nın 56 ve 58 kDa'lık iki ürünü saptanmıştır. Bu bölge proteininin işlevi de henüz bilinmemektedir. NS5A'nın kısa bir bölümündeki dizi polimorfizminin (interferona duyarlılığı belirleme bölgesi) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu saptanmıştır. NS5B ürünü ise (p68-p70) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görmektedir ve bu in vitro transkripsiyon deneyleri ile kanıtlanmıştır (126,131).

3' UTR Bölgesi

Bu bölge yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi kapsamaktadır. HCV'nin bazı farklı genotiplerine göre değişmek üzere, bu bölge de poly-U ya da poly-A ile sonlanmaktadır (132).

Bunun virüs replikasyonuna pek bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Poly-U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen, bir dizi bulunmaktadır. Virüs replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir, “replikaz tanıma bölgesi” olarak işlev gördüğü sanılmaktadır.

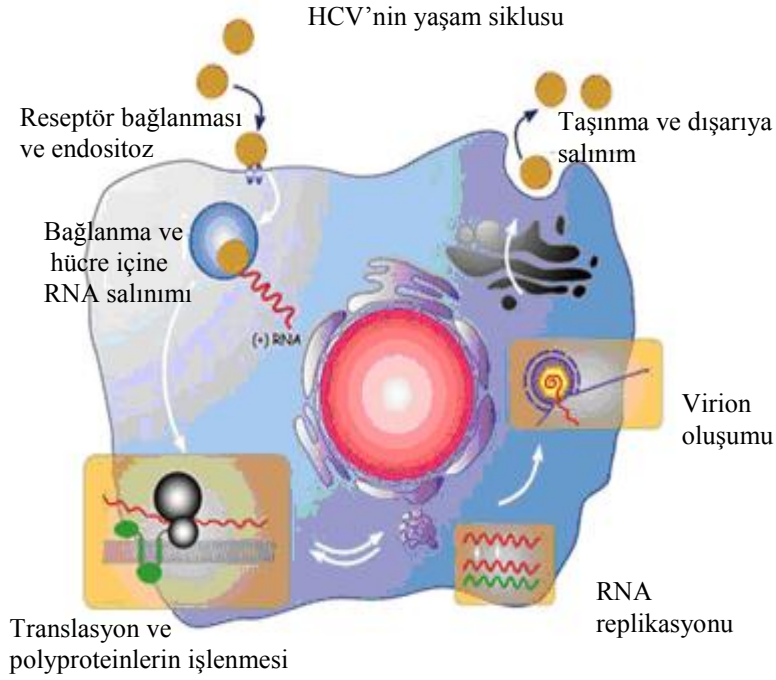
HCV'nin replikasyonu konusunda bilinenler yetersizdir. Virüsün hücreye, bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmekte ve bu molekülün de çok büyük olasılıkla (E2'nin bağlandığı) CD81 molekülü olduğu sanılmaktadır. Flaviviruslar ve pestiviruslar gibi bir negatif-aracı RNA'nın replikasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (133).

Replikasyon konusunda günümüzde bilgi birikimi bazı deneysel modellerde elde edilen başarı ile çok büyük bir hıza ulaşma aşamasındadır.

2.10.3. Virus replikasyonu

HCV konakçıya parenteral yoldan girer. Kan yoluyla karaciğere giren virus, olasılıkla kapsidindeki E1 proteini aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Hücre içinde kılıfından ayrılan viral RNA, replikasyonda gerekli proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz endoplazmik retikulumda meydana gelir (Şekil 9).

Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar meydana gelir ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotipte viruslar bir arada bulunur. Bu özellik enfeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rol oynar. Replikasyon ürünü RNA'lar ile sentezlenmiş viral peptidlerin birleşmesiyle oluşan yeni virionlar, hücre Zarından tomurcuklanarak hepatositi terk ederler (134).



Şekil 9: HCV'nin Yaşam Siklusu (135)

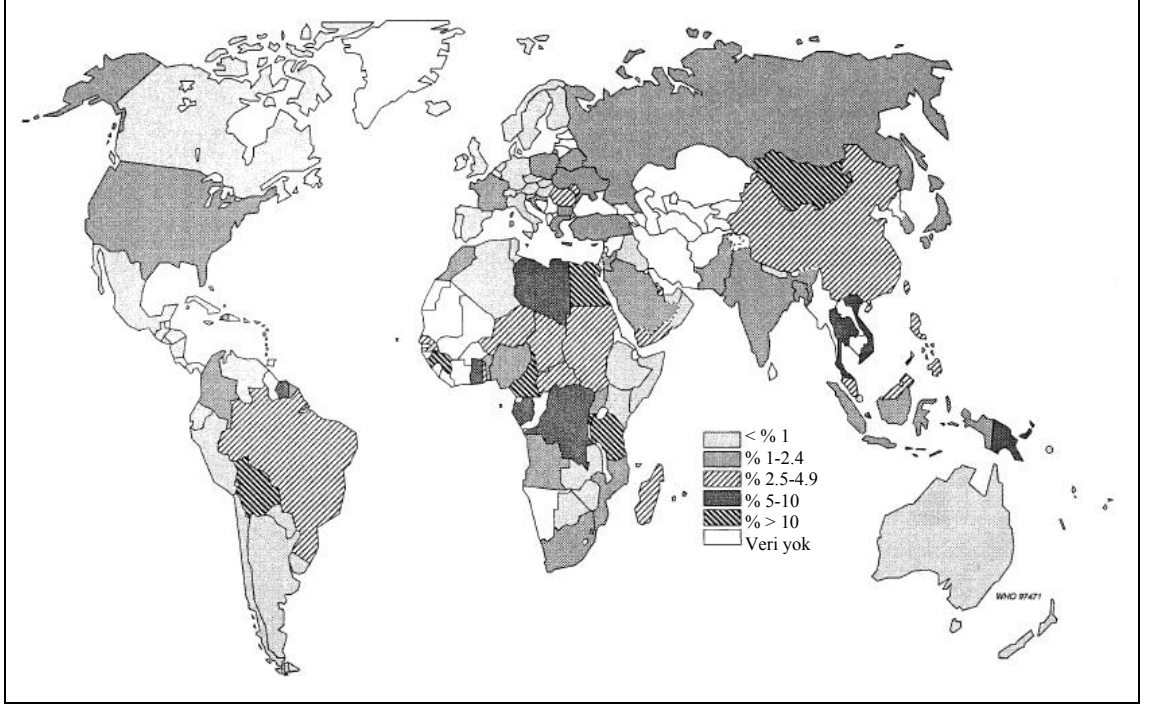
2.10.4. HCV'nin Değişkenliği

Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni, çok iyi bilindiği gibi, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların (NS5B) "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıdır. HCV viriyonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu, kronik olarak infekte olan bir kişide her gün, 1.0×10^{12} viriyon oluştuğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadırlar (136).

2.11. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi Ve Korunma Epidemiyolojisi

Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya'da HCV enfeksiyonun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile infekte hasta vardır (137).

Gelişmiş ülkelerde AntiHCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. Dünya’da HCV sıklığı Şekil 10’deki haritada görülmektedir (138).



Şekil 10. Dünyada HCV sıklığı.

Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde infeksiyon sıklığı daha yüksektir. Özellikle Mısır'da genel popülasyondaki sıklık %15 gibi çok yüksektir. A.B.D'de ise genel popülasyonda AntiHCV pozitifliği %1.8 iken kan donörlerinde bu oran % 0.5'dir. Centers for Disease Control (CDC) verilerine göre A.B.D'de 3.9 milyon kişide AntiHCV pozitif olup, bunların 2.7 milyonu viremiiktir. Yine A.B.D'de kronik hepatitlerin %40'ından HCV'nin sorumlu olduğu ve bu hastalıktan her yıl 8.000-10.000 kişinin öldüğü bildirilmektedir.

HCV insidansının en sık olduğu yaş 20-39'dur. Kronik HCV hastaları ise en sık 30-49 yaş grubunda görülmektedir. Kronik infeksiyon erkeklerde ve Afrika kökenli Amerika'lılarda daha sıktır. Yine CDC verilerine göre A.B.D'de yıllık akut HCV hasta sayısı 1980'lerde 230.000 iken son yıllarda yaklaşık 36.000'e kadar gerilemiştir. Bu gerileme primer olarak damar içi uyuşturucu kullananlardaki infeksiyonun azalmasıyla ilişkili olabilir. HCV vakalarının çoğu anikterik ve asemptomatiktir (140,141).

Kıtalara göre toplam nüfus ve HCV sıklığı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve infekte hasta sayısı.(139)

Kıta	Nüfus (2003)	HCV sıklığı (%)	İnfekte hasta sayısı (2003)
Afrika	857.087.413	5.17	44.311.419
Asya	3.816.573.388	3.55	135.488.355
Amerika	867.610.839	1.93	16.744.889
Avrupa	728.996.759	1.75	12.757.443
Avustralya	31.919.758	1.88	600.091
Toplam	6.302.188.157	4.41 (ortalama)	209.902.197

Transfüzyonla ilgili akut hepatit C sayısında da A.B.D’de 1985’den sonra önemli oranda azalma olmuş ve hatta sıfıra yaklaşmıştır. Bu nedenle transfüzyonla ilgili hepatit HCV enfeksiyon sıklığında öneminin gittikçe azaldığı söylenebilir (142).

2.11.1.Türkiye’de HCV Sıklığı

Şekil 1’deki haritada da izlendiği gibi ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda AntiHCV sıklığı %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle %1’i geçmemektedir. Ülkemizde çeşitli gruplardaki AntiHCV sıklığı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Ülkemizde çeşitli gruplarda AntiHCV seroprevalansı (139).

Risk grubu	Çalışılan örnek sayısı	AntiHCV sıklığı (%)	Kaynak
Sağlıklı popülasyon	568	1.2	69
Kan donörleri	19.644	0.16	70
Sağlık çalışanları	199	1	71
Kan donörleri	1.116	1.52	72
Kan donörleri	58.320	0.62	73
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8	74
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1.000	1.3	75
Kan donörleri	12.954	0.05	76
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6	77
Sağlıklı popülasyon	9.882	2.6	78
Tip II diabetes mellitus hastaları	237	7.1	79
Berberler	93	2.2	80
Kan donörleri	1.874	0.8	81
Sağlık çalışanları	496	0.2	82
Diş hekimliği çalışanları	87	1.4	83

Yapılan çalışmalardaki toplam örnek sayısı 106.593'dür. Bunların ortalaması dikkate alındığında ülkemizdeki AntiHCV seroprevalansının % 1.35 olduğu görülmektedir. Bu oran ise dünya ortalamasının altındadır.

HCV'nin Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, 1990'dan önce kan transfüzyonu, diyaliz, infekte bir anneden doğan çocuktur. Diğer risk faktörleri ise özellikle HCV ile infekte biriyle cinsel temas gibi yüksek riskli cinsel davranış, kokain ve marihuana gibi uyuşturucu kullanımınıdır. 1990'dan önce kan ve kan ürünleri verilen kişilerdeki HCV oranı gittikçe azalmaktadır (143).

A.B.D'de ve Avrupa'da HCV ile infekte hastaların çoğunluğu damar içi uyuşturucu kullanımı veya kan transfüzyonu ile olmaktadır. 1990'da kan örneklerinde tarama testlerinin rutine konulması sonucu bu yolla bulaş oldukça azalmıştır. Diğer parenteral bulaş tipleri dünyanın belli bölgelerinde daha ön plana çıkmaktadır (144).

Yeni vakaların yaklaşık % 44'ünde hastalık öncesindeki 6 aylık sürede HCV için bir risk faktörü belirlenememiştir. Bu oran hepatit A ve B enfeksiyonunda da benzerdir. Ancak bu hastaların çoğu dikkatli bir sorgulamadan sonra damar içi uyuşturucu kullanımı gibi yüksek riskli bir davranış hikâyesi verirler ve birçoğu hepatit için daha büyük risk faktörü ile ilişkili olduğu bilinen ekonomik olarak daha düşük bir düzeye sahiptir (145).

Parenteral bulaş: HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur.

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: 1990'dan önce AntiHCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. İngiltere'de oran %0.5 iken Avustralya'da %1.1, A.B.D'de %3-4, Japonya'da %7.7, İspanya'da %11, Tayvan'da %12.5 ve Yunanistan'da %13 olarak bildirilmiştir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (137,140).

Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucu transfüzyonla bulaşta hızlı bir azalma olmuştur. Günümüzde birçok ülkede donörler taramaktadır ve enfeksiyon kaynağı olabilecek yüksek riskli kişiler elimine edilmektedir. Hepatit C virusunun tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde AntiHCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır. 1999'da kullanıma sunulan nükleik asit teknolojisi ile antikor oluşumundan daha önce genetik materyal saptanabilmektedir. Bu yöntemle transfüzyon ile HCV geçişi 5-10 kat daha (1/500.000 ve 1/1.000.000) azaltılabilecektir (146).

Hemofili hastalarında kan ürünleri ile bulaş bildirilmektedir. Bu bulaş kullanılan ürünün miktarı ve tipine bağlıdır. Kan ürünlerinin üretim için kullanılan plazma havuzlarının taraması enfeksiyon riskini azaltmaktadır. İntravenöz immunglobulin (IVIg) oldukça güvenlidir. Buna karşın i.m veya i.v yolla immunglobulin verilmesinden sonra zaman zaman hepatit C vaka bildirimleri yapılmıştır. İnaktivasyon basamağına plazma taraması ve rekombinant pıhtılaştırma

faktörlerinin kullanımının eklenmesi ile bu problem çözülmüştür ve yeni preparatlarla artık bulaş bildirilmemektedir (137).

2-Hemodiyaliz: Hemodiyaliz ünitelerinde AntiHCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre %4 ile %70 arasında değişmekle birlikte ortalama %20'dir (147).

Kuzey Avrupa ülkelerinde oran <%5 iken Japonya'da %30-50'dir. Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyon salgını enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansı son yıllarda azalmaktadır. Diyaliz hastalarında HCV riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir. Hastaların izolasyonu, ayrı makine kullanımı ve diyalizle ilgili malzemelerin yeniden kullanımının yasaklanması konusu günümüzde tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada genel önlemler ciddi bir şekilde uygulandığında hemodiyaliz ünitesinde aynı makineyi paylaşan AntiHCV pozitif ve AntiHCV negatif hastalarda bile serokonversiyon saptanmamıştır (137, 148).

Amerikan hastalık kontrol merkezi (CDC) HCV enfeksiyonu olan hastalarda makinelerin ayrılmasını, hastaların izolasyonunu veya yeniden kullanımının yasaklanmasını önermemektedir. Ancak genel önlemlere çok sıkı uyum, hijyene dikkat ve diyaliz makinelerinin titiz sterilizasyonu tavsiye etmektedir. Konvansiyonel temizlik ve sterilizasyonun virüsü inaktif etmede yeterli olduğu görülmektedir (142).

3-Organ transplantasyonu: Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde varolan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. Antikor testleri immünsupresse organ alıcılarında HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle HCV antikoru kaybolan veya gelişmeyen bu tip hastalarda HCV RNA testi gerekebilir. HCV pozitif donörden seronegatif alıcıya yapılan nakilde HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı riski yüksektir. Bazı çalışmalarda HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra % 90-100'ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir (137).

Bir raporda 29 (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) organ alıcısının 13'ü AntiHCV veya HCV RNA pozitif bulunmuş, bunlarında %75'inde bulaş bildirilmiştir (149).

4-Nozokomiyal bulaş: HCV infeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV infeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır. Transfüzyon hikâyesi veya HCV ile bilinen diğer parenteral olmayan hastaların önemli bir kısmından nozokomiyal bulaş sorumlu olabilir. Hematoloji ve pediatrik onkoloji ünitelerinde hastadan hastaya bulaş sonucu salgınlar rapor edilmiştir. Kalb ameliyatı sırasında cerrahdan hastaya bulaş rapor edilmiştir. Son zamanlarda yayınlanan bir raporda ise hastadan anesteziye, ondanda beş hastaya bulaş bildirilmiştir. HCV ile infekte ortopedistten hastaya bulaş riski %0.48 iken kadın doğum uzmanında sezaryan ameliyatı yaptığında bu risk %0.04'dür. Bir bilgisayar modeli ile yapılan tahminde HCV RNA pozitif bir hastadan cerraha tek operasyonda infeksiyon bulaş riski %0.014+/-0.002'dir. Diğer yandan HCV RNA'sı pozitif olan ve on yıllık dönemde 5.000 cerrahi işlem yapan cerrah sadece 0.5 hastaya HCV bulaştırabilmektedir (137).

Fransa'da yapılan bir çalışmada ise bir cerrahın yılda ortalama 250 operasyon yaptığı ve 1 yılda mesleki olarak HCV infeksiyonuna yakalanma riskinin %0.1 ile 0.01 arasında değiştiği bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada her bir hemşirenin yılda ortalama 1800 işlem yaptığı ve yıllık HCV infeksiyon riskinin ortalama %0.054 ile %0.0054 arasında olduğu rapor edilmektedir (150).

5-İntravenöz ilaç (i.v) bağımlılığı: A.B.D'de birçok akut HCV infeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında HCV infeksiyonu çok daha hızlı gelişir ve yaklaşık 6-12 ay içerisinde bu kişilerin %80'i infekte olur (140).

Bir çalışmada bir yıl ve daha kısa süre damar içi uyuşturucu kullanan 716 kişinin kan incelemesinde AntiHCV seroprevalansı %64.7 olarak bildirilmektedir.

Oysa aynı grupta hepatitis B virus seroprevalansı %49.8 ve HIV seroprevalansı ise %13.9 olarak bulunmuştur (146).

Şüpheli parenteral bulaş

Tatuaj: Tatuaj ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12.6'sında AntiHCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran %2,4'dür (151).

Akupunktur: Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (137).

Sağlık personeli: HCV ile infekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir ve moleküler analizlerle de doğrulanmıştır. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı sadece %5-10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (140).

Seroprevalans çalışmaları hastanede çalışanlarda AntiHCV sıklığını yaklaşık %1 oranında göstermektedir. Bu oran genel popülasyondan farklı değildir. İğnenin tipi ile bulaş arasında yakın ilişki vardır. İçi delikli olmayan iğnelerin batması ile oluşan riske göre içi delik veya kanül batması sonucu oluşan risk daha yüksektir. Çünkü içi delik iğneler veya kanüllerde kan kalma ihtimali daha fazladır. Konjuktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile enfeksiyon gelişmemektedir (152).

Son zamanlarda sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyonu ile ilgili kısıtlayıcı öneriler yapılmamaktadır. Çünkü bu kişilerde bulaş riski oldukça düşüktür. Kan transfüzyonu yoluyla oluşan bulaşın önlenmesi ile ilgili genel önlemler mutlaka uygulanmalıdır (142).

Non-parenteral bulaş

Anneden bebeğe geçiş: AntiHCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koinfeksiyon ve üçüncü

trimesterde yüksek HCV viremi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Bulaş riskini artıran diğer faktörler i.v uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Annede HVC RNA negatifse risk sıfıra yakındır. Birçok çalışmada doğumun şeklinin HCV'nin perinatal bulaşını etkilemediği belirtilmektedir. Yenidoğana bulaşı önlemek amacıyla sezeryanla doğum önerilmemektedir. Bulaş riskini azaltmak için gebe kadınlara antiviral tedavi kontrendikedir. AntiHCV anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda hastalığın erken tanısında HCV RNA testi gerekir. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile infekte kadınlardan doğan bebeklerde emzirme ile infeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (153,154).

Cinsel yolla bulaş: HCV'nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir. CDC monogami çiftlerde cinsel pratikte bir değişiklik önermemektedir (140).

Cinsel yolla ve ev içi temasla HCV bulaşı oldukça düşüktür. Heteroseksüel ve erkek homoseksüeller arasında AntiHCV seroprevalansı artmaktadır. Bu risk heteroseksüel veya homoseksüel partnerlerin indeks vakaları arasındakilere benzerdir. Eğer indeks vaka HIV ile koinfekte ise seksüel yolla bulaş riski daha yüksek olabilir. AntiHCV pozitifliği ile ilgili diğer faktörler seks partnerlerinin sayısının fazla olması, cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi ve kondom kullanımındaki eksikliklerdir. Prospektif çalışmalarda tek eşli cinsel partneri olanlarda HCV infeksiyonunun bulaş riskini göstermek zordur. Yapılan bir çalışmada heteroseksüel ve monogami olan, ortalama beraberlik süresi 16 yıl olan 500 kişi incelenmiştir. Bu kişilerin sadece %17'si düzenli veya sıklıkla kondom kullandığını belirtmiştir. Toplam 20 partner (%4) AntiHCV pozitif ve bunlarında 12'si viremik bulunmuştur (155).

Diğer büyük bir prospektif çalışma ise HCV ile infekte, 10 yıl süreyle takip edilen, monogami, heteroseksüel 895 çift ile yapılmıştır. Haftalık ortalama cinsel beraberlik oranı %1.8 olarak bulunmuştur. Tüm çiftler anal yolla birleşmede bulunmadıklarını, menstrüasyon sırasında seks yapmadıklarını ve kondom kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Takipte 3 hastada HCV infeksiyonu gelişmiştir.

Bununla birlikte moleküler incelemelerle hastaların hiçbirisinin hastalığı eşlerinden almadığı saptanmıştır (156).

Retrospektif bir çalışmada bu tür durumlarda bulaş riskinin yıllık yaklaşık %0.1 olduğu belirtilmektedir (157).

Tayland'da yapılan ilginç bir çalışmada ise serolojik olarak HCV ile infekte olduğu saptanan 160 kişiye RT-PCR ile HCV RNA çalışılmıştır. Pozitif saptanan eşlere restriction fragment length polymorphism (RFLP) ve sekans analizi yapılarak çiftler arası bulaşı ortaya koymak için filogenetik yapı ve sekans homolojisi araştırılmıştır. 160 çiftten sadece 3 (%1.88)'ünde HCV RNA saptanmıştır. Homoloji ve filogenetik benzerlik analizi bu üç örneğin hiçbirinde açık olarak gösterilememiştir. Araştırmacılar HCV'nin eşler arasında geçişinin oldukça nadir olduğu sonucuna varmışlardır. Bu nedenle HCV pozitif eşlerin normal evlilik yaşamlarını devam ettirebilecekleri hususunda rahatlatılmaları gerektiği vurgulanmıştır (158).

Nonseksüel bulaşın potansiyel mekanizması ise infeksiyöz kan veya vücut sıvılarının mukoza ile teması yahut diş fırçası, jilet gibi kişisel hijyenle ilgili malzemelerin ortak kullanımınıdır. Akut veya kronik HCV infeksiyonu olan hastalara, cinsel yolla veya aile içi temasla düşükte olsa hastalığın geçme ihtimalinin olduğu anlatılmalıdır. Kondom kullanımı hepatit B ve HIV infeksiyonuna benzer şekilde cinsel yolla HCV infeksiyonunun da bulaşını azaltabilir. Bununla beraber A.B.D Halk Sağlığı Servisi ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) monogami olan cinsel partnerlere barrier önermemektedir (142).

İntrafamilial bulaş: Birçok çalışmada HBV gibi HCV'nde özellikle virusun orta derecede endemik olduğu yörelerde aile içi bulaşının sözkonusu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ile bulaşma riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır (159) İspanya'da Menedez ve ark (160).

AntiHCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde yaptıkları çalışmada HCV infeksiyon sıklığını %4.9 oranında bulmuşlardır ve bu oran kan donörlerinde saptanan seroprevalansın üstündedir. Seroprevalans temasın süresi ve özellikle indeks hastada infeksiyonun süresi ile yakından ilgili bulunmuştur. İtalya'da

seropozitif hemodiyaliz hastalarının aile bireyleri arasında AntiHCV sıklığı %7 oranında tespit edilmiştir (161).

İtalya’da yapılan diğer bir çalışmada ise sirotik hastaların eşlerinde AntiHCV sıklığı %12.5, çocuklarında %11.3 oranında bulunmuştur. Japonya’da ise ailelerinde indeks hasta bulunan 1442 öğrencinin tümü AntiHCV negatif saptanmıştır (162).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise intrafamilial bulaş oranı %0-4.2 arasında değişmektedir (163,164).

Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı: Bu grup kişilerde HCV sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. Son zamanlarda kokainle birlikte eroin kombinasyonu koklayan kişilerde HCV enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (137).

Diğer bulaş yolları: A.B.D’de HCV ile enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10’unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenmemektedir. Diğer yandan HCV enfeksiyon oranı ile sosyoekonomik durum ve seropozitiflik oranı Afrika kökenli A.B.D’liler ve Hispanik A.B.D’liler arasında tersinden uyumludur. HCV disposable olmayan iğneler ve deriyi zedeleyen geleneksel tedavi tekniklerinin kullanımı ile iatrojenik olarak da bulaşabilir. Örneğin Mısır’da bölgede yoğun olan sistozomiaz tedavisi için antimon bileşiklerinin kontamine iğnelerle kullanılması nedeniyle HCV yaygındır. Nadiren HCV insan ısırıkları ile de bulaşabilmektedir. (140).

Perkütanöz bulaşın diğer nadir kaynakları işlemler sırasında HCV içeren kontamine aletlerin kullanımındır. Örneğin kolonoskopi sırasında HCV bulaşabilir. İlginç olarak HCV enfeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmayan alkoliklerde yaklaşık %30 HCV enfeksiyonunun tesbit edilmesidir (165-167).

Alkolik kişilerde HCV karaciğer hasarını artırır, alkol kullanımı HCV tedavisinde kullanılan interferonun etkisini azaltır (168).

Alkol ve HCV’nin birlikte oluşturduğu karaciğer hasarında hepatosellüler karsinom daha fazla görülür (169,170).

2.12.HCV İnfeksiyonundan Korunma

Kan donörlerinin AntiHCV için taranmasından sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyon riskinde dramatik azalma olmuştur. Seyrek olarak donörün temasla serokonversiyon arasındaki pencere periyodunda olduğu dönemde alınan kan ile bulaşma olmaktadır (171).

Günümüzde uygulanan immunglobulin dekontaminasyon işlemleri, rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanımı nedeniyle pıhtılaşma faktör konsantrasyonlarından ve immunglobulinlerden HCV'nin bulaşması elimine edilmektedir (159).

Ayrıca ülkemizde henüz bu tür uyuşturucu kullanımı yaygın olmasada i.v. uyuşturucu bağımlılığı olanların iğnelerini paylaşmamaları ve disposable iğne kullanımları korunmada önemlidir.

1-Temas öncesi profilaksi: HCV enfeksiyon sıklığını azaltmanın en önemli yolu kontamine kan ile teması azaltmaktır. HCV bulaşımının gittikçe azalmasına rağmen etkili bir HCV aşısının geliştirilmesine ciddi gereksinim vardır. 200 milyondan fazla kişi virüsü taşımakta ve bu kişiler çeşitli yollarla diğer insanlara hastalığı bulaştırmaktadırlar. Ayrıca aşı; hastalığa yakalanan kişilerin büyük çoğunluğunun kronikleşmesi ve bunlara mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle yeni vakaların önlenmesi açısından düşük maliyetiyle de oldukça önemlidir. Diğer yandan etkili bir aşının kontamine kanla teması olan sağlık personeline, hemodiyaliz hastalarına, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlara ve sık kan ürünü almak zorunda kalanlara ciddi yararı olacaktır. Ancak günümüzde HCV için etkili bir aşı henüz geliştirilememiştir. Bunun çeşitli nedenleri vardır: Birincisi; HCV in vivo olarak düşük viremi ile seyretmektedir, bu yüzden sadece PCR ile saptanabilmektedir. İkincisi; insanlar ve şempanzeler sadece türümsüleriyle enfekte olmaktadır. Diğer bir neden ise, virusun in vitro olarak verimli şekilde çoğalamamasıdır. Son yıllarda insanlarda ve maymunlarda aşı ile ilgili yapılan çalışmalar HCV'ye karşı aşı geliştirme çabalarını cesaretlendiren HCV enfeksiyonuna karşı belirgin doğal immünite sağlayan bulgular sağlamaktadır. Rekombinant zarf glikoprotein aşıları kullanarak şempanzelerde yapılan çalışmalar, profilaktik etki ve kronik enfeksiyonun gelişimine karşı koruyuculuğa sahip olduğunu göstermektedir. HCV aşısı için geniş

teknolojik imkanlarla, yüzde yüz etkili olmasa bile HCV enfeksiyonunun sekellerini azaltan, kullanışlı ve etkili bir aşı geliştirmesine gereksinim vardır (172).

HCV'den korunmada önemli bir noktada özellikle sağlık personelinin HCV ve diğer kanla bulaşan hastalıklar konusunda eğitilmesi, bu hastalıkların bulaş ve korunma yollarının öğretilmesidir. Ayrıca bulaş riskini azaltan el hijyeninin önemi, eldiven gibi koruyucu bariyerler kullanımı, iğne ve diğer keskin objelerin uygun kullanımı sağlanmalıdır.

Temas sonrası profilaksi: HCV hastasına kullanılan bir iğne sağlıklı bir kişiye kaza ile battığında bulaş riski %3 civarındadır. Bu gibi durumlarda bölge hemen temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir. Eğer şüpheli kan ağza veya buruna sıçrarsa bol su ile yıkayarak temizlenmelidir. Benzer şekilde göze sıçrama olursa su veya göze kullanım amacıyla üretilen irrigasyon sıvısıyla yıkanmalıdır. Hastadan AntiHCV ile birlikte HBsAg ve anti-HIV testi istenmelidir. Çünkü bu hastalıklardan birinin varlığında diğerinin sıklığı artmaktadır. Eğer hastada HBsAg pozitifliği var ve temas olan kişi hepatit B geçirmemiş ise hepatit B aşısı yapılmalı, eğer anti-HIV pozitifse profilaksi başlanmalıdır (173).

Temas sonrası profilakside immunglobulinlerin yararı gösterilememiştir ve günümüzde önerilmemektedir. Teması takiben interferon-alfa gibi antivirallerin kullanımı ile ilgili veri yoktur ve akut enfeksiyon gelişmedikçe tavsiye edilmemektedir (141).

HCV ile enfekte olduğu bilinen bir hastaya kullanılan iğne ile teması olan sağlık personelinde, temasdan sonraki 2. haftada PCR ile HCV RNA, 3. haftada AntiHCV ve ALT testleri çalışılmalıdır. Ayrıca yine takipte 3. ayda AntiHCV ve ALT çalışılmalı, 6 ay sonra bu testler tekrarlanmalıdır. HCV RNA pozitif saptanan kişiler antiviral tedavi için değerlendirilmelidir (131).

Sonuç olarak günümüzde HCV'ye karşı kullanılacak spesifik immunglobulin veya aşı yoktur. Bu nedenle korunma, bulaşma kaynaklarına ve bulaşma yollarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır.

2.13.HCV Enfeksiyonunda Klinik Ve Tanı

Hepatit C virüsü (HCV), Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi ciddi karaciğer hastalıklarının önde gelen etkenlerindedir (174).

Dünyada 170 milyondan fazla insan HCV ile kronik olarak enfektir. HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığı ve ölümlerin majör nedenlerinden biridir. Kronik karaciğer hastalığının en az %40'ından sorumludur (175).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 2001 yılında kronik karaciğer hastalığından ölümlerin 280.000'den fazlası HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir (176).

Yılda 100.000'in üzerinde karaciğer kanseri olgusunda HCV etkendir. Avrupa ve Amerika'da karaciğer transplantasyonlarının başta gelen nedeni kronik HCV enfeksiyonudur (175).

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kontamine iğnelerin kullanılması ile parenteral yoldan bulaşır. 1990 yılından sonra kan bankalarında rutin olarak HCV antikorlarının bakılması nedeniyle transfüzyonla ilişkili HCV enfeksiyonu yok denecek kadar azalmıştır. Günümüzde en önemli bulaş yolu intravenöz ilaç kullanımı olmuştur (177).

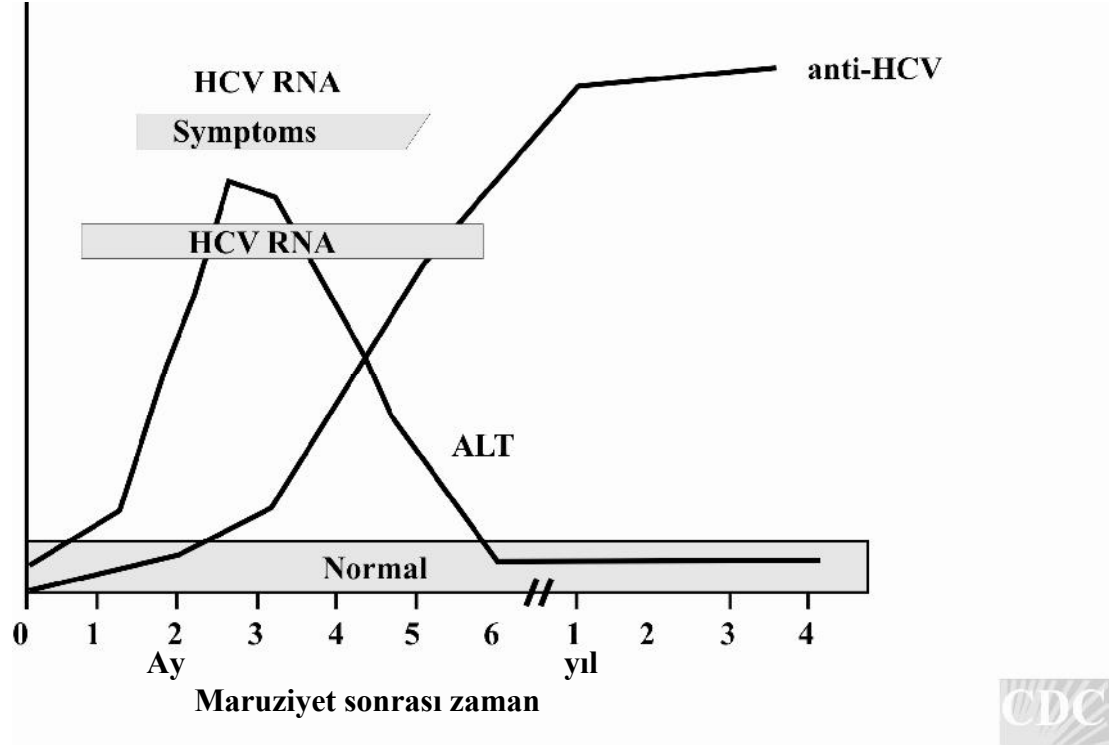
2.14.Viral hepatit C Kliniği

2.14.1.Akut Hepatit C

Akut hepatit C olgularının çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde hepatit C'nin tanınması oldukça güçtür. İnkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır. Bu süre 2-26 hafta arasında değişir. Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virusun miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha kısadır. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir. İnfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar (178).

AntiHCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olur. Akut hepatit C'de klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den az olguda görülür (179).

Serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri fazla yükselmez. ALT'nin normalleşmesi hastanın virüsten temizlendiğini göstermez. Hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir. Akut HCV infeksiyonunda fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B infeksiyonu olması fulminant hepatit için önemli bir risk faktörüdür (179,180).



Şekil 11: İyileşen akut HCV infeksiyonunun serolojik paterni

2.14.2. Kronik Hepatit C

HCV ile infekte kişilerin %55-85'inde hepatit C infeksiyonu kronikleşmektedir (181). Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde infekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir (182).

HCV infeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C tanısı konulan hastaların çoğunda genellikle akut hepatit geçirme öyküsü ve herhangi bir yakınma yoktur. Genellikle kan bağıışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı

gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C'nin ilginç özelliklerinden biri de otoantikörlerin oluşmasıdır. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen LKM-1 antikörleri tespit edilir (183).

Kronik hepatit C infeksiyonunda aminotransferaz seviyeleri hastaların yaklaşık 1/3'ünde normal ya da normale yakındır. Hastaların 1/2 ile 1/3'ü karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları göstermekte olup çoğunda fibrozis hafif düzeydedir. Bazı hastalarda ise daha şiddetli karaciğer hasarı, nadiren de siroz bulguları tespit edilir. Beş yıldan daha uzun süre aminotransferazları normal seyreden hastalarda histolojik ilerlemenin olmadığı, ancak aminotransferaz düzeyleri normal olanların yaklaşık 1/4'ünde daha sonra aminotransferazların yükselerek histolojik hasarın ilerlediği gösterilmiştir. Bu nedenle aminotransferaz düzeyi normal olsa dahi sürekli olarak hastaların izlenmesi gerekmektedir. Kronik HCV infeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozisin ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir. (178,183).

Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle infeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde olurlar. Bununla birlikte daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV infeksiyonu alındıktan sonra hastaların %5-20'sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişir (178,184).

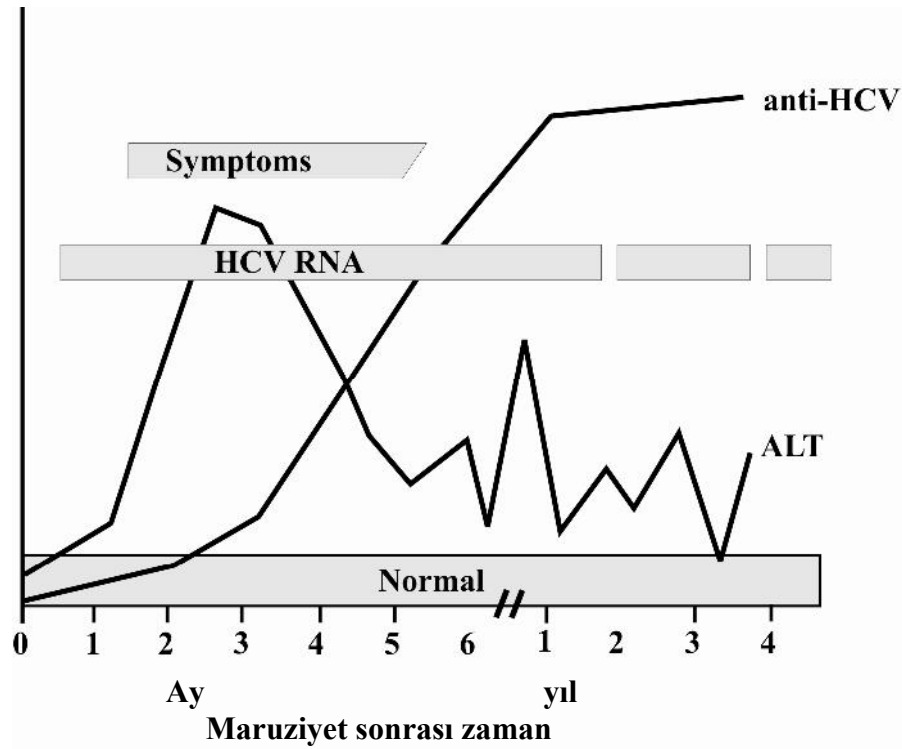
Bu süre kişiden kişiye değişerek 30 yıla kadar uzayabilir (184,185).

Fibrozisin ilerlemesi infeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koinfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrogenezde bağımsız kofaktörlerdir. Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 infeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmektedir (178,185).

Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir; siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam

oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanseasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (183).

HCV'nin en az 6 genotipi ve bu genotiplerin subtipleri vardır. Farklı genotiplerin nükleotid sekanslarında benzerlik %60'tan azdır. Subtipler arasındaki benzerlik ise %75-85'tir. Genotip tespiti, tedavi süresi ve kalıcı viral cevabın belirlenmesinde yararlıdır. Genotip 2 ve 3'te tedaviye cevap oranları daha yüksektir. İnfeksiyonun seyri sırasında genotip değişmeyeceği için tekrar test edilmesine gerek yoktur. Subtiplerin tespitinin ise klinikte yararı yoktur (178, 183, 185).



Şekil 12: Kronik enfeksiyona ilerleyen akut HCV'nin serolojik paterni

Hepatosellüler Karsinom (HCC)

HCC, kronik hepatit C'nin geç bir komplikasyonudur ve genellikle sirozu olan hastalarda ortaya çıkar. HCV ile ilişkili HCC Japonya ve İtalya'da daha fazladır (178).

Sirozlu hastaların yaklaşık %25'inde 5 yıl içerisinde son dönem karaciğer hastalığı (özefagus varisi, asit, hepatik ensefalopati) ve HCC gelişir. Siroz oluştuktan sonra HCC'ye ilerleme hızı yılda %1-4'dir (183,184).

Siroza ilerlememiş kronik hepatit C’de HCC riski düşüktür. HCC riski yaşla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. HCV infeksiyonu ileri yaşta kazanılırsa HCC daha kısa sürede gelişir. Kronik HCV infeksiyonu ya da sirozu olan kişilerde her 6 ayda bir USG ve alfa-fetoprotein (AFP) bakılarak HCC yönünden takip edilmelidir. Klinik olarak hastalarda sağ üst kadranda ağrısıyla birlikte siroz bulguları (yorgunluk, sarılık, asit) görülür. Serum AFP düzeyi sıklıkla çok yüksektir. Ultrasonografi ve tomografide intrahepatik kitle tespit edilir. Kesin tanı biyopsi ile konur (177).

Hepatit C’nin Karaciğer Dışı Belirtileri

Kronik HCV infeksiyonu otoimmün hastalıkları tetikler. HCV ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutena tarda arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Kronik hepatit C infeksiyonu olan hastaların yarıya yakınında serumunda dolaşan kriyoglobulinler vardır. Ancak bunların çok az bir kısmında (%2-3) vaskülit (tip 2 ya da tip 3 kriyoglobulinemi) gelişir. Kronik HCV infeksiyonunun Mooren kornea ülseri, Sjögren’s sendromu, liken planus, Hashimoto tiroiditi ve B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (178,183,185)

2.15.HCV Enfeksiyonunda Tanı

2.15.1.Serolojik Testler

HCV infeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda EIA ile AntiHCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV infeksiyonunu gösterirler. Üçüncü kuşak EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup %97-99’dur. Ayrıca serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar (187).

Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra kanda antikorlar tespit edilebilir. İmmünsüprese kişilerde, HIV infeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında, HCV ile ilişkili esansiyel mikst kriyoglobulinemisi olanlarda kanda antikor saptanamayabilir. Hepatit C prevalansının düşük olduğu toplumlarda ise yalancı AntiHCV pozitiflik oranı yüksektir. Böyle durumlarda RIBA testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Ayrıca nadiren otoimmün hepatiti olan hastalarda yalancı AntiHCV pozitifliği saptanabilir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye

cevap ne olursa olsun AntiHCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle tekrar test edilmesine gerek yoktur (185).

Günümüzde HCV genotipleri, kompetitif EIA yöntemiyle genotip spesifik antikorlar tespit edilerek saptanabilmektedir. Bu amaçla hazırlanmış ticari kitler ile genotip tayini yapılabilmekte, ancak subtip ayrımı yapılamamaktadır (186).

2.15.2 Moleküler Testler

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA'nın, dolayısıyla vireminin tespit edilmesidir. HCV-RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir (183).

Akut hepatit C'de, aminotransferazların yükselmesinden ve AntiHCV'nin pozitifleşmesinden önce serumda HCV-RNA tespit edilebilir. Kronik enfeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında ise intermitanttır (187).

Karaciğer fonksiyon testleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV-RNA pozitif bulunabilir (183).

Klinikte HCV-RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılır (96).

HCV-RNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır. Kalitatif HCV-RNA testleri klasik PCR, real-time (RT) PCR ya da TMA tekniğine dayanır. Kalitatif testler ile 50 IU/ml ve altındaki viral yük tespit edebilir. Duyarlılığı kantitatif testlerden fazladır (183).

Tüm genotipler için sensitivitesi eşittir. FDA kalitatif HCV-RNA tayini için RT-PCR yöntemi ile çalışan iki testi kabul etmiştir: AMPLİCOR Hepatit C Virus Test version 2 ve COBAS AMPLİCOR Hepatit C virus Test version 2 (178,96).

FDA'nın kabul ettiği diğer bir test de TMA teknolojisi kullanılan VERSANT HCV RNA Qualitative Assay'dir. Laboratuvarlar arasında uyumsuzluk olabilmesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak için günümüzde bu testlerin otomasyonu yoluna gidilmiştir. HCV-RNA pozitifliğinin tespit edilmesi, HCV enfeksiyonunu göstermede güvenilir ve oldukça spesifik bir yoldur. Kalitatif PCR özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek

diğer nedenlerin ve HIV infeksiyonu gibi immüsupresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularında yararlıdır (185).

Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PCR (kompetitif PCR veya RT-PCR) ya da branched-DNA teknikleri kullanılır. Kantitatif HCV-RNA tayini yapan lisans almış testlerden başlıcaları VERSANT HCV RNA version 3, AMPLICOR HCV Monitor Test version 2 ve Quantiplex HCV RNA version 2'dir (178,187,96).

Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonal unite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (185).

Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir (183).

Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (185).

Tedavinin 12. haftasından sonra viral yükte 2 logdan fazla düşme yoksa kalıcı viral yanıt çok düşüktür ve tedavinin kesilmesi önerilir. Viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile de korele değildir. Bu nedenle infeksiyonun seyrinin ya da karaciğer dışı bulguların takibinde kullanılmaz. Tedavi edilmeyen hastalarda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddetinin 3-5 yılda bir yapılacak olan karaciğer biyopsisi ya da invazif olmayan serolojik ve ultrasonografik testlerle takip edilmesi önerilmektedir. HCV genotiplerinin belirlenmesinde referans metod, moleküler yöntemlerle genomun sekans analizidir. Bu teknik subtiplere ayırmanın gerekli olduğu moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmalıdır. Günümüzde direkt sekans analizi ile genotip tayini yapan çeşitli ticari kitler klinik kullanıma sunulmuştur.

Bu teknikler ile genotip ayırımında yanlışlık yapılması nadirdir. Ancak subtiplere ayırmada %10-25 hata olabilir. Genotipin belirlenmesi tedaviye cevabın tahmin edilmesinde yararlı olmaktadır. Occult HCV infeksiyonunda transaminazlar yüksek olmasına rağmen serumda HCV-RNA negatiftir. Böyle hastalarda karaciğer dokusunda ya da periferik mononükleer kan hücrelerinde HCV-RNA pozitif bulunur (186,186).

Hepatit C İnfeksiyonunun Tanısı

HCV infeksiyonunda genellikle AntiHCV pozitifliği ile tanı konur. AntiHCV pozitif serumlarda HCV-RNA bakılarak infeksiyonun persistan olup olmadığı araştırılır. Tedavi aşamasında viral yük monitörizasyonu gerektiğinden rutinde genellikle kantitatif yöntemlerle HCV-RNA belirlenir. Bununla birlikte, kantitatif yöntemlerden daha duyarlı olduğu için, bazı otörler kalitatif yöntemleri tercih ederler. AntiHCV pozitif, HCV-RNA negatif ise 6 ay sonra HCV-RNA ve ALT tekrarlanır. Yine HCV-RNA negatif ve ALT normal ise HCV infeksiyonunun iyileştiği söylenebilir. Bunun dışında yalancı EIA pozitifliği, yalancı HCV-RNA negatifliği veya nadiren intermitant ya da düşük düzeyde viremi söz konusu olabilir. Agamaglobulinemi ya da immünsüpresyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında AntiHCV negatif iken HCV-RNA pozitif olabileceğinden, hepatit bulguları varsa seroloji negatif olsa bile HCV-RNA bakılmalıdır (178,186).

Günümüzde akut HCV infeksiyonu ile kronik HCV infeksiyonunu ayıracak güvenilir bir serolojik yöntem yoktur. Akut infeksiyon tanısında özgül IgM antikorlarının belirlenmesinin bir yararı yoktur (179).

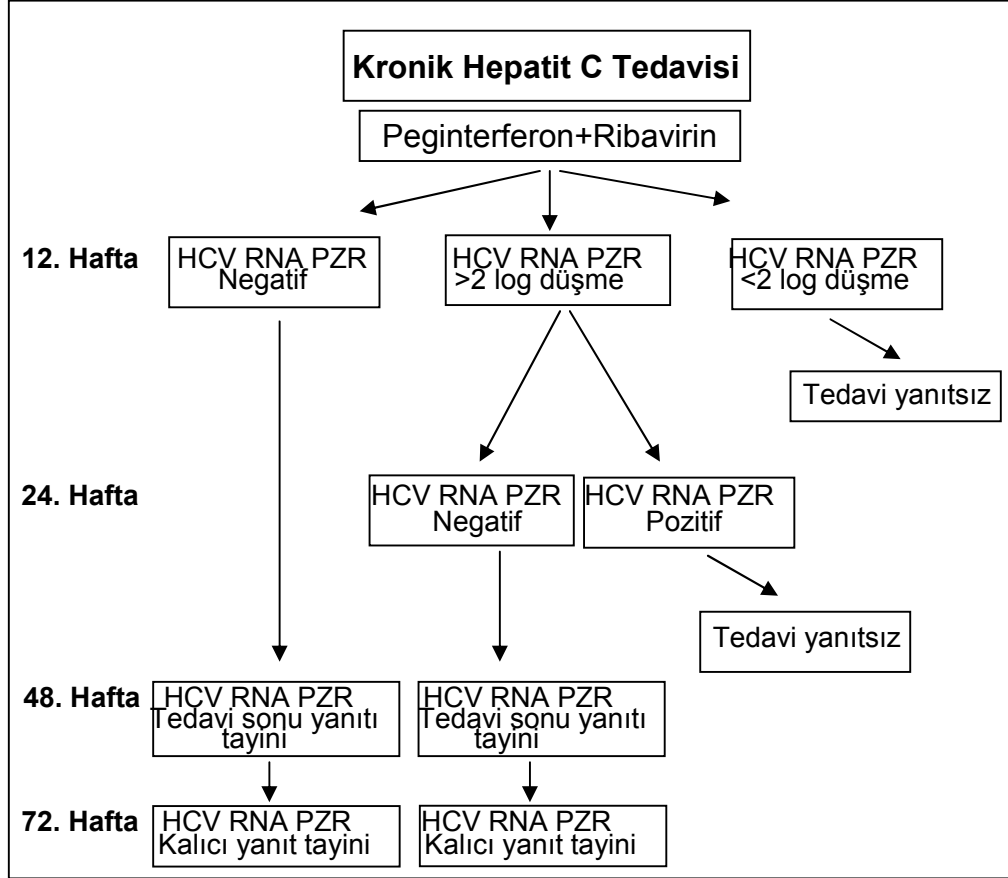
Akut hepatit C şüphesi olan hastalarda EIA ile AntiHCV antikor ve PCR ile HCV-RNA bakılmalıdır. İnfeksiyondan 1-2 hafta sonra HCV-RNA, 4-10 hafta sonra AntiHCV pozitifleşir. AntiHCV'nin negatif, HCV-RNA'nın pozitif olması akut hepatit C'nin kuvvetli göstergesidir. Bir kaç hafta sonra AntiHCV serokonversiyonu ile tanı desteklenir. AntiHCV ve HCV-RNA'nın ikisi de pozitif olduğunda akut hepatit C ile kronik hepatit C'nin akut alevlenmesinin ayrımı güç olur (188).

2.16.Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef, hepatit C kökenli ölümleri, dekompanse siroz ve hepatosellüler kanser gelişimini önleyebilmektir. Henüz hepatit C viral tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma yoktur (189).

Buna rağmen günümüzde tüm kronik hepatit C hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir. İlk kez 1990 yılında “interferon monoterapisi” ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında “interferon ve ribavirin kombine tedavisi” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son 5

yıldır “peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi” kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise %80-90 tedavi yanıtına ulaşılabilmiştir (190).



Şekil 13: Kronik Hepatit C Tedavi Algoritması (191)

2.17. Gebelikte Viral Hepatit B

Viral hepatitler önceden normal olan bir gebede akut viral hepatit şeklinde veya kronik viral hepatit olan bir kadının gebeliğinde oluşabilir.

Akut hepatit B virüsü (HBV) gebelerin %0.1’inde bulunmaktadır. HBV enfeksiyonunun gebe ve gebe olmayan kadınlarda birkaç istisna dışında aynıdır. Gebeliğin sonuna doğru fetusların %5’i transplasental kanama nedeniyle infekte olur. HBsAg pozitif çoğu genç kadın sağlıklı taşıyıcıdır. Beslenme durumu iyi olan gebe olan veya olmayan kadınlarda belirgin bir fark görülmemektedir. Hindistan, Orta Doğu ve Afrika’da özellikle gebeliğin üçüncü trimestrinde sıklıkla fulminan hepatite

gidiş gösteren ağır hastalık bildirilmektedir. Ancak beslenme durumunun yetersiz olması ve yetersiz prenatal bakım, prognozun kötü olmasına neden olan faktörler olabilir (49,45). Ayrıca gebelerde, %14,9 erken doğum, %8,3 ölü doğum ve %8,3 oranında düşük şeklinde fetal komplikasyonlar ortaya çıkmıştır (47). Genel kanı, HBV'nin konjenital malformasyon, ölü doğum, düşük veya intrauterin gelişme geriliğine yol açmadığı, ancak annenin özellikle son trimesterde enfekte olduğu durumlarda erken doğum riskini artırdığı şeklindedir (192,193).

Doğum şeklinin HBV'nin dikey geçişini engellemede anlamlı etkisi yoktur. Sezaryen ile doğum aşılamanın etkisiz olduğu geçiş insidansını azaltmaz. Hastaların çoğu gebelikte ve doğumda karaciğer bozukluğunun veya dekompanse karaciğer hastalığı gelişmesi açısından düşük riske sahiptir. Eğer viral yük >10 kopya/mL olursa vajinal doğum ve anne sütü ile beslenmenin önerilmemesini düşünen yazarlar da vardır. HBV, plasenta koriyon anjiyopatisine ve böylece fetal distrese neden olabilir.

Kronik hepatit B infeksiyonları gebeliğin seyrinde çok az etkiye sahiptir ve serum aminotransferaz düzeylerinde ciddi değişikliklerle sonuçlanmaz. HBV'nin maternal-fetal geçişi dünyada kronik taşıyıcı vakaların çoğunda özellikle endemik alanlarda sorumludur. HBeAg pozitif anneler yüksek viremiye sahiptir ve dikey geçiş için riski HBeAg negatif annelere göre daha fazladır. Eğer tedavi edilmezse HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklerin %90'ı virüsle infekte olurken, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerin %10'u infekte olur. Serumunda HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere doğumda HBIG ve HBV aşısı yapılmalı ve HBV aşısı doğumdan bir ve altı ay sonra tekrarlanmalıdır.

Sadece HBV aşısının bütün yenidoğanlara yapılması infeksiyonu etkili bir şekilde kontrol edebilir. HBIG ve HBV aşılılarıyla uygun immünprofilaksi yapılan kronik HBV taşıyıcısı annenin sütü ile beslenme ilave geçiş riski taşımaz (192).

Kronik taşıyıcılık için interferon tedavisi gebelikte kullanılmaz. Daha ileri verilere ihtiyaç olsa da lamivudin tedavisi her yenidoğanda HBV'nin perinatal transmisyonunu korumayabilir (194).

HBV Enfeksiyonunu Önlemede Stratejiler

a) Gebelerin Antenatal Takiplerde Taranması

Yenidoğan immünoprofilaksisi için bütün gebelerde HBsAg araştırılmalıdır. Sezeryan HBeAg pozitif annelerden HBV geçişini önlemez. Laktasyon Hepatit B aşısı yapmaya kontrendike değildir. İzolasyona gerek yoktur fakat direkt kanla temas etmiş elbise veya ped gibi eşyalar uzak tutulmalıdır. HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs için seronegatif kişiler aşılanmalıdır. Seronegatif kişilerde geç gebelik ve postpartum dönemde HBsAg tetkiki tekrarlanmalıdır. HBV durumu bilinmeyen doğum yapmış bir kadın, yüksek risk taşıyorsa yenidoğan, anne seropozitif gibi düşünülerek tedavi edilmelidir. Doğum sonu takiplerde, HBsAg pozitif annenin bebeğinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc araştırılmalıdır. Seronegatif bebeklere gecikmeden aşı yapılmalıdır (k19).

Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), tüm gebe kadınların HBsAg taramasından geçmesini ve eğer pozitif ise, yenidoğanın derhal HBIG ve aşı ile immünoprofilaksiye alınması önerilmektedir (192,193,195).

Gelişmiş ülkelerde, HBsAg taşıyıcı olan bütün annelerin bebeklerine, doğumdan hemen sonra (ilk 3 gün içinde), HBIG ve HBV aşısının yapılması önerilmektedir. Enfekte anneden doğan bebekler immünize olduktan sonra, anneden izole edilmesine gerek yoktur. Bebeğin anne sütüyle de beslenmesi sorun olmamaktadır (195).

İmmünoprofilaksi

Hepatit B immünglobülin(HBIG):

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

1- HBV içeren materyalin deri yoluyla inokülasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara temas.

2- Akut HBV enfeksiyonu geçirmekte olan kişi ile cinsel temas

3- HBV'li anneden doğan bebek. Yenidoğana HBIG ilk 48-72 saat içerisinde uygulandığında, en yüksek koruma sağlanmaktadır. Şüpheli cinsel temastan sonra

ise, 14 gün içinde HBV aşısı ve HBIG uygulanması gerekmektedir. HBsAg pozitif kan veya kan ürünü ile temastan sonra 7 gün içinde profilaksi uygulanmalıdır (196).

Hepatit B Aşısı:

Hepatit B'ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971-1973 yıllarında, HBV serumunun kaba immünojen preparatları kullanılarak yapılmıştır (MS-2 suşu, subtip awy) (195,197).

İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır.1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan "Saccharomyces Cerevisae" genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir.

Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılar kadar, etkin ve güvenilir bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı (Engerix B, Smith Kline RIT) 1989'da FDA onayı almıştır.

Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg (>%95) içerir. Bu aşılar, 10-40 mikrogram HBsAg/ml olarak paketlenmiştir. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir (192,198).

ABD'de lisans almış aşılar, her yaş grubuna üç doz olarak (ilk 2 doz birer ay arayla, 3. doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere) deltoid kas içerisine uygulanmaktadır. Alternatif bir şema olarak 4 doz (ilk 3 doz birer ay arayla, 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere) önerilmektedir (199).

İlk doz sağlıklı erişkin ve çocuklarda, %75-80 oranında saptanabilir antikor oluşturmaktadır. Antikor titresi göreceli olarak düşüktür (50-300 mIU/ml). Son doz, çocuk ve bebeklerde %95 antikor oluşturup, titresi de artmaktadır (erişkinlerde 1000-3000 mIU/ml, çocuklarda 5000 mIU/ml).Aşıya yanıtız olanlarda, birer ay arayla 4.,5., ve hatta 6. doz aşının uygulanımı ile yanıt oranı arttırılabilmektedir (196).

Son çalışmalar, aşının daha yüksek antikor titresi oluşturduğunu göstermekte ve 3-4 aya kadar gecikmiş 2. doz aşı şemayı tamamlamak için engel oluşturmamaktadır (197).

Aşılama tamamlandıktan sonra, antikor titreleri 7 yıl boyunca izlenmiş, Anti-HBs düzeyleri, yaşlı kişilerde başlangıçta hızla düşmüş fakat sonraları düşüş yavaşlamıştır. Çocuklar ve adölesan çağında bulunanlar daha sonra daha yüksek

antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyini erişkinlere göre daha uzun süre devam ettirmektedirler.

Son zamanlarda araştırmacılar Hepatit B'ye karşı canlı aşı elde etme çabasındağırlar. Bunun için HBsAg, vaccinia virüs ve adenovirüs genomuna yerleştirilmektedir. Canlı aşılar ucuz, uygulanımı kolay ve uzun yarılanma ömrü olan aşılardır. Onkojen değildirler, latent enfeksiyona da neden olmazlar. Ayrıca aynı virüse birden fazla gen ekleyerek, birden fazla antijene immünizasyon sağlanabilir. Ancak, özellikle çocuklarda, immünizasyonda arasıra ağır yan etkiler (milyonda 1-2 ölüm ve 1/50000 postvaksinal ansefalit) oluşmuştur. Ayrıca immün yetersizliği olanlarda, canlı virüs aşıları sakıncalıdır (192,198).

Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar şöyledir;

Sağlık personeli

Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar;

Hematoloji/Onkoloji ve hemodiyaliz ünitesi hastaları ve çalışanları sık ve/veya masif kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar (hemofili, talasemi vb.)

Mental retarde kişiler ve izlendikleri ünitelerde çalışanlar Persistan antijenemisi olan kişilerin izlendiği ünitelerde çalışanlar veya aynı evde oturanlar Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar Hepatit B aşısının bilinen tek kontrendikasyonu, koruyucu olarak iğerdiği thimerasole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

2.18. HBV Aşısı ve Gebelik:

Gebelik süresince aşılanma önerilmiyorsa da, bilinen bir risk faktörü yoktur. Reddy ve arkadaşları 1994'de Japonya'da HBsAg negatif olan 15 gebeye 3 doz HBV aşısı yapmışlardır. Aşılanan hiç birinde yan etki gözlenmeyip, immünojenik cevap iyi olarak değerlendirilmiştir. Annelerdeki antikor titrasyonu doğum anında 178 mIU/ml ve 3 ay sonra ise 184 mIU/ml olarak ölçölmüş. Doğumda bu annelerin bebeklerine, plasenta yoluyla Anti-HBs antikorlarının pasif transferi %100'imiş, ancak bu antikor seviyelerinin doğumdan sonra hızla düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile gebelik esnasında Hepatit B aşısının, hiçbir

komplikasyona sebep olmadan yapılabileceğini, ayrıca ilk dönemde bebeklerin, transplasental olarak geçen Anti-HBs antikorları ile korundukları görülmektedir.

2.19.Gebelikte Viral Hepatit C

Teorik olarak gebelikte hepatit C virüsü (HCV) dikey geçişi gebeliğin başlangıcında, uterus içinde, perinatal ve laktasyon döneminde olabilir. Fakat oluş mekanizması, zamanı kesin olarak bilinmemektedir. Dikey geçiş riski %5'tir. Anne sütünde ve kolostrumda %20 oranında HCV virionları tespit edilir. Annenin serumundaki HCV RNA yükü ile sütündeki HCV arasında pozitif bir ilişki vardır. Bu durum dikey geçiş riskinin artmasına neden olabilir. Fakat birçok retrospektif çalışmada bu gösterilememiştir. Gelişmekte olan ülkelerde anne sütünün yararları düşünüldüğünde, HCV dikey geçiş riskinin biraz artmasından daha önemli olmaktadır. Annede insan immünyetmezlik virüsü (HIV) varlığı, anti-C100 eksikliği, vajinal doğum, bebeğin kız olması riski arttırabilir (200).

HCV genotipi ve önceki gebelikte infekte bebek sahibi olmak, geçiş riskini etkilemez. Gebelikte, karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleri iyileşir. Bunun hemodilüsyona ikincil olabileceği düşünülmektedir. Gebelikteki immün değişikliklerin de katkısı olabilir. Bununla birlikte, birçok yazıda gebelik boyunca HCV viral yükünün arttığı gösterilmiştir. Gebelikte HCV prevalansı küçük çalışmalarda değişkenlik gösterse de Conte ve arkadaşlarının 15,000 gebeyi incelediği çalışmada %2.4 bulunmuştur (201).

Gebeliğin HCV sürecine kötü bir etkisi yoktur. Preterm eylem, konjenital anomali, düşük doğum ağırlığı riskini ve doğum komplikasyonlarını arttırmaz. İrlanda'daki bir çalışmada 36 Rh negatif kadının, anti-D immünglobulin uygulaması sonrasında HCV tip 1b ile infekte olduğu bulunmuştur. Conte ve arkadaşları 53 HCV RNA pozitif kadının, gebelikten önce ve sonraki biyopsilerini incelediklerinde, hiçbirinin sirotik olmadığını, çoğunda hafif fibrozis varlığını ve köprüleşme nekrozunun HCV tip 3a ile daha sık olduğunu bulmuşlardır (201).

Temel risk faktörleri incelendiğinde; %32'sinde IV ilaç kötü kullanımı, %24'ünde kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü bulunmuş, %40'ında ise risk faktörü bulunamamıştır (202).

HCV, semen içinde bulunabilir. Suni dölleme sırasında infeksiyon kazanılabilir. HCV virionları amniyon sıvısında da bulunabilir. Ancak dikey geçişle ilgili olmayabilir. Delamare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 22 HCV pozitif gebe kadından sadece birinin amniyosentezinde HCV RNA pozitif bulunmuştur (203).

Dikey geçişi tespit etmek için bebekte dördüncü ayda HCV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılmalıdır. Birkaç küçük çalışmada neonatal dönemde HCV RNA'nın pozitif olmasına rağmen infantlarda negatifleştiği gösterilmiştir. Anneden pasif olarak elde edilen antikorların 15-18. aya kadar infantlarda tespiti, infeksiyonun teşhisinde AntiHCV bulunmasının değerini sınırlandırmıştır (204).

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif, tanımlayıcı tez çalışmasında 01 Ocak ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine yatışı yapılan 4491 hasta taranarak 118 HBsAg pozitif, 13 AntiHCV pozitif ve 1 hem HBsAg pozitif hem de AntiHCV pozitif olmak üzere toplam 132 hasta tespit edildi. Hastaların HBsAg ve AntiHCV değerleri hastanemiz bünyesinde hizmet veren Süleyman Demirel Kan Bankası laboratuvarındaki Architect İ1000 SR ABBOT marka otomatik cihazda chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) yöntemiyle çalışılmıştır.

Tespit edilen bu 132 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yatış tanıları, yaşları, sosyodemografik özellikleri, obstetrik öyküleri, biyokimyasal değerleri, gebe iseler bebeklerinin durumu, hastanede kalış süreleri ve hepatit için risk faktörleri tanımlandı ve ilgili veriler ek:1'de sunulmuş forma işlendi. HBsAg pozitif ve AntiHCV pozitif hastalar yukarıdaki özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistikî değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel olarak aritmetik ortalama, standart sapma, standart hata, minimum, maksimum değerler gibi belirtici istatistikler hesaplandı. Oran ve yüzdeler belirlendi. Frekans dağılımları oluşturuldu. HBsAg Pozitif ve AntiHCV pozitif ölçümlerinin çapraz karşılaştırılmasında Khi Kare testi kullanıldı. HBsAg Pozitifle AntiHCV pozitif ölçümlerinin ikili karşılaştırmalarında student-t testi kullanıldı. HBsAg Pozitif ve AntiHCV pozitif ölçümlerinin arasındaki ilişkiyi incelemek için pearson korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada D.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak ve Aralık 2010 tarihleri arasında yatışı yapılmış 4491 hastanın dosyası incelenerek HBsAg pozitif 118, AntiHCV pozitif 13, HBsAg ve AntiHCV pozitif 1 olmak üzere toplam 132 hasta saptandı ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların dağılım oranları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hepatitli Hastaların Dağılımları

	Sayı (n)	%
<i>HBsAg (+)</i>	118	89,4
<i>AntiHCV (+)</i>	13	9,8
<i>HBsAg (+) ve AntiHCV (+)</i>	1	0,8
Toplam	132	100,0

Hastaların en küçüğü 15 ve en büyüğü 81 yaşında, yaş ortalamaları ise 34,05±11,11 idi. Obstetrik öykü ve operasyon sayıları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11: Hastaların Genel Özellikleri

Özellik	Ortalama±SD
<i>Yaş</i>	34,1±11,1
<i>Gravida</i>	4,2±3,7
<i>Parite</i>	2,8±3,2
<i>Abortus</i>	0,7±1,2
<i>Yaşayan</i>	2,4±2,8
<i>Operasyon sayısı</i>	0,4±0,7

Hastaların %46,2’si (n=61) 26-35 yaşları arasında olup genellikle doğurgan yaş grubunda idiler (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların Yaş Dağılım Aralıkları

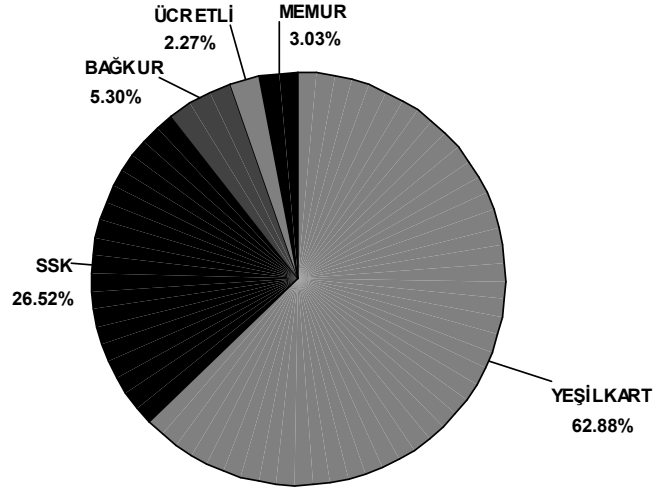
Yaş aralığı	N	%
<i>15-25</i>	25	18,9
<i>26-35</i>	61	46,2
<i>36-45</i>	29	22,0
<i>46-55</i>	12	9,1
<i>56 ve üstü</i>	5	3,8
Total	132	100,0

Hastaların %67,4'ü (n=89) ilçe ve köylerde, %32.6'sı (n=43) il merkezlerinde ikamet etmekteydi (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımları

Doğum yeri	N	%
<i>Diyarbakır (merkez)</i>	20	15.2
<i>Diğer il merkezleri</i>	23	17.4
<i>Diyarbakır (ilçe ve köyler)</i>	47	35.6
<i>Diğer ilçe ve köyler</i>	42	31.8
Toplam	132	100

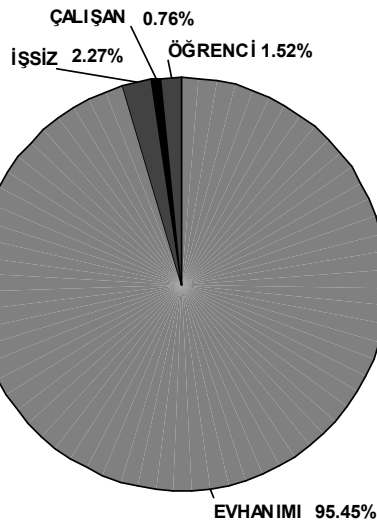
Çalışmaya alınan hastaların sosyal güvencelerine bakıldığında % 62,9'unun Yeşilkart'lı (n=83) olduğu saptandı (Şekil 14).



Şekil 14: Hastaların Sosyal Güvencelerinin Dağılımı

Yüz otuz iki hastanın 124'ü (%93,9) sadece okuryazar veya ilköğretim mezunuydu; yalnızca 1'i (%0.8) üniversite mezunu idi.

Hastaların meslek durumları incelendiğinde 129'unun (%97.7) herhangi bir işte çalışmadığı tespit edildi (Şekil 15).



Şekil 15: Hastaların Meslek Dağılımları

Hastalar kan gruplarına göre incelendiğinde %40.9'unun (n=54) A Rh (+) olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların Kan Grubu Dağılımları

Kan grubu	N	%
<i>0 Rh (+)</i>	35	26,5
<i>0 Rh (-)</i>	3	2,3
<i>A Rh (+)</i>	54	40,9
<i>A Rh (-)</i>	6	4,5
<i>B Rh (+)</i>	19	14,4
<i>B Rh (-)</i>	3	2,3
<i>AB Rh (+)</i>	9	6,8
<i>AB Rh (-)</i>	3	2,3
Toplam	132	100,0

Yatış tanılarına bakıldığında hastaların 46'sının (%34.9) gebelik komplikasyonu veya bebekle ilgili bir sorundan dolayı yatırıldığı görülmektedir (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların Yatış Tanılarına göre Dağılımları

Yatış Tanıları	N	%
<i>Gebelik (komplikasyonsuz)</i>	31	23,5
<i>Preeklamsi-Eklamsi-Hellp</i>	16	12,1
<i>Gebelik (diğer komplikasyonlar)</i>	19	14,4
<i>Fetal Anomali</i>	11	8,3
<i>Jinekolojik Problemler</i>	37	28,0
<i>Diğer Nedenler</i>	18	13,6
Toplam	132	100,0

Yatırıldıkları kliniklere göre hastaların dağılımları Tablo 16’da gösterilmiştir. Hepatit B’li hastalar daha çok obstetri, Hepatit C’liler ise jinekoloji kliniğine yatırılmıştır ancak arada istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0,064$). (Hepatit B ve C’li bir hasta Hepatit B’liler içinde gösterilmiştir.)

Tablo 16: Hastaların Yatırıldıkları Kliniklere Göre Dağılımları

	Obstetri	Jinekoloji	Toplam	p
HBsAg (+)	77	42	119	0,064
AntiHCV (+)	5	8	13	
Toplam	50	82	132	

Hepatitli 132 hastanın yatan 4491 hastaya oranı %2.94 olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 81’i (%61,4) obstetri servisinde, 51’i (%38,6) jinekoloji kliniğinde yatırılmıştı. Hastaların 84’ü (%63.6) obstetrik, 48’i (%36.4) jinekolojik bir nedenle başvurmuştu. Bu tarihlerde 2900 hastanın gebelik ile ilişkili bir neden ve 1591 hastanın da jinekolojik bir neden ile yatışının yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda obstetrik nedenle yatışı yapılanlar içinde hepatitli hastaların oranı %2.9, jinekolojik nedenle yatırılanların içinde ise %3.0 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların klinikte yatan tüm hastalara oranı HBsAg pozitif için %2,63, AntiHCV pozitif için %0,29, HBsAg ve AntiHCV pozitif için %0,02 bulunmuştur. Hastaların yatış nedenlerine göre dağılımları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Hepatitli Hastaların Yatış Nedenlerine Göre Dağılımı

Yatış Nedeni	HBsAg (+) (%)	AntiHCV(+) (%)	HBsAg (+) ve AntiHCV(+) (%)	Hepatitli Hasta Toplamı (%)	Yatan Hasta Toplamı (%)
Obstetrik	77 (2.66)	6 (0.20)	1 (0.04)	84 (2.90)	2900 (100)
Jinekolojik	41 (2.58)	7 (0.44)	0 (0)	48 (3.0)	1591 (100)
Toplam	118 (2.63)	13 (0.29)	1 (0.02)	132 (2.94)	4491 (100)

Çalışmaya dahil edilen 84 gebenin 29'u (%34,5) gebeliğin 36. ve 37. haftaları arasında yatırılmışlardır ve 11'inde (%13,1) proteinuri mevcuttur. Bebeklerin durumu Tablo 18'de gösterilmiştir. Doğum sonrası bütün bebeklere aktif ve pasif Hepatit B immünoprofilaksisi yapıldığı hasta dosyalarından tespit edilmiştir.

Tablo 18: Gebe Hastaların Bebeklerinin Durumu

Bebeklerin Durumu	N	%
<i>Sağlam</i>	49	58,3
<i>Anomalili</i>	2	2,4
<i>Abortus</i>	9	10,7
<i>Exitus</i>	9	10,7
<i>Bilinmiyor</i>	15	17,9
Toplam	84	100,0

Gebeler fetal anomaliler ve preeklampsi, eklampsi, hellp sendromu gibi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında HBsAg pozitif veya AntiHCV pozitif olmalarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,242$).

AntiHCV pozitif hastalar HBsAg pozitif hastalara göre daha yaşlı ($p=0,006$), daha çok çocuk sahibiydiler ($p=0,035$), hastanede kalış süreleri de HBsAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha fazlaydı ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların Yaş, Obstetrik Öykü, Hastanede Kalış Süreleri ve Operasyon Sayısına Göre Karşılaştırılması

	HBsAg (+) (ortalama±sd)	AntiHCV (+) (ortalama ±sd)	P
<i>Yaş</i>	32,8±9,1	46,5±20,1	0,006
<i>Gravida</i>	3,9±3,6	6,3± 3,4	0,029
<i>Parite</i>	2,6±3,1	4,6±3,8	0,038
<i>Abortus</i>	0,6±1,2	1,3±1,6	0,014
<i>Yaşayan</i>	2,2±2,7	4,0±3,0	0,035
<i>Hastanede kalış süresi</i>	6,1±7,0	15,3±17,6	0,001
<i>Operasyon sayısı</i>	0,4±0,7	0,5±0,5	0,651

Kan transfüzyonu öyküsü AntiHCV pozitif hastalarda HBsAg pozitif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,017). Eğitim, geldikleri yer, sosyal güvence ve ameliyat öyküsü açısından incelendiklerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20: Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		HBsAg(+)(%)	AntiHCV(+)(%)	HBsAg (+) ve AntiHCV(+)(%)	Toplam	p
Yaş	15-25	24 (96,0)	1 (4,0)	0 (0)	25 (100)	0,006
	26-35	58 (95,1)	2 (3,3)	1 (1,6)	61 (100)	
	36-45	24 (82,8)	5 (17,2)	0 (0)	29 (100)	
	46-55	10 (83,3)	2 (16,7)	0 (0)	12 (100)	
	56 ve üstü	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0)	5 (100)	
Eğitim	Okuryazar	111 (89,5)	12 (9,7)	1 (0,8)	124(100)	0,988
	İlköğretim	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	7 (100)	
	Yükseköğretim	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Memleket	D.Bakır(merk.)	19 (95,0)	1 (5,0)	0 (0)	20 (100)	0,853
	D.Bakır (çevre)	41 (87,2)	5 (10,6)	1 (2,2)	49 (100)	
	Diğer iller	21 (91,3)	2 (8,7)	0 (0)	23 (100)	
	Diğer (çevre)	37 (88,19)	5 (11,9)	0 (0)	42 (100)	
Sosyal Güvence	Yeşilkart	76 (91,6)	6 (7,2)	1 (1,2)	83 (100)	0,713
	SSK	31 (88,6)	4 (11,4)	0 (0)	35 (100)	
	Bağ Kur	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	7 (100)	
	Ücretli	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	
	Memur	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0)	4 (100)	
Kan Tx. Öyküsü	Yok	95 (93,1)	6 (5,9)	1 (1,0)	102(100)	0,017
	Var	23 (76,7)	7 (23,3)	0 (0)	30(100)	
Ameliyat Öyküsü	Yok	77 (90,6)	7 (8,2)	1 (1,2)	85 (100)	0,903
	Var	41 (87,2)	6 (12,8)	0 (0)	47 (100)	
Toplam		118 (89,4)	13 (9,8)	1 (0,8)	132(100)	

Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri incelendiğinde AntiHCV pozitif hastaların hematokrit (p=0,025) ve LDH değerlerinin (p=0,043) HBsAg pozitif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Biyokimyasal ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Hastaların Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Özellikler	HBsAg (+) (ortalama±sd)	AntiHCV (+) (ortalama±sd)	P
<i>HTC (g/dL)</i>	35,1±4,2	37,9±4,4	0,025
<i>HGB (%)</i>	12,5±6,5	13,0±1,5	0,771
<i>WBC (x1000)</i>	11,1±5,1	11,4±2,8	0,834
<i>PLT (x1000)</i>	239,6±82,7	264,5±105,0	0,464
<i>ALT (U/L)</i>	33,1±88,7	27,85±33,7	0,893
<i>AST (U/L)</i>	40,2±91,1	72,4±17,2	0,228
<i>LDH (U/L)</i>	315,3±323,2	512,8±813,2	0,043
<i>TBİL (mg/dL)</i>	0,77±2,1	0,877±1,8	0,659
<i>GLUKOZ (mg/dL)</i>	89,3±26,7	101,0±23,3	0,186
<i>ÜRE (mg/dL)</i>	24,7±10,9	22,1±18,0	0,654
<i>KREATİN (mg/dL)</i>	0,8±1,9	0,7±0,2	0,852

5. TARTIŞMA

Hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) infeksiyonu, tüm dünyada görülen, geçmişte olduğu gibi günümüzde de önemini sürdüren infeksiyon hastalıklarıdır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Viral hepatitler ülkemizde en sık görülen infeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle HBV ülkemiz için önemli bir sorundur (1,2).

Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500 000-1 200 000 ölüme neden olan bir virustür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'na bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (1,3).

Toplumda HBV taşıyıcı prevalansına göre yüksek ($\geq 8\%$), orta ($2-7\%$) ve düşük ($< 2\%$) endemisiteye sahip farklı ülkeler vardır. Doğu ve Güney Avrupa, Ortadoğu, Japonya ve Güney Amerika gibi Türkiye de orta endemisite profiline sahiptir (115).

Yüksek endemik bölgede taşıyıcılık % 5–20 oranındadır ve yaşamın erken dönemlerinde infeksiyon sıktır. Orta endemik bölgeler için taşıyıcılık % 2–5 ve HBs antikor (Anti-HBs) pozitifliği % 20–50 arasındadır. Düşük endemik bölgelerde ise taşıyıcılık % 0.1–2 iken Anti-HBs seropozitifliği % 10 dolaylarındadır (205).

Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır ve HBV taşıyıcılığı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, orta derecede endemik bölgelerden kabul edilmektedir (27). Yapılan değişik çalışmaların çoğu şehirlerde yaşayan erişkinlerde yapılmıştır. Oysa toplumdaki normal popülasyona ait gerçek prevalansı bulabilmek için kentler ve kırsal kesimdeki tüm yaş gruplarının taranması gerekir. Kentten ve kırsal kesimden olguları bir arada içeren nadir çalışmaların bir kısmında belirgin seropozitivite farkının olmadığı, bazılarında da HBsAg pozitifliğinin kırsal kesimde kentlere göre düşük bulunduğu belirtilmekle beraber bizim çalışmamızda kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmaların genel sonuçlarına göre ülkemizde bildirilen seropozitivite oranları %25-60'lar arasında değişmektedir. Buna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir (27,205).

Her ne kadar çeşitli çalışmalarda ülkemizin farklı bölgelerinde ve farklı popülasyonlarda değişik yüzdeler verilmekle beraber HBsAg pozitifliği ortalama %7.1 olarak kabul edilmektedir (206).

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (27,55).

Toplumumuzda normal popülasyonda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma 3544 olgu, %4,5 HBsAg seropozitifliği ile Sarpel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (207).

Bizim çalışmamızda ise HBsAg pozitiflik oranı %2,63, AntiHCV pozitif için %0,29, HBsAg ve AntiHCV pozitif için %0,02 bulunmuştur. Ülkemizde çalışmamıza benzer kadın cinsiyet üzerine yapılmış çalışmalar incelendiğinde;

Battal ve ark. (208) Ankara da HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı üzerine yaptıkları çalışmada 2629 kadın hastada HBV taşıyıcılık oranını %1.9 olarak tesbit etmişlerdir.

Kayhan ve ark. (209) İzmir'de yaptıkları çalışmada 702 kadın içerisinde HBV taşıyıcılık oranını %2.4, Altındış ve ark. (210) Afyon Bölgesinde ise HBV taşıyıcılık oranını %6 olarak saptamışlardır. Tekerekoğlu ve ark. (35) Malatya'da doğurganlık çağındaki kadınlarda (18-45 yaş grubu) HBV taşıyıcılık oranını %3.8 bulmuşlardır.

Küçükateş ve ark. (211) İstanbul'da yaptıkları taramada 1913 kadın içerisinde HBV taşıyıcılık oranını %1.3, Olut ve ark. (212) İzmir'de Kan Merkezindeki donörlerde Hepatit B ve C seroprevalansı üzerine yaptıkları çalışmada kadınlarda HBV taşıyıcılık oranını %2.99 olarak tesbit etmişlerdir.

Benzer çalışmalar bulduğumuz verilerin kadın cinsiyet için literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sadece gebe hastalar arasında HBsAg pozitiflik oranı ise %2,66 olarak bulunmuştur.

Türkiye'de gebelerde yapılan çalışmalara baktığımızda HBV endemisitesi ile uyumlu olarak HBsAg pozitiflik oranları da değişkenlik göstermektedir.

Bu konuda en geniş çalışma İstanbul'da Kuru ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kuru ve ark. (213) 5366 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansını %4,2 olarak bulmuşlardır.

Afyon bölgesinde Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 244 gebe kadında HBsAg pozitifliği %2.9 bulunmuştur (206). Van'da gebelerde HBsAg pozitifliği %3.2, Anti-HBs %19.2'dir (214). Sağsöz ve ark. (215) Kırıkkale'de 157 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada HBsAg %4.9, AntiHBs %26.4 pozitif olarak bildirmiştir.

Gebe popülasyonda HBsAg taşıyıcılığı ile ilgili yapılan çalışmalardan Karaca ve ark. (216) İstanbul'da 460 gebe kadında HBsAg oranını %4,7 bulmuşlardır. Servet ve ark. (217) polikliniğe başvuran 660 gebenin HBsAg pozitiflik oranını % 4.7 olarak saptamışlardır. Kaleli ve ark. (218) Denizli'de yaptıkları araştırmada 312 gebe kadında HBsAg pozitifliğini %7,6, Bektaş ve ark. (219) %3,9, Tekeli ve ark. (40) 741 gebede %4,45 olarak tespit etmişlerdir.

Başka bir araştırmada 760 gebenin 32'sinde (%4,2) HBsAg pozitif bulunmuş, bunların beşinde HBeAg de pozitif saptanmıştır (29). Aslan ve ark. (66) Şanlıurfa'da yaptıkları bir başka çalışmada 450 gebede HBsAg pozitiflik oranını %4,6, Saveci (125) tez çalışmasında 197 gebede %1,5 bulmuştur.

Türkiye'deki çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda, gebelerde tesbit edilen HBsAg sıklığının %3,69 ile %5,1 gibi sınırlı aralıkta değiştiği görülmekle beraber genel olarak HBsAg pozitifliğinin %1.0 ile %16,6 arasında değiştiği saptanmıştır (9,28).

Dünya genelinde yapılan çalışmalara baktığımızda; gebe popülasyonunda yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan sonuçlar endemisiteye göre farklılıklar göstermektedir. 2006 yılında Kenya'da 2241 gebede yapılan bir çalışmada, HBsAg oranı %9,3, AntiHBs oranı %30,2 olarak tespit edilmiştir (220).

Bertolini ve ark.'nın (221) 2006'da yayınlanan, Brezilya Panama eyaletinde 3188 gebede yaptığı çalışmada; eyalet genelinde gebe kadınlarda HBsAg %1,7 olarak belirlenmiştir. Baldo ve ark. (222) 1996 yılında Kuzey İtalya'da 2059 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg pozitiflik oranını %1, Jensen ve ark. (223) düşük endemisite bölgesinde yer alan Danimarka'da 4098 gebede ise %0.4 olarak saptamışlardır.

İspanya'da 2001 yılında yapılan bir çalışmada HbsAg pozitifliği %0,4 olarak tespit edilmiştir (224). Papaevangelou ve ark. (225) 1998'de Yunanistan'da 3760 gebede yaptıkları çalışmada HBsAg prevalansını %2.89 olarak bulmuşlardır.

İtalya'dan bir çalışmada 1596 gebede HBsAg varlığı araştırılmış ve %2.6 oranında pozitif bulunmuştur (226). 2004 yılında Fransa'da 15 yıllık bir retrospektif çalışmada 22859 gebe değerlendirilmiş ve HBsAg pozitifliği %0,65 olarak tespit edilmiştir (227).

Surya ve ark. (228) Endonezya'da yaptıkları 2003 yılına ait bir çalışmada 2450 gebe kadında HBsAg taranmış ve %1.9 oranında pozitiflik saptanmıştır. 10 yıl önceye ait sürveyans sonucunda saptanan HBsAg pozitiflik oranına göre (%2,6) anlamlı derecede düşme olduğu saptanmıştır.

Türkiye'de ve dünyada gebelerde yapılan çalışmalara baktığımızda HBV endemisitesi ile uyumlu olarak HBsAg pozitiflik oranları da değişkenlik göstermektedir.

Bizim yaptığımız tez çalışmasında gebe grubunda HBsAg oranını %2,6 (n=77) olarak bulduk. Bulduğumuz HBsAg oranları metaanaliz raporlarında bildirilen oranlardan düşük olmakla birlikte Türkiye'de Afyon bölgesinde %2,9'luk İzmir'deki %2.4'lük oranlara benzerlik göstermektedir. Yurt dışında yapılmış çalışmalarda sonuçlarımıza en yakın çalışmalar ise Papaevangelou ve ark. (225) 1998'de Yunanistan'da yaptıkları çalışmada buldukları %2,89 ile İtalya'dan Masia ve arkadaşlarının bulduğu %2.6 lık sonuçlardır (206,209,225,226).

Son yıllarda aşılama programının uygulanması, kan donörlerinin hepatit yönünden taranması, tek kullanımlık enjektörlerin kullanımı, perinatal yolla bulaşı önlemeye yönelik olarak ise bir çok merkezde gebelerde HBV taranmasının yapıyor olması, HBV'ye yönelik önlemler, özellikle şehirlerin yanı sıra global iletişim sayesinde kırsalda yaşayan insanların dahil olmak üzere bu konuda nispeten daha bilinçli olmaları bizim bulduğumuz oranın benzer çalışmalardaki oranlara göre düşük olmasını sağlamış olabilir.

Çoğu çalışmada gebelerdeki pozitiflik kan donörlerine göre yüksekken bizim çalışmamızda daha düşük olması sevindiricidir. Hepatit B'ye karşı yürütülen aşı çalışmaları ile önümüzdeki 30 yıl içinde Hepatit B ve ilişkili hastalıklarının azalacağı ve bu nedenle kronik hepatitlerin en önemli nedeninin Hepatit C olacağı düşünülmektedir.

HCV enfeksiyonunun ise yüksek kronikleşme olasılığı nedeniyle üzerinde önemle durulmaktadır. Son yapılan çalışmalarda HCV'nin vertikal geçişinden söz

edilmektedir. Türkiye’de gönüllü kan vericileri ve normal sağlıklı insanlarda tespit edilen HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda AntiHCV sıklığı %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle %1’i geçmemektedir (208,201,211).

Yapmış olduğumuz tez çalışmasında; çalışmaya alınan hastaların klinikte yatan tüm hastalara oranı AntiHCV pozitiflik için %0,29 bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan metaanaliz çalışmalarında toplam örnek sayısı 106.593’dür. Bunların ortalaması dikkate alındığında ülkemizdeki AntiHCV seroprevalansının %1,35 olduğu görülmektedir. Bu oran ise dünya ortalamasının altındadır (134,139).

Pahsa ve ark. (229), İstanbul’da 1190 kişide yaptıkları çalışmada AntiHCV’yi %0.17 olarak tespit etmişlerdir. Demirtürk ve ark. (230) Afyonda 1320 kişide yaptıkları çalışmada AntiHCV oranını %2,2 tespit etmişlerdir. Erden ve ark. (55) İstanbul’da 1157 olguda AntiHCV pozitifliğini %2,4 olarak rapor etmişlerdir.

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda değişik risk gruplarında AntiHCV pozitiflik oranları incelenmiş ve doğurgan yaş grubundaki kadınlarda %1,3 olarak tespit edilmiştir (139).

Yapmış olduğumuz tez çalışmasında cinsiyet olarak kadın popülasyonu üzerinde çalışıldığından dolayı ülkemizde kadın nüfusta AntiHCV pozitiflik oranlarını şehirlere göre incelersek, Afyon’da %0,7, Ankara’da %0,3, İstanbul’da %0,62, İzmir’de %0,4 olarak saptandığını görmekteyiz (9).

Yatışı yapılan 4491 hastada bulduğumuz %0,29 olan AntiHCV pozitiflik oranının literatür ile uyumlu bir değer olduğu sonucuna vardık. Ayrıca çalışmamızda yatışı yapılan gebe popülasyonu içerisinde AntiHCV pozitif olan gebe hastalarımızın oranını %0,20 olarak bulduk.

Gebelerde AntiHCV pozitifliği üzerine yapılmış olan çalışmaları irdelersek;

Tekerekoğlu ark. (35) onsekiz-kırkbeş yaş grubu kadınlarda 1000 sağlıklı kadında AntiHCV pozitifliğini %1.3 bulmuşlardır.

Tosun ve ark. (231) gebelerde AntiHCV prevalansını %0,37 bulmuşlardır. Börekçi ve ark. (232) sağlıklı gebelerde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı ve risk

faktörlerinin belirlenmesi çalışmalarında inceledikleri 114 gebede AntiHCV pozitifliğini %0,00 tesbit etmişler.

Altındış ve ark. (233) Afyon'da yaptıkları çalışmada 30 gebede AntiHCV oranını %0,00 bulmuşlardır. Bulunan bu değerler örneklem sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Kaynakgöz tez çalışmasında incelediği 351 gebede AntiHCV seroprevalansını %0,57 bulmuştur (67).

Yurtdışında gebe kadınlarda AntiHCV pozitifliği üzerine yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde; Burkino Faso'da gebe kadınlarda HCV prevalansı %5,4 bulunmuş, HCV ve HBV enfeksiyonlarına sıklıkla cinsel temas yoluyla maruz kaldığı saptanmıştır (234).

Deseda ve ark.'nın (236) Porto Rico'da 997 gebede yaptıkları çalışma sonucunda AntiHCV prevalansı %0,8 bulunmuştur. AntiHCV prevalansı HBV enfeksiyonu geçirmiş veya geçirmekte olanlarda daha yüksek rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece bir hastada hem HBsAg hem de AntiHCV pozitif bulunmuştur.

Londra'da yapılmış bir çalışmada AntiHCV prevalansı %0,8 bulunmuş, gebelerde rutin taramanın kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (237). İsviçre'de örnek bir hamile kadın grubunda %0.71'lik bir AntiHCV prevalansı ortaya çıkmıştır. Prevalansın yaşa göre değiştiği ve 25-29 arası yaş grubunda (%0.90) en yüksek olduğu görülmüştür (238). Bu çalışmaya benzer şekilde biz de AntiHCV pozitifliğinin yaşla arttığını gözlemledik.

1996 yılında Kuzey İtalya'da 2059 gebede yapılan çalışmada AntiHCV oranı %1,9 saptanmıştır. HCV enfeksiyonunda parenteral risk faktörü varlığı bulunmuş, AntiHCV prevalansı İtalyan köken, bekârlık, işsiz olmak ve abortus hikâyesi varlığıyla ilişkili bulunmuştur (222). Çalışmamızda Hepatit C ile kan transfüzyon öyküsü varlığı, çalışmıyor olmak ve kırsal kesimde oturma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Münih'te yapılan çalışmada 3712 gebede AntiHCV oranı %0,94 saptanmıştır. Bunların %20'sinde ilaç kötüye kullanımı risk faktörü iken aynı zamanda seropozitiflik kan transfüzyonu ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin HCV'nin gidişini etkilemediği sonucuna varılmıştır (239).

Kuzey İtalya’da yapılan çalışmada AntiHCV prevalansı %0,7 olarak ve aynı coğrafyadaki kan donörlerinden fazla bulunmuştur. En önemli risk faktörü olarak, i.v. ilaç kullanımı ve i.v. ilaç kullananlarla seksüel temas saptanmıştır (240).

Mısırdaki bir çalışmada 2587 hamile kadında, HCV enfeksiyonu prevalansı ve risk faktörleri incelenmiştir; bu kadınların 408 tanesinde (%15.8) HCV antikoru (AntiHCV) görülmüştür ve 279’unda (%10.8) HCV antikoru yanında HCV-RNA da pozitif bulunmuştur. %1’den azının da sarılık ve karaciğer hastalığı hikayesi vardır. Artan yaş, düşük sosyoekonomik durum ve kan nakli ya da schistosoma nedeniyle enjeksiyon terapisi görmüş olmak AntiHCV için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (241). Zimbabve’de bir çalışmada AntiHCV prevalansı %1,6 bulunmuş, prevalans 25-29 yaş aralığında olmak, önceki doğumda ölü doğum hikayesi, gebelikte sifiliz seropozitifliği ile yüksek ilişkili tespit edilmiştir. HCV tarama ve tedavi programlarından yararlanmak ve yüksek riskli popülasyonu tanımak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (242).

Pakistan’da yapılan çalışmada gebe kadınlarda HCV prevalansı %3.27 bulunmuş ve Hepatit C enfeksiyonunun geçişinde en önemli faktörün önceden geçirilmiş cerrahi girişimler olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise AntiHCV pozitif hastaların HBsAg pozitif hastalara göre daha fazla operasyon geçirdikleri saptanmıştır. Doğum sonuçlarından gestasyonel yaş, apgar skoru ve doğum ağırlığı üzerinde kontrollerle HCV pozitif olgular arasında fark saptanmamış ve enfeksiyonun bunlar üzerinde olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir (235). Çalışmamızda AntiHCV pozitiflerin daha çok çocuk sahibi oldukları saptanmış olmasına rağmen bu durum söz konusu hastaların daha yaşlı olmasına bağlanmıştır.

Brezilya’da gebelerde yapılan bir çalışmada AntiHCV prevalansı %1,5 bulunmuş; kan transfüzyonu, zenci olmak, alkol kötüye kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalık hikâyesi ve anti-HBc pozitifliği risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunun dışında partnerin çok eşliliği ve hepatit öyküsü de riski arttırmıştır. Gebelerdeki prevalans kan donörlerinden fazla bulunmuş ve seksüel temasın HCV’nin yayılmasını kolaylaştırdığı ve anneden bebeğe geçişte yüksek risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (243).

Anti HCV pozitifliği açısından belirtilen oranlar HBV enfeksiyonunda olduğu gibi, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere göre farklılık göstermektedir. Bizim

tez çalışmamızda 2900 gebe hastada bulduğumuz AntiHCV pozitiflik oranı %0,20 ve klinikte yatan 4491 hasta içerisinde AntiHCV oranı ise benzer şekilde %0,29 olarak bulunmuştur. Bu oranın, Tosun ve ark.'nın (231) gebelerde bulunduğu %0,37 AntiHCV prevalansına benzerdir. Bulduğumuz oran mısır, Zimbabve ve Brezilya'da bulunan oranlara göre düşüktür (241-243). Bunun nedeni ülkemizde i.v. ilaç bağımlılarının nispeten az olması, kan donörlerinde AntiHCV tetkikinin rutin olarak yapılıyor olmasının yanı sıra tek eşli yaşama eğilimi de olabilir.

Tez çalışmamıza aldığımız, hastaların en küçüğü 15 ve en büyüğü 81 yaşında, yaş ortalamaları ise $34,05 \pm 11,11$ idi. Hastaların %46,2'si (n=61) 26-35 yaşları arasında olup; büyük çoğunluğu kliniğin obstetri kısmında tedavi gören doğurgan yaş grubundaki hastalardan oluşmaktaydılar. AntiHCV pozitif hastalar HBsAg pozitif hastalara göre daha yaşlı (p=0,006), daha çok çocuk sahibiydiler (p=0,035), hastanede kalış süreleri de HBsAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha fazlaydı (p=0,001) (Tablo 19-20). Anti HCV Pozitif hastaların ileri yaşlarda daha fazla olmasının nedeni bu kişilerin büyük çoğunluğunun kronik hastalıkları nedeniyle izlem öyküsü olan hastalar veya jinekolojide tedavi olan obstetrik sorunların dışındaki tanılarla takip edilen hastalar olması ile açıklanabilir.

Yılmaz ve ark. (244) yaptığı çalışmada HBsAg 20 yaş altında %0,8 değerinde tespit edilmiş ve diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı düşük saptanmıştır.

Mıstık (9), Türkiye'de viral hepatitleri epidemiyolojisi-yayınların irdelenmesi isimli çalışmasında, değişik yaş gruplarında yapılmış çalışma sonuçlarının gösterdikleri farklılığa rağmen HBV ile karşılaşma şansının adolesan çağının başlangıcından itibaren yükselme eğilimine girdiğini ifade etmekte ve bu durumun aşı politikalarının düzenlenmesinde kullanılabileceği, aşısız adolesan çağı kişilerin aşılınması gerektiği sonucuna varmıştır. Aynı epidemiyolojik çalışmada AntiHCV pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımının oldukça dağınık olduğu, çocuk, adolesan ve erişkin yaş grupları arasında bazı çalışmalarda fark olmadığı ve yine bazı çalışmalarda ise kadınlarda daha yüksek pozitiflik oranlarının bulunduğu dikkati çekmiştir.

Bektaş tez çalışmasında HBsAg pozitif ve HBsAg negatif olan gebeler arasında ve HBV ile karşılaşan ve karşılaşmayan gebeler arasında yaş farkının olmadığını tespit etmişlerdir (219).

Di Bisceglie ve ark. (140,141) HCV insidansını en sık 20-39 yaş grubunda ve kronik HCV hastalarında 30-49 yaş grubunda görmüşlerdir. Kronik enfeksiyonu erkeklerde ve Afrika kökenli Amerika'lılarda daha fazla bulmuşlardır. Akhter ve ark. (245) ile Marinier ve ark. (246), yaş arttıkça Hepatit B virus enfeksiyonu riskinin arttığını ileri sürmektedirler.

Sosyoekonomik statünün bir göstergesi olarak kabul edilebilecek olan, hastaların bağlı buldukları sosyal güvence kurumlarına göre HBsAg pozitiflik ve AntiHCV pozitiflikleri incelediğimizde;

Hastalarımızın sosyal güvencelerinin %62,9'unun (n=83) Yeşilkart'lı olduğu yani düşük sosyoekonomik düzeyde buldukları saptandı. Gruplar arasında (HBsAg pozitif ve AntiHCV pozitif) sosyal güvence türü açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak her iki hasta grupta da daha çok yeşilkartlı hastaların oldukları tespit edildi.

Bu konuyu irdeleyen çalışmalara bakıldığında;

Sarpel ve ark. (206) tarafından yapılmış 3544 olguyu kapsayan çalışmada aynı yaşlarda olan ancak sosyoekonomik grupları farklı hastalar incelendiğinde sosyoekonomik düzeyin düşmesine paralel olarak HBsAg pozitifliğinin bizim çalışmamızdaki gibi arttığı saptanmıştır.

Bektaş'ın (219) "Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Hepatit B Seroprevalansı" tez çalışmasında Hepatit B ile karşılaşma durumu ile çalışma parametreleri arasında yaptıkları lojistik regresyon analizinde, HBV ile karşılaşma riskinin yeşil kartlı olanlarda 4,5 kat arttığı bulunmuştur. Ancak Kurçer ve ark. (247) çalışmasında da enfeksiyon riski ile sosyoekonomik düzey arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ertekin ve ark. (248) HBsAg pozitifliğinin sosyoekonomik düzey düşüklüğünde arttığını gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak; gebe kadınlarda HBV seropozitivitesinin epidemiyolojik olarak toplumun sosyoekonomik ve kültürel düzeyi ile değişkenlik gösterdiği, düşük sosyoekonomik ve kültürel düzeyin HBV için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda aynı zamanda hastaları geldikleri yer ya da yaşadıkları bölge açısından irdeledik. Hastaların %67,4'ü (n=89) ilçe ve köylerde, %32,6'sı (n=43) il merkezlerinde ikamet etmekteydi.

HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim arasında fark olmadığını belirten yayınlar bulunmaktadır (58). Buna karşın Mehmet ve ark. (59) kırsal kesimde HBsAg pozitifliğinin kentsel kesime göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Tez çalışmamıza aldığımız yüz otuz iki hastanın 124'ü (%93,9) sadece okuryazar veya ilköğretim mezunuydu; yalnızca 1'i (%0.8) üniversite mezunu idi. Hastaların meslek durumları incelendiğinde 129'unun (%97.7) herhangi bir işte çalışmadığı tespit edildi. Gruplar arasında eğitim seviyesi açısından istatistiksel korelasyon bulunmamıştır. Yine gruplar arasında meslekler açısından anlamlı bir fark yoktur.

Kaynakgöz (67) tez çalışmasında gebelerin herhangi bir işte çalışıp çalışmama durumuna göre değerlendirme yapmış; çalışan grupta 64 kişiden 1'inde, çalışmayan grupta 287 kişiden 15'inde HBsAg pozitifliği elde etmiş, ancak arada anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Çalışmaya alınan gebeler eğitim düzeyine göre sınıflandırılıp karşılaştırılmış, HBsAg pozitifliği en yüksek oranda ilkokul mezunlarında (%68,8) bulunmuştur.

Bektaş (219) tez çalışmasında, gebeleri eğitim durumlarına göre karşılaştırdığında, HBV seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık tespit etmemiştir. Aynı çalışmada, AntiHBs pozitif olan 46 gebenin 38'i ev hanımı, 4 tanesi sağlık personeli (2'si aşılı), 2'si öğretmen (1'i aşılı) ve 2'si diğer meslek gruplarına mensup olarak saptanmıştır. Ayrıca Hepatit B seropozitifliğini, hastaların doğum yeri ve yaşadıkları bölgeye göre değerlendirdiğinde, herhangi bir farklılık tespit etmemiştir.

Bertolini ve ark. (221) 2006'da yayınlanan, Brezilya Panama eyaletinde 3188 gebede yaptığı çalışmada gebe kadınlarda HBV prevalansını hiç eğitim almamış veya sadece ilkokul mezunu olanlar arasında daha yüksek bulunmuştur. Marinier ve ark. (246) ise çalışan annelerde HBsAg sıklığını daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda kan transfüzyonu öyküsü AntiHCV pozitif hastalarda HBsAg pozitif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,017$).

Sönmezoğlu ve ark. (249) 999 sık transfüzyon yapılan hastada viral hepatit insidansını araştırmışlar, transfüzyon volümü ile ilişkili olarak AntiHCV pozitifliğini

%12.6 bulmuşlardır. Mıstık ve ark. (9) yaptıkları epidemiyolojik analizde çoklu transfüzyon öyküsü olan hastalarda AntiHCV pozitiflik oranını % 30.1 olarak bulmuşlardır.

AntiHCV taramalarının yapılmadığı dönemde kan transfüzyonu yolu ile sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. İngiltere’de oran %0,5 iken Avustralya’da %1,1, A.B.D’de %3-4, Japonya’da %7,7, İspanya’da %11, Tayvan’da %12,5 ve Yunanistan’da %13 olarak bildirilmiştir. Talasemili veya hemofilili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (137,140).

Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucu transfüzyonla bulaşta hızlı bir azalma olmuştur. Günümüzde birçok ülkede donörler taranmaktadır ve enfeksiyon kaynağı olabilecek yüksek riskli kişiler elimine edilmektedir. Hepatit C virusunun tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000’dir. Börekçi ve ark. (232) HBsAg pozitif gebelerde ameliyat, diş çekimi, kan transfüzyonu ve ailede hepatitli kişi ile temas öyküsü belirlemişlerdir.

Çalışmamızda bir risk faktörü olarak bilinen hastalar daha önce ameliyat geçirip geçirmediklerine dair araştırıldığında %64,4’ünün (n=85) operasyon geçirmediği, %35,6’sının (n=47) geçirdiği anlaşıldı. Ameliyat öyküsü ile HBV-HCV arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kaynakgöz (67) tez çalışmasında HBsAg pozitifliği ile operasyon anamnezi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Bektaş (219) HBV’nin başlıca bulaşma yollarından olan operasyon, diş tedavisi ve kan transfüzyonu öyküleri ile HBV seropozitivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Börekçi ve ark. (232) HBsAg pozitif gebelerde ameliyat, diş çekimi, kan transfüzyonu ve ailede hepatitli kişi ile temas öyküsü belirlemişlerdir. Çukurova ve ark. (250) İzmir’de terme yakın 1026 gebede HBsAg bakmışlar, %5.75’sinde pozitiflik belirlemişlerdir. Olguların %56’sında bilinen bir risk faktörü saptanamamış, geçirilmiş operasyon, kan transfüzyon öyküsü, abortus-küretaj geçirmiş olmanın diğer risk faktörlerine göre daha önemli risk oluşturduğunu bulmuşlardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında yatışı yapılan gebeler ile diğer nedenlerle aynı klinikte yatan hastaların yaş, obstetrik öykü, sosyodemografik özellikler, biyokimyasal değerler, hastanede kalış süreleri ve benzer parametrelerin tümü kayıt edildi.

1. Ocak ve Aralık 2010 tarihleri arasında yatışı yapılmış 4491 hastanın içerisinde HBsAg pozitif 118, AntiHCV pozitif 13, HBsAg ve AntiHCV pozitif 1 olmak üzere toplam 132 hasta saptandı (%2.94).
2. Hastaların en küçüğü 15 ve en büyüğü 81 yaşında, yaş ortalamaları ise $34,05 \pm 11,11$ idi. Hastaların 84'ü (%63.6) obstetrik, 48'i (%36.4) jinekolojik bir nedenle başvurmuştu.
3. 2900 hastanın gebelik ile ilişkili bir neden ve 1591 hastanın da jinekolojik bir neden ile yatışının yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda obstetrik nedenle yatışı yapılanlar içinde hepatitli hastaların oranı %2.9, jinekolojik nedenle yatırılanların içinde ise %3.0 olarak tespit edilmiştir.
4. Hastalarımızda HBsAg pozitifliği %2,63 (n=118) Anti HCV pozitifliği %0,29 (n=13), olarak tespit edildi. Gebe olanlarda HBsAg pozitifliği %2,66 (n=77), Anti HCV pozitifliği oranı ise %0,20 (n=6) bulundu.
5. Hastaların %67,4'ü (n=89) ilçe ve köylerde, %32.6'sı (n=43) il merkezlerinde ikamet etmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların sosyal güvencelerine bakıldığında %62,9'unun Yeşilkart'lı (n=83) olduğu saptandı.
6. Yatış tanılarına bakıldığında hastaların 46'sının (%34.9) gebelik komplikasyonu veya bebekle ilişkili bir sorundan dolayı yatırıldığı anlaşıldı.
7. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri incelendiğinde AntiHCV pozitif hastaların hematokrit ($p=0,025$) ve LDH değerlerinin ($p=0,043$) HBsAg pozitif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

8. Eğitim düzeyi, geldikleri yer, sosyal güvence ve ameliyat öyküsü açısından incelendiklerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
9. AntiHCV pozitif hastalar HBsAg pozitif hastalara göre daha yaşlı ($p=0,006$) ve hastanede kalış süreleri de HBsAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha fazlaydı ($p=0,001$).
10. Kan transfüzyonu öyküsü AntiHCV pozitif hastalarda HBsAg pozitif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,017$).
11. Gebeler fetal anomaliler ve preeklampsi, eklampsi, hellp sendromu gibi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında HBsAg pozitif veya AntiHCV pozitif olmalarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,242$).
12. Hasta dosyalarından HBsAg pozitif annelerin doğan bebeklerine HBV açısından aktif ve pasif immunoprofilaksi yapıldığı anlaşılmıştır.

Öneriler:

Türkiye'nin orta endemik bölgede bulunması nedeniyle düşük sosyoekonomik düzeyde yaşayanların yanı sıra tüm halkımıza konuya ilişkin halk eğitimleri planlamak, afiş ve broşür dağıtmak, görsel ve basılı medyada konuya daha çok yer ayrılmasını sağlamak yolu ile toplumu bilinçlendirme yoluna gidilebilir.

Aile sağlığı merkezlerinde Aile Hekimlerinin kendilerine bağlı nüfusta risk altında ve taşıyıcı durumdaki bireylerin tümüne ulaşarak gerekli danışmanlık ve tedavi yönetiminde aktif rol almalarının önemi büyüktür. HBV ve HCV ile karşılaşma durumu açısından gebe takiplerinin kaliteli ve düzenli hale getirilmesi konusuna özen gösterilebilir. Düzenli gebe takiplerinde tespit edilen HBsAg pozitif kadınlardan doğacak bebekleri korumak amacıyla doğum sonrasında bebeğe yapılacak aşı, immunglobülin gibi girişimler konusunda ailenin bilgilendirilmesi ve Anti HCV pozitif hastalarda doğum sonrası takip sağlanabilir.

İkinci basamak sağlık kurumlarında danışmanlık hizmetinin yanı sıra evlilik öncesi sağlık kurul raporlarında HBsAg pozitif olgular özel eğitime alınarak partnerlerine yönelik korunma yolları anlatılabilir.

Üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ise bu kurumların bünyesi içinde bulunan hepatoloji-perinataloji-viroloji gibi üst ihtisas dalları hocaları tarafından belli aralıklarla yeni gelişmeler konusunda birinci basamak ve ikinci basamakta hizmet veren sağlık çalışanlarına yönelik bilgileri güncelleme amaçlı toplantılar düzenlenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441.
2. Aygen B: Hepatit A Virusu. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M:İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;1340-1349.
3. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34(suppl):1 –3.
4. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. J Infect 2006;52:202-206
5. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005:407-425.
6. World Health Organization, Geneva. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:341-348.
7. Tabak F. Akut Viral Hepatitler. Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı (Tabak F), Nobel tıp Kitabevleri, 2. Baskı, İstanbul, 2003, s:233-242.
8. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.86-120.
9. Mıstık R, Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi - yayınların irdelenmesi, ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007; Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 1. baskı, 2007;s:10-50.
10. Saveci E, Gebelerde Hepatit B seroprevelansı Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi İstanbul;2006; s.10-24.
11. Yalçın S. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Çapa. İstanbul KLİM/K Derg 1(1):4-5(1988).
12. Yalçın S: Akut Hepatitin Patolojisi, T Tıp Ak Mecm, 10:36 (1976).
13. Lichtrnan S S: Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts, Lea Febiger (1953).

14. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000;64(1):51-68.
15. Ustaçelebi Ş., Ergünay K. viral hepatit 2007 VHSD kongre kitabı 2007 s: 96-107.
16. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:292-2970.
17. Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH. Immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987;28:14-25.
18. Crowther RA, Kiselev NA, Bottcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V et al. Three-dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electro cryomicroscopy. *Cell* 1994;77:943-950.
19. Hu J, Toft DO, Seeger C. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 1997;16:59-68.
20. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001;75:5343-5351.
21. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2923-2970.
22. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-10.
23. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825-829.
24. Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997;25:1022-1027.
25. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for

- endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993;168:1133-1139.
26. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43-50.
 27. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003:121-128.
 28. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:160-165
 29. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44(supp 1):6-9.
 30. Fisker N, Pedersen C, Lange M et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus infections in Denmark. *J Clin Virol* 2004;31:46-52.
 31. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis* 2005;37:622-627.
 32. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) Genotip Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:451-454.
 33. Aslan G, Ulukanlıgil M, Harma M, Seyrek A, Taşçı S. Şanlıurfa’da Gebelerde HBV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2001;2:324-326.
 34. Yuen MF, Sablon E, Tanaka Y et al. Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, core promoter and precore mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong. *J Hepatol* 2004;41:119-125
 35. Tekerekoğlu MS, Aktaş E, Özerol İH, Durmaz R. Onsekiz-Kırkbeş Yaş Grubu Kadınlarda HBsAg, AntiHCV ve anti-HIV Seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 2004;9:46-49.
 36. Şencan İ, Şahin İ, Sertbaş Y, Balbay Ö, Bulut İ. Kronik Hastalığa Sahip Olanlarda HBV ve HCV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:111-115.
 37. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005;42:480-485.
 38. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M ve ark. Akut Hepatitli Olgularımızın Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir İnceleme. *Viral Hepatit Derg* 2001; 2:294-297.

39. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S, Bechini A. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:224-229.
40. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kılıçturgay K, Badur S (eds.), *Viral Hepatit 2001*, 1. baskı, İstanbul, Deniz Ofset, 2000:10-55.
41. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 1995;1:38-41.
42. Öncü S, Ertuğrul B, Çağatay A, Eraksoy H, Özsüt H, Çalangu S. Erişkin Hastalarda Akut Viral Hepatit Epidemiyolojisi Değişiyor mu?. *Viral Hepatit Derg* 2002;8:514-517.
43. İkici N, Ural O. Hepatit B Virusünün Aile İçi Geçişi. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:82-87.
44. Birengel S. Akut Viral Hepatit B’li Olguların Klinik ve Muhtemel Bulaş Yolları Açısından Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:148-151.
45. Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Taşyaran MA. Akut Viral Hepatit Olgularının Değerlendirilmesi *Viral Hepatit Derg* 2001;3:379-382.
46. Leblebicioğlu H, Eroğlu C; Hepatit Çalışma Grubu Üyeleri. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:537-541.
47. Kaygusuz S, Çuhadar F. Askerlerde HBsAg Araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2001;1:260-262.
48. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virusü (HBV) Genotip Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:451-454. 32-Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11:1976-1980.
49. Devecioğlu C, Dikici B, Yıldırım İ, Boşnak M. Kan ve kan ürünleri verilen hastalarda hepatit A, B, C ve E seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 1999;2:65-68.
50. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBsAg ve AntiHCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi. *Klinik Derg* 2001;14:22-24

51. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Uçmak H, Aslan S, Ayaz C, Hoşoğlu S. Diyarbakır İlinde Kan Donörlerinde HBsAg ve AntiHCV Prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:56-59.
52. Arabacı F, Şahin HA, Şahin İ, Kartal Ş. Kan Donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL Seropozitifliği. *Klimik Derg* 2003;16:18-20.
53. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBsAg ve AntiHCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi. *Klimik Derg* 2001;14:22-24.
54. Karabay O, Şencan İ, Kayaş D, Şahin İ. Batı Karadeniz Bölgesi Kan Donörlerinde HBsAg ve AntiHCV Sıklığı. *Viral Hepatit Derg* 2002;8:502-504.
55. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palandüz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003;12:180-188
56. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palandüz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003;12:184-188.
57. Demirtürk N, Demirdal T, Altındiş M, Aktepe OC. Yatılı Okullarda Hepatit B ve C Enfeksiyonları: Bir Okul Taramasının Sonuçları. *Klimik Derg* 2004;17:191-192.
58. Karabay O, Serin E, Tamer A ve ark. Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:11-13.
59. Mehmet D, Melikşah E, Şerif Y, Günay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpp J Infect Dis* 2005;58:15-19.
60. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde HAV, HBV, HCV Seropozitifliğinin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:88-96.
61. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in an urban paediatric population in Turkey. *Public Health* 2003;117:49-53.

62. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S, Bechini A. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:224-229.
63. Ergönül Ö, Işık H, Baykam N, Erbay A, Dokuzoğuz B, Müftüoğlu O. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Sağlık Çalışanlarında Hepatit B Enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg* 2001;2:327-329.
64. Dinçer D, Beşışık F, Yıldız A ve ark. Böbrek Nakli Olmuş Hastalarda Viral Hepatit Göstergeleri. *Viral Hepatit Derg* 2001;1:253-255.
65. Şencan İ, Şahin İ, Sertbaş Y, Balbay Ö, Bulut İ. Kronik Hastalığa Sahip Olanlarda HBV ve HCV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:111-115.
66. Aslan G, Ulukanlıgil M, Harma M, Seyrek A, Taşçı S. Şanlıurfa'da Gebelerde HBV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2001;2:324-326.
67. Kaynakgöz Özgül Ö Gebelerde HBs Ag VE ANTI-HCV Seroprevalansı UzmanlıTezi İSTANBUL2008 s:10-15.
68. Yavuz T, Özdemir İ, Şencan İ, Arbak P, Behçet M, Sert E. Seroprevalence of varicella, measles and hepatitis B among female health care workers of childbearing age. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:383-386.
69. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:64-69.
70. Dikici N, Ural O. Hepatit B Virusünün Aile İçi Geçişi. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:82-87.
71. Taşyaran M. A. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik viral hepatit 2007 VHSD Kongre Kitabı s:118-122.
72. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187-92.
73. Amarpurkar DN, Amarpurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1:192-5.
74. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
75. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.

76. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.
77. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
78. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001;41:329-32.
79. Liang TJ, Hasegawa K, Rimón N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-9.
80. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39:1281-7.
81. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28:1390-7.
82. Kurt H. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (eds) *Viral Hepatit 2003*. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;129-34.
83. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:3-25.
84. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E et al. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg –positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histological evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987;7:3
85. Özsan M. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik Vhsd *Viral Hepatit 2007 Kongre Kitabı* s:124-135.
86. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000:1652-85.
87. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2005*, İstanbul: Orhan matbaası, 2005:128-50.

88. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.;2003;p.86-120.
89. Saveci E, Gebelerde Hepatit B seroprevelansı Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi İstanbul; 2006.
90. Alkan G N, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998;(1):56-58.
91. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:2738-61.
92. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology, 8th Ed, Washington, D.C.: ASM Press, 2003: 1464-79.
93. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, J Hepatol. 2006; 44:71-6.
94. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1350-70.
95. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. J Clin Microbiol. 2003;41:1901-6
96. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2005, İstanbul: Orhan matbaası, 2005:128-50.
97. Wang J-T, Wang T-H, Seu J-C, et al. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in plasma of volunteer blood donors negative for hepatitis B surface antigen, J Infect Dis. 1991; 163:397-402.
98. Ljunggren KK, Nordenfeldt E, Kidd A. Correlation of HBeAg/anti-HBe, ALT levels and HBV-DNA PCR results in HBsAg positive patients, J Med Virol. 1993;39:297-302.
99. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:175-202.

100. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus, *AIDS* 2002;16:131-3.
101. Lok AS, Zovlim F, Locarnini S, et al. Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LIPA HBV DR assay, *J Clin Microbiol.* 2002;40:3729-34.
102. Kobayashi S, Ide T, Sata M. detection of YMDD motif mutation in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers, *J Hepatol.* 2001;34:584-6.
103. Beşışık F. Kronik HBV tedavisinde nükleozid analogları kongre kitabı vhsd yayını viral hepatit 2007,s:196-205.
104. Eddleston ALWF and Dixon B: Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1. edit, UK, Pennine Press 1990.
105. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990;(suppl 1):5-10.
106. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337(24):1733-45.
107. Henry L. Chan et. all. Hepatitis B. Eugene R Schiff. Michael F. Sorrell, and Willis C. Maddrey. (ed). Schiff's Diseases of The Liver, Lippincott-Raven publishers 8. edit, Philadelphia 1990:757-791.
108. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002;24(9):1363-83.
109. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1):828-34.
110. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38Suppl 1:S90-103.
111. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S93-8.
112. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120(7):1828-53.
113. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001;1(4):232-41.

114. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089-94.
115. Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):50-57.
116. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-16):1-32.
117. Tekeli E. Hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma viral hepatit 2007 VHSD yayını s:178-182.
118. Khouri ME, dos Santos VA. Hepatitis B: epidemiological immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004;59(4):216-224.
119. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LAB. Multicenter syudy on the immunogenicity and sefety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2004;99(8):865-871.
120. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-1340.
121. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:650-655.
122. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needen for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-565.
123. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
124. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998/6856.

125. Saveci E. Gebelerde Hepatit B Seroprevalansı Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi İstanbul- 2006;s.5-15.
126. Türkoğlu Salih hepatit C virusu viroloji ve seroloji Viral Hepatit 2007 kongre kitabı s:228-250.
127. Imagen obtained from Louis E. Henderson (Frederick Cancer Research Center
128. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A J, et al. Isolation of a cDNA clone derived rom a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. Science 1989;244:359-362.
129. McGarvey MJ, Houghton M. Structure and molecular virology. Hepatitis C virus. Viral Hepatitis, Howard c Thomas, Stanley Lemon, Arie Zuckerman (eds), third edition, kitabında; 2005:381-405
130. Yoo B J, Spaete R R, Geballe A P, et al. 5' end-dependent translation initiation of hepatitis C virus RNA and the presence of putative positive and negative translational control elements within the 5' untranslated region. Virology 1992;889-899.
131. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, kitabında, 2005:1951-1981.
132. Han J H, Shyamala V, Richman K H, et al. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:1711-1715.
133. Fong T-L, Shindo M, Feinstone SM, et al. Detection of replicative intermediates of hepatitis C viral RNA in liver and serum in patients with chronic hepatitis C. J Clin Invest 1991;88:1058-1060.
134. Dolar ME. Klinik Karaciğer hastalıkları. 'Hepatit C virus enfeksiyonu'. 1. baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:247-83.
135. Kaynakgöz Özgül Ö Gebelerde HBs Ag VE ANTI-HCV Seroprevalansı UzmanlıTezi İSTANBUL 2008 s:30-35 hev replikasyonu
136. Türkoğlu Salih hepatit C virusu viroloji ve seroloji VİRAL HEPATİT 2007 kongre kitabı s:228-244.

137. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005:407-425.
138. World Health Organization, Geneva. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:341-348.
139. Sünbül M. Hcv Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi Ve Korunma viral hepatit 2007 kongre kitabı VHSD s:208-219.
140. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. Lancet 1998;351:351–55.
141. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004;140:465-479.
142. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
143. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004;140:462-464.
144. Lauer GM, Alker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345(1):41-52.
145. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
146. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. Am J Public Health. 1996;86(5):655-661.
147. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units—a review. Rev. Med. Virol. 1999;9:101-109.
148. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, Bedani PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. Nephron. 1995;70(3):301-306.
149. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med. 1991;15;325(7):454-460.

150. Yazdanpanah Y, Boelle PY, Carrat F et al. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients: model-based estimates in France. *J Hepatol* 1999;30:165-169.
151. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. *Med J Aust* 1992;157:227-230.
152. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(2):270-271.
153. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006;35:295-300.
154. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2002;17:476-481.
155. Terrault NA, Busch M, Murphy E et al. Sexual transmission of hepatitis C virus in heterosexual monogamous couples-the HCV-partners study (abstract). *Hepatology* 2003;38:183A.
156. Vandelli C, Renzo F, Romano L et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855-859.
157. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl.1):66S-70S.
158. Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S et al. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *J Gastroenterol* 2003;38:1053-1059.
159. Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma. In: Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit* 2003. 1. Baskı. Ankara. Karakter Color A.Ş. 2002:199-221.
160. Menedez SR, Garcia MR, Sanchez san Roman et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991;19:341-1433.
161. Mondello P, Patti S, Vitale MG, D'Accardo AM, Spano C. AntiHCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of the liver-preliminary results. *Infection.* 1992;20(1):51-52.

162. Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;46(4):460-464.
163. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 94* (Ed.) Kılıçturgay K, Tayt Ofset. İstanbul. 1994;191-235.
164. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında AntiHCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1996;1:46-49.
165. Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(2):134-151.
166. Pares A, Barrera JM, Caballeria J et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology.* 1990;12(6):1295-1299.
167. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(7):1022-1026
168. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(11):1039-1043
169. Nalpas B, Driss F, Pol S, Hamelin B, Housset C, Brechot C, Berthelot P. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 1991;12(1):70-74.
170. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet.* 1989;28;2(8670):1004-1006.
171. Chung HT, Lee USK, Lok ASF. Prevention of transfusion hepatitis B and C by screening blood donors for antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993;18:1045-1049.
172. Abrignani S, Galli G, Houghton M. Prevention. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). *Viral hepatitis.* Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005:553-567.

173. Henderson DK. Managing Occupational Risks for Hepatitis C Transmission in the Health Care Setting. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):546-568.
174. Akıncı E. Bodur H. viral hepatit 2007 vhsd kongre kitabı s:220-226.
175. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005:1822-1838.
176. WHO. World Health Report 2002. Annex table 2: deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2001.
177. Akıncı E. Bodur H. viral hepatit 2007 vhsd kongre kitabı s:220-226.
178. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6 th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005:1950-1981.
179. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002:820-835.
180. Şentürk H. HCV enfeksiyonu: Klinik bulgular ve tanı. Tekeli E, Balık İ (ed). *Viral Hepatit* 2003:222-225.
181. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:1606-1612.
182. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):S35-46. 7- Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002:1377-1400.
183. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005:1844-1855.
184. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:1606-1620.
185. Poynard T, Yuen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
186. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35-40.

187. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002:1377-1400.
188. Lavillette D, Morice Y, Germanidis G, et al. Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection. J Virol 2005;79:6023-34.
189. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005;201-241.
190. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005;113-124.
191. Tahan V.Kalaycı C.Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi Viral Hepatit 2007 Vhsd S:246-255.
192. Şener K.Hbsag(+) Gebelerde Transplental Geçişin Araştırılması (Uzmanlık Tezi) İstanbul-2005 S:23-27.
193. Syndmann D.Current concepts hepatitis in pregnancy. N.Engl.J.Med. Now.28, 1985,313(22)1398-1401.
194. Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, Boyer TD (eds). Hepatology a textbook of liver disease. 3rd ed. USA: WB Saunders Company, 1996; 1734-59. Kurt M, Tayfur Ö, Harmancı Ö, Batman F.hacettepe tıp dergisi Gebelikle ilgili karaciğer hastalıkları cilt 36 sayı 1 mart 2005 s:53-60.
195. Adivorsy Commitee for immunization Practies Update on HBV prevention, MMRW,1987;36:353.
196. Usluer G: Hepatit B profilaksisi, 1997;9-11.
197. Andree FE: Summary of safety and efficacy data an a yeast derivated hepatitis vaccinia. Am J.Med. 1989;87: 145.
198. Bilgiç A.Hepatit B'den özgül korunma."K.Kılıçturgay(ed), viral hepatit 94, 1. baskı kitabında 1994;121-123".

199. Halluer J.VHPB. Summary of strategies and recommendations vaccine. 1995;13:561-563.
200. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Milan: Blackwell Science, 2002;471-9.
201. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. Hepatology 2000;31:751-5.
202. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:201-4.
203. Delamare C, Carbonne B, Heim N, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. J Hepatol 1999;31:416-20.
204. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:201-4.
205. Özdemir D, Kurt H, HBV infeksiyonlarının epidemiyolojisi, ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007; Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 1. baskı, 2007;s:108-122.
206. Yılmaz M, Altındış M, Cevrioğlu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırthan E. Afyon Bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları Kocatepe Tıp Dergisi 2004 Mayıs;5:49-53.
207. Mıstık R. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu, 2000.
208. Battal I, Kurt H, Tekeli E. Ankara'da sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. V. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2000:P-B14.)
209. Kayhan B. Evlilik öncesi hepatit B tarama sonuçları. VI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2002:48.
210. Altındış M. Afyon Bölgesinde bazı gruplarda hepatit B ve C infeksiyon sıklığı. İnfeksiyon Derg 2001;5:277-281
211. Küçükateş E, Bilgen H. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi hepatit B ve C taraması. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2004:97.

212. Olut AI, Köse Ş, Kula A, İyi T. Tepecik SSK Eğitim Hastanesi Kan Merkezindeki donörlerde hepatit B ve C seroprevalansı. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2004:112.
213. Kuru U, Turan O, Kuru N. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1996;15(3):248-251.
214. Zeteroğlu Ş, Şahin G, Deveci A, Güvercinci M, Sürücü R. Van İli Bölgesindeki Gebelerde HBV ve HCV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:433-435.
215. Sağsöz N, Apan T. Gebelerde tetanoz, hepatit B ve rubella seropozitiflik oranları. *T Klin J Gynecol Obst* 2002;12:52-55.
216. Karaca Ç, Karaca N, Usta T. ve ark. Gebe popülasyonda hepatit B, C, D virus enfeksiyonu sıklığı ve hepatit C virusunun perinatal yolla geçiş oranı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003;2 (3):122-124.
217. Servet Kölgeliler¹, Dilek Güler², Hayati Demiraslan³Adıyaman'da gebe kadınlarda HBsAg ve AntiHCV Sıklığı *Dicle Tıp Derg/Dicle Med J Cilt/Vol* 36,No 3,191-194.
218. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E. Gebelerde ve bebeklerinin kordon kanlarında HBsAg. *Perinatoloji Dergisi* 1997;5(1):0.
219. Bektaş M Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Hepatit-B Seroprevalansı Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi)
220. Okoth F ve ark. Seroprevalance of Hepatitis B markers in pregnant women in Kenya. *East Africa J*, 2006;83 (9):485-93.
221. Bertolini DA, Pinho JRR, Saraceni CP. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Parana State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1083–1090.
222. Baldo V, Fleroani A, Menegon T, Grella P, Paternoster DM, Trivello R. Hepatitis C virus, hepatitis Bvirus infection in pregnant Women in Nort – East Italy: a seroepidemiological study. *Eur J Epidemiol* 2000 Jan 16(1):87- 91.
223. Jensen L, Heilmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, Krogsgaard K. Efficiency of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant

- women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(6-7):378-82.
224. Gutierrez-Zufiaurre N ve ark. Seroprevalence Of antibodies Against T.Pallidum, Toxoplasma Gondii, rubella Virus, HBV, HCV and HIV In Pregnant Women. Departmanto de Microbiologia, Hospital Universitario de salamanca, Spain.2007.
 225. Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D. Adherance to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect Dis*. 2006 May 9;6:84.
 226. Masia G, Minerba L, Aresu C, Burundu A, Campanelli C, Pedron M, Rose G, Tiroto MT, Coppola RC. Frequency of the screening for HBV infection in pregnant women and application of immunoprophylaxis in Newborns to HBV carrier women. *Ig Sanita Pubbl* 2003 Nov-Dec;59(6):373-82.
 227. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University ospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):973-8.
 228. Surya IG, Kornia K, Suwardewa TG, Mulyanto, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J Med Virol* 2005 Apr;75(4):499-503.
 229. Pahsa A, Özsoy M.F, Altunay H. İstanbul'da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999;41(3):325-330.
 230. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. *Turk J Gastroenterol*. 2006 Dec;17(4):267-72.
 231. Tosun Y. S, Erensoy S, Özacar T. Gebelerin ve bebeklerin hepatit virüs infeksiyonları yönünden araştırılması ve izlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:153-159.
 232. Börekçi G, Otağ F. Sağlıklı gebelerde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg* 2004;18:219-223.

233. Altındış M, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Özdemir M. Seropositivity and genotyping analysis of HCVs in Afyon, Turkey. Posters/ Journal of Clinical Virology 2003;27:16-72.
234. Collenberg E, Ouedraogo T, Ganame J. Seroprevalence of six different viruses among pregnant women and blood donors in rural and urban Burkina Faso: a comparative analysis. Journal of Medical Virology 2006;78:683-692.
235. Jaffery T, Tariq N, Ayub R. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. Coll Physicians Surg Pak. 2005 Nov;15(11):716-9.
236. Deseda CC, Sweeney PA, Woodruff BA. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infection among women attending prenatal clinics in San Juan, Puerto Rico, from 1989–1990. Obstetrics & Gynecology 1995;85:75-78.
237. Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. Gut. 2000 Aug;47(2):277-80.
238. Prasad LR, Spicher VM, Kammerlander R. Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland: seroprevalence and sociodemographic factors. Swiss med wky 2007;137:27-32.
239. Hillemanns P, Langenegger P, Langer BC. Prevalence and follow-up of hepatitis C virus infection in pregnancy. Z Geburtshilfe Neonatol. 1998 May-Jun; 202(3):127-30.
240. Marranconi F, Fabris P, Stecca C. Prevalence of AntiHCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. Infection. 1994 Sep-Oct;22(5):333-37.
241. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Narooz S. Prevalence of and risk factors for hepatitis C in rural pregnant Egyptian women. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005 Nov 7;16289168
242. Madzime S, William MA, Mohamed K. Seroprevalence of hepatitis C virus infection among indigent urban pregnant woman in Zimbabwe. Cent Afr J Med. 2000 Jan;46(1):1-4.

243. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus(HCV) infection among pregnant Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Sep;70(3):319-26.
244. Yılmaz K, Alagözlü H, Aktaş C. Acil servise başvuran seçilmiş hastalarda HBsAg, anti-HBs ve AntiHCV seroprevalansı. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor.* 2002;8(3):284-286
245. Akhter Talukte MOK, Bheniyan N, Chowdhury TA, İslam MN, Beum S: Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Mother and Its Transmission to Infants. *Indian J Pediatr,* 59:411-15,1992.
246. Marinier E, Barrois V, Larouze B: Lack of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection in Senegal. *West Africa j Pediatr,* 106:843-47, 1985.
247. Kurçer MA, Pehlivan E. Hepatitis B seroprevalance and risk factors in urban areas of Malatya. *Turk J Gastroenterol* 2002;13(1):1-5.
248. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Seroepidemiology of hepatitis B infection in an Urban pediatric population in Turkey. *Public health* 2003.
249. Sönmezoğlu M, Aydınok Y, Canatan D ve ark. Sık transfüzyon alan hastalarda viral hepatit insidansının transfüzyon volümü ile ilişkili insidansı ve önlem için yapılması gerekenler: Çok merkezli araştırma. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2004:119.
250. Çukurova K, Köksal A, İvit H. Türk toplumunda sağlıklı gebelerde hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) prevalansı. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2004;42:49-52.
251. Çivi S, Marakoğlu K, Bitirge M Viral Hepatitin Epidemiyolojisi ve Maliyet Analizi Türkiye Aile Hekimliği Dergisi *Turkish Journal of Family Practice* Cilt 10 Sayı 2, 2006.

EK :1

Dosya Değerlendirme Formu					
1-Form no:					
2-Dosya no:					
3-Protokol no:					
4-Ad soyad :					
5-Telefon no:					
6-Yaş:					
7-Eğitim durumu:	İlk	Orta	Lise	Üniversite	Lisans üstü
8-Meslek:					
9-Eş meslek :					
10-Memleket:					
11-Gravida :					
12-Para:					
13-Abortus:					
14-Yaşayan :					
15-Kan grubu:					
16-HBsAg:					
17-Anti HCV:					
18-Teşhis:					
19-Gebelik haftası :					
20-Yapılan operasyon :					
21-Operasyon öyküsü:		Var		Yok	
22-Kan transfüzyonu:		Var		Yok	
23-Htc:					
24-Hgb:					
25-Plt:					
26-Alt:					
27-Ast:					
28-LDH:					
29-Tbil:					
30-Gluk:					
31-Üre:					
32-Kreatin:					
33-Proteinuri:					
34-Fetal Cinsiyet:		E		K	
35-Apgar:					
36-Anomali:		Var		Yok	
37-Çocuk İmmünizasyonu:		Var		Yok	
38-Yattığı Gün					
39-Sonuç:					