



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSTE GİZLİ VİRAL  
HASTALIKLAR  
(HBV, HCV, HIV TARAMASI)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cuma KILIÇOĞLU  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Behçet AL**

**GAZİANTEP–2018**

**Gaziantep Üniversitesi Tarafından Desteklenmiştir.**

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSTE GİZLİ VİRAL**  
**HASTALIKLAR**  
**(HBV, HCV, HIV TARAMASI)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cuma KILIÇOĞLU**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Behçet AL**

**Gaziantep Üniversitesi Tarafından Desteklenmiştir.**


**TEZ ONAY SAYFASI****T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

ACİL SERVİSTE GİZLİ VİRAL HASTALIKLAR  
(HBV,HCV,HIV TARAMASI)

Dr. Cuma KILIÇOĞLU

02.01.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....  4.

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....


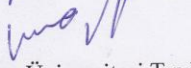

Prof. Dr. Behçet AL  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. Behçet AL  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Behçet AL 
2. Prof. Dr. Cuma YILDIRIM 
3. Doç. Dr. Uğur LÖK (Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi)
4. Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
5. Doç. Dr. Suat ZENGİN 

## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sürecime akademik ve sosyal anlamda birçok katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çoğu zaman bir hocadan ziyade bir ağabey gibi yaklaşım sergileyen tez danışmanı hocam Sayın. Prof. Dr. Behçet AL'a; değerli hocalarım Sayın. Prof. Dr. Cuma YILDIRIM, Sayın. Prof. Dr. Şevki Hakan EREN ve Sayın. Doç. Dr. Suat ZENGİN'e; istatistik çalışmamda çok fazla emeği ve katkısı olan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇETİNDAS'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve keyif aldığım, hiçbir zaman beni üzmeyen ve utandırmayan değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bugünlere türlü fedakârlıklarla getiren aileme; iyi günde kötü günde, hastalıkta sağlıkta her daim destekleriyle yanımda olan kıymetli eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Cuma KILIÇOĞLU  
Gaziantep-2018

## II. İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAY SAYFASI</b>	3
<b>ÖNSÖZ</b>	3
<b>İÇİNDEKİLER</b>	4
<b>ÖZET</b>	5
<b>ABSTRACT</b>	6
<b>KISALTMALAR</b>	7
<b>TABLO LİSTESİ</b>	8
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	9
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	10
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	12
2.1. Hepatit B Virüsü	12
2.2. Hepatit C Virüsü	17
2.3. HIV Virüsü	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	36
<b>4. BULGULAR</b>	38
<b>5. TARTIŞMA</b>	42
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	44
<b>7. KAYNAKLAR</b>	46

### III. ÖZET

#### ACIL SERVİSTE GİZLİ VİRAL HASTALIKLAR (HBV, HCV, HIV TARAMASI)

Dr. Cuma KILIÇOĞLU

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Behçet AL

Aralık-2018, 53 Sayfa

**AMAÇ:** Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 01.10.2018-01.12.2018 tarihleri arasında başvuran, daha önce hepatit veya HIV tanısı olup olmadığını bilmeyen hastalarda randomize şekilde HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV tetkiklerini çalıştık ve gizli kalmış kronik viral hastalıkların oranını tespit etmeyi hedefledik.

**MATERYAL VE METOD:** Acil Tıp Anabilim Dalı'na bağlı olarak çalışan Erişkin Acil Servisine 01.10.2018 ile 01.12.2018 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvuran ve bulaşıcı viral hastalığı olup olmadığını bilmeyen sağlıklı erişkin hastalarda randomize olarak HBsAg, anti HCV ve Anti HIV tetkikleri çalışıldı. Tetkik sonuçları SPSS 23.0 ve AMOS programı kullanılarak analiz edildi.

**BULGULAR:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 01.10.2018-01.12.2018 tarihleri arasında başvuran ve daha önce bilinen bulaşıcı viral hastalığı olmayan 800 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalara ait kan örneklerinden HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV tetkikleri çalışılmıştır. Çalışma sonucunda HBsAg pozitifliği %2, Anti-HCV pozitifliği %0,8 bulunmuştur. HIV pozitif hastaya rastlanmamıştır. Hastaların ortalama yaşı 32,7 ( $\pm$ 16,9), kadın/erkek oranı %54,2 / %45,8 dir. Daha önce herhangi bir cerrahi operasyon öyküsü olanlar %16,3, kronik hastalığı olanlar %23,3, kronik ilaç kullanımı olanlar %21,9'dur. Alkol/madde kullanımı öyküsü sorusunda madde kullanımı belirten hasta olmamıştır. Düzenli şekilde alkol kullandığını belirten olmamakla birlikte ara sıra alkol aldığını (sosyal içici) beyan edenlerin oranı %8'dir. Daha önce kendisine kan verildiğini beyan edenlerin oranı %5,6'dır. Hastaların yaşadığı evde bulaşıcı viral hastalığı olanlar sorgusunda 8 tanesi (%1) HBV, 4 tanesi (%0,5) ise HCV pozitif birey olduğunu söylemiştir. HBV'ye karşı aşılama öyküsü oranı toplamda %15,5'tir

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Türkiye'de rutin çocuk HBV aşılmasının başladığı 1998 tarihinden sonra doğanlarda HBV pozitifliği görülmemiş olması aşılamanın başarısını göstermektedir. Bu nedenle HBV'nin ilerleyen yıllarda prevalansının düşeceği ön görülmektedir. HCV için herhangi bir koruyucu aşı bulunmaması nedeniyle geçmiş yıllara oranla prevalansta belirgin bir değişme görülmemiştir. Ev içi bulaşların önlenmesi için HCV'ye karşı etkin bir aşı geliştirilinceye kadar toplumsal farkındalık oluşturulmalıdır. HIV ülkemizde çok düşük oranlarda görülmesine karşılık hala günümüzde önemli bir toplum sağlığı konusudur. Çalışmamızda HBV/HCV/HIV sıklığı düşük görünse de bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle sağlık personellerinin kişisel korunma yöntemlerine tamamiyle riayet etmesi gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Acil servis, HBV, HCV, HIV, Kronik, Viral.

#### **IV. ABSTRACT**

### **OCCULT VIRAL DISEASES IN EMERGENCY DEPARTMENT**

(HBV, HCV and HIV prevalence in emergency department patients)

Cuma KILIÇOĞLU

Residency Thesis, Department of Emergency Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Behçet AL

December-2018, 53 pages

**AIM:** In this study, we have performed randomly HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV tests in patients who admitted to the Adult Emergency Department of Gaziantep University Faculty of Medicine Şahinbey Research and Practice Hospital between 01.10.2018 and 01.12.2018 to determine the rate of occult chronic viral diseases.

**MATERIAL AND METHOD:** HBsAg, Anti HCV and Anti-HIV tests were randomly performed to healthy adult patients who applied to the Emergency Department, for any reason, between 01.10.2018-01.12.2018 and there patients did not know if there was any contagious viral disease. Examination results were analyzed by SPSS 23.0 and AMOS programs.

**RESULTS:** : 800 patients who admitted Gaziantep University Şahiney Research and Practice Hospital Adult Emergency Department between 01.10.2018-01.12.2018 and without any defined viral infectious diseases were included in this study. HBsAg, Anti HCV, Anti HIV tests of blood samples of the patients were studied. The mean age of patients was  $32,7 \pm 16,9$  and the female/male ratio was 54,2% / 45,8%. As a result of the study, HBsAg positivity and Anti-HCV positivity were found as 2% and 0,8%. HIV positive patient were not found. Of patients, 16,3% had a previously surgery, 23,3% had a concomitantly chronic disease and 21,9% had a chronic drug (medication) use. All patients denied chronic alcohol/narcotic drug use. Just 8% of patients were social drinker. 5,6% patient received blood transfusion previously. The question of viral positive homemate ratio results were; 8 patients of HBV (1%), 4 patients (0,5%) of HCV. The rate of vaccination againsts HBV was 15,5%.

**DISCUSSION AND CONCLUSIONS:** After routine HBV vaccination of children since 1998 in Turkey, the non occurrence of HBV positivity shows the success of vaccination. Therefore, it is predicted that the prevalence of HBV will decrease in the following years. There is no significant change in prevalence of HCV compared to previous years due to lack of any protective vaccines for HCV. For prevention of house transmissison a social awareness should be constructed until the development of vaccines for HCV is obtained. Although HIV is rarely seen in our country, it is still an important public health issue today. Although HBV/HCV/HIV frequency seem to be low in our study, health care providers should fully do the personal protection methods due to the high risk of transmission.

**KEY WORDS:** Emergency medicine, HBV, HCV, HIV, Chronic, Viral.

## V. KISALTMALAR

<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>SB</b>	: Sağlık Bakanlığı
<b>HBsAG</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan immünyetmezlik virüsü
<b>Anti- HbS</b>	: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor
<b>Anti - HBc</b>	: HBV cor antijenine karşı gelişen antikor
<b>Anti - HBe</b>	: HBV e antijenine karşı gelişen antikor
<b>Anti-HCV</b>	: HCV'ye karşı gelişen antikor
<b>Anti-HIV</b>	: HIV'e karşı gelişen antikor
<b>AIDS</b>	: Erişkin İmmün Yetmezlik Sendromu
<b>KHB</b>	: Kronik Hepatit B
<b>AHB</b>	: Akut Hepatit B
<b>KHC</b>	: Kronik Hepatit C
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler Karsinom
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>cccDNA</b>	: covalently closed circular DNA
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>GGT</b>	: Gamaglutamil transferaz
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbant assay
<b>ART</b>	: Antiretroviral tedavi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü



## VI. TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Dünya genelinde HBsAg pozitiflik oranları

**Tablo 2.** Dünyada HCV insidansı

**Tablo 3.** Dünyada Yıllara Göre Anitretroviral Tedavi / Ölüm Oranları

**Tablo 4.** Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Yaş Grubu Ve Cinsiyete Göre Dağılımı 01 Ekim 1985–31 Aralık 2017

**Tablo 5.** Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Ve Ölümünün Yıllara Göre Dağılımı 2012–2016 Yılları Arası

**Tablo 6.** Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Olası Bulaşma Yollarına Göre Dağılımı 01 Ekim 1985–31 Aralık 2017

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan hastaların Yaş/Cinsiyet Grupları

**Tablo 8.** HBV ve HCV hastalarının cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 9.** Kronik Hastalık Varlığı ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 10.** Kronik İlaç Kullanımı ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 11.** Cerrahi Öyküsü ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 12.** Alkol Kullanımı ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 13.** Kan Replasmanı Öyküsü ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 14.** Evde Bulaşıcı Viral Hastalıklı Birey Varlığı ile HBV ve HCV ilişkisi

**Tablo 15.**Özet Tablo

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** HBV genomun yapısı.

**Şekil 2.** HCV Genomik Yapı

**Şekil 3.** HCV'nin Replikasyonu

**Şekil 4.** Dünya' da HCV Epidemiyolojisi

**Şekil 5.** HIV'in Şematik görünümü

**Şekil 6.** HIV replikasyon d6ngüsü

**Şekil 7.** Ülkelerin HIV prevalansı



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Türkiye’de Acil Servis muayene sayıları toplam hasta yükü içerisinde en büyük paya sahiptir. 2017 yılının ilk 10 ayında toplam 76.884.439 (%25,97) acil muayene hizmeti verilmiştir. (1) Hasta popülasyonunun hemen her çeşidine hizmet verilen acil servislerde göz ardı edilen bulaşıcı kronik viral hastalıklara dikkat çekmek gerekmektedir.

DSÖ 2017 verilerine göre dünya nüfusunun 2 milyardan fazlasının HBV ile enfekte ve 257 milyon kişinin de kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun neden olduğu komplikasyonların sonucu olarak yılda yaklaşık 887 bin kişi ölmektedir (7).

Hepatit B ilk olarak milattan önce 450’li yıllarda Hipokrat tarafından tarif edilmiş, ancak asıl keşif 1964’te Blumberg’in Avustralyalı bir hastanın kanında HBsAg tespiti (Avustralya Antijeni) ile meydana gelmiştir (8).

Hepatit B akut veya kronik olabilmektedir; akut HBV enfeksiyonu altı aydan daha uzun sürerse enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronik enfeksiyon genellikle hayat boyu sürmekte ve uzun dönemde siroz ve karaciğer kanserine hatta ölüme neden olabilmektedir (9).

Günümüzde yaygın olarak görülen hepatit virüsü; akut ve kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom (HCC)’un en önemli nedenlerindedir. Karaciğer kanseri olgularının %60-80’i HBV (hepatit B virüs) ile ilişkilidir (6).

Farkındalığın artması, taramaların yaygınlaşması ile tanı konulmamış olgular saptanmış, HBV pozitif olgu sayısı artmıştır. Ancak yapılan metaanalizlere göre KHB prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir. Etkili bir aşısı olmasına rağmen HBV’nin dünya genelinde halen çözülememiş bir sorun olduğu da gerçektir (7).

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90’ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95’inde doğal bağışıklık, %5’inde kronik enfeksiyon gelişir. KHB’lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir (8).

KHB enfeksiyonu seyrinde viral replikasyonun klinik tabloyu, tedaviye cevabı ve prognozu yakından etkilediği bilinmektedir. Yüksek viral replikasyonda komplikasyon görülme oranı artar (9). Bu yüksek HBV ile oluşan karaciğer hasarı, skar doku formasyonu yani fibrozis ile siroz gelişimine yol açar. Altta yatan nedenin uzaklaştırılması, karaciğerde fibrozis oluşumundan sorumlu hücrelerin klirensi ile sonuçlanarak, reversibl fibrozis oluşturur. Klinik çalışmalar göstermiştir ki; KHB tedavisinde, antiviral tedavi ile viral replikasyonun

supresyonu, karaciğer histolojisinin iyileşmesi, fibrozis gelişiminin engellenmesi ve komplikasyonların önlenmesi sağlanmaktadır (10).

HCV ilk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanan bir RNA virüsüdür. Bu tarihten önce Hepatit A ve B'den farklı bir virüsün hepatit yaptığına dair epidemiyolojik veriler vardı ve bu hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmişti (32).

HCV, karaciğer parankim hasarına yol açan temel sebeplerden birisidir. Flaviviridae ailesinden Hepacivirüs genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahip bir mikroorganizmadır (36).

HCV hepatotropik bir virüs olduğundan insana bulaştığında direkt hepatosit üzerindeki reseptöre yapışır. Hepatosit içerisinde zarfından ayrılarak RNA genomu haline döner. Genomdaki yapısal (Kor,E1,E2) ve yapısal olmayan proteinler (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ) virüs ve konağın proteaz enzimleriyle birbirinden ayrılır. Kalıp rolü yapan Messenger RNA'lar (mRNA) bu proteinlerin kopyalanmasını ve virusun replikasyonunu sağlar. Yeni virüs oluşuktan sonra ekzositozla hücreden dışarı atılır. Günde yaklaşık 10 trilyon kez çoğalır. Bu çoğalma esnasında oluşan hatalar yedi tane genotip ve seksenden fazla subtipin oluşmasına neden olur (37).

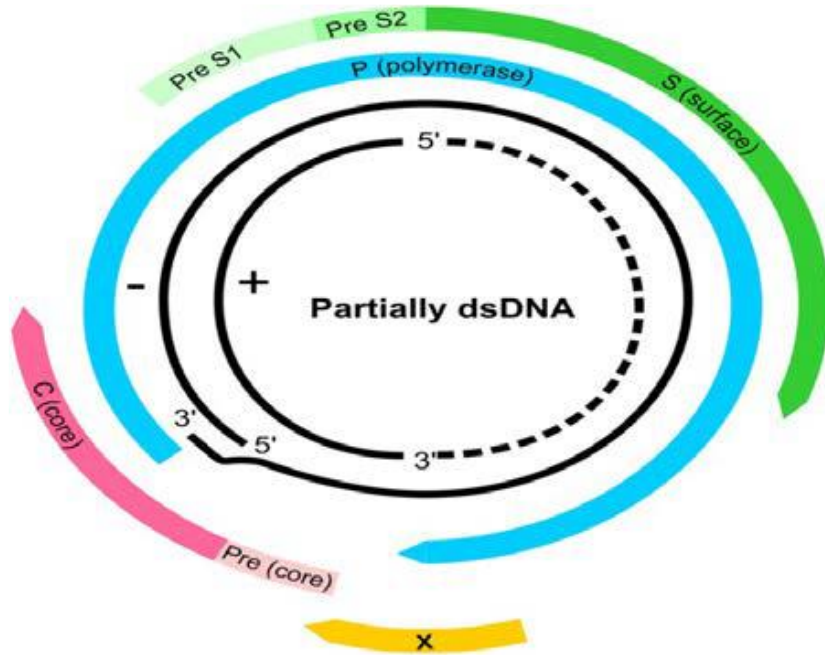
İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), edinsel immün yetmezlik sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS)'nun etkenidir. İnsan immün yetmezlik virüsünün yol açtığı enfeksiyon ve onun son dönemi olan Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu nedeniyle, hastalığın ilk tanımlandığı 1981 yılından bugüne kadar yaklaşık 78 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş ve yaklaşık 39 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Bu nedenle HIV/AIDS önemli bir halk sağlığı sorunudur (88,89,90).

Bu çalışmamızda üniversitemiz acil servisine 01.10.2018-01.12.2018 tarihleri arasında başvuran sağlıklı hastalarda bilinmeyen ve gizli kalmış bulaşıcı kronik viral hastalıkların prevalansını bulmayı amaçladık. Bu araştırmada herhangi bir nedenle acil servise başvuran hastalardan alınan kan örneklerinde HBsAG, Anti-HCV, Anti-HIV antikorlarını çalıştık. Bu sayede ciddi sağlık sorunları doğurabilecek viral hastalıkların toplumdaki yaygınlığını değerlendirmek, önlem alınma suretiyle korunulabilecek hastalıklara karşı farkındalığı arttırabilmek mümkün olabilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsü

DNA virüsü olan HBV, Hepadnaviridae ailesinden olup viral genomu 3200 nükleotitten oluşmakta ve kısmen çift zincirli DNA (relaxed circular DNA, rcDNA) olarak adlandırılmaktadır. HBV virionları (veya Dane partikülleri) 42 nm'lik bir çapa sahip olup bir glikolipid zarfın içine yerleştirilmiş nükleokapsid çekirdekten oluşmaktadır. Zarf, lipitlerden ve ikozahedral nükleokapsidi (28 nm) çevreleyen üç yüzey glikoproteininden oluşmaktadır. Nükleokapsitte ise virüs DNA'sı, virüs DNA'sının sirküler yapısının oluşmasını sağlayan bir enzim olan DNA polimeraz, HBcAg ve korun bir protein yan ürünü olan çözünebilir HBeAg bulunmaktadır (21). Bu kompakt genomda genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerine kodlanmış olup bu sarmal, 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir: yüzey proteinlerini (üç HBsAg formu, küçük, orta ve büyük) kodlayan PreS1/PreS2/S; HBeAg ve HBcAg'yi kodlayan precore/core; DNA polimerazı kodlayan P geni; X proteinini kodlayan X geni. HBV tarafından üç viral antijen sentezlenmektedir (Şekil 1). HBsAg, HBeAg ve HBcAg; bunlardan HBsAg, HBeAg kanda serbest formda saptanabilirken, HBcAg yalnızca hepatosit çekirdeğinde ve kanda Dane partikülü içinde bulunmakta ve serbest formda saptanamamaktadır. Konakçı, bu 3 antijenin her birine karşı sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikorlarını üretebilmektedir (5)



Şekil 1. HBV genomun yapısı.

HBV, DNA virüsü olmasına karşı revers transkriptaz enzimini kodlamakta ve RNA aracılığıyla kopyalanmaktadır. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür olarak HBV yer almaktadır. HBV viral kopyalanma sırasında RNA kopyaları için bir şablon olarak işlev gören cccDNA oluşturma yeteneğine sahiptir. Oluşan bu cccDNA, HBV'nin hepatosit içinde kalmasına izin vererek virüs üretiminin devamlılığını sağlayan, viral DNA'nın kararlı bir formudur. cccDNA konakçı hücre elimine edilinceye kadar virüsün ömür boyu hepatosit içinde kalmasına yol açabildiğinden, bu durum HBV tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. HBV tedavisi için kullanılan mevcut antiviral tedaviler, viral replikasyonu etkili bir şekilde baskılayabilmektedir; ancak cccDNA rezervuarı nedeniyle HBV'nin kalıcı olarak yok edilmesi mümkün olamamaktadır. Çoğu retrovirüs gibi HBV de onkojenik potansiyele sahip olduğundan, dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü sırasında yer alan HCC için önemli risk faktörüdür. Bu virüsler, kronik enfeksiyonların yanı sıra, siroz ve HCC gelişimi de dahil olmak üzere ciddi karaciğer hastalıklarının nedeni olabilmektedir (6).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg-pozitif kronik hepatit B, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg negatif kronik hepatit B olmak üzere 4 aşamada değerlendirilmektedir. Ancak tüm aşamalar her hastada görülmeyebilir (11).

### 2.1.1. Hepatit B Epidemiyolojisi

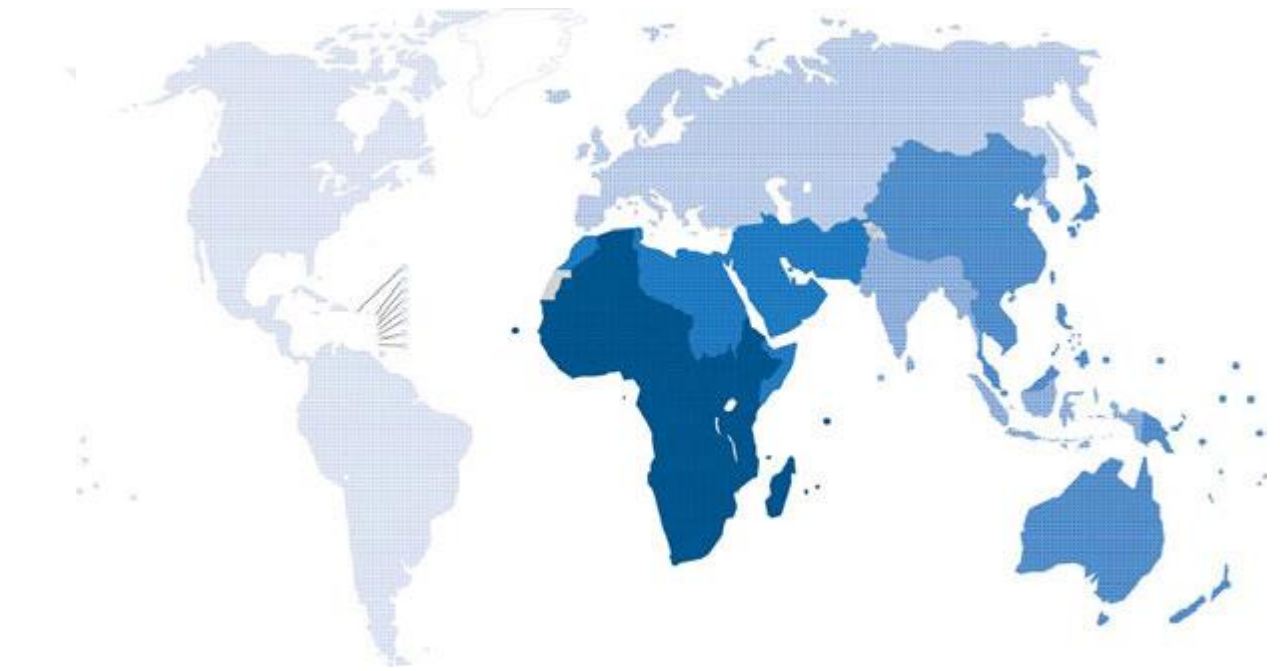
2017 DSÖ verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 257 milyon insanın da kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. 2015 yılında görülen hepatit B kaynaklı olan 887 bin ölümün çoğuna siroz ve HCC gibi komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir (7).

Güvenilir ve etkin aşıya rağmen, hala dünyada kronik HBV enfeksiyonu olan yaklaşık 240 milyon kişi bulunduğundan bu durum önemli bir küresel sağlık yükü getirmektedir. Birçok epidemiyolojik ve moleküler çalışmada KHB enfeksiyonunun HCC gelişimi için ana risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde enfeksiyonlar arasında kronik HBV yaklaşık %5 oranında görülürken, neonatal enfeksiyonlarda bu oran %90'a ulaşmaktadır. HBV genel olarak doğrudan sitopatik etkilere neden olmazken, devam eden bir immunreaksiyon ve karaciğerde devamlı bir enflamasyon varlığında karaciğer hasarını indüklediği (fibroz, siroz ve HCC) düşünülmektedir (9).

Dünyada HBsAg prevalansı ülkelere göre yüksek ( $\geq$ %8), yüksek-orta (%5– 7), düşük-orta (%2-4) veya düşük (<%2) endemisite bölgelerine ayrılmıştır (18). HBsAg pozitifliği dünya genelinde %0,1-20 arasındadır. Düşük prevalans (<%2) alanları Batı Avrupa, Amerika Birleşik

Devletleri (ABD) ve Kanada'yı içermektedir (9). Ülkemizde HBV görülme sıklığı %1,2 ile 2,1 arasında bulunmaktadır(82). Bu bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon riski %20'den azdır. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılmaktadır. Adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve parenteral ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı bu bölgelerde en önemli bulaş yolu olarak saptanmıştır. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde edinilen enfeksiyonlar, HBV enfeksiyonu gelişimi için büyük risk oluşturmaktadır (23).

**Tablo 1. Dünya genelinde HBsAg pozitiflik oranları (82)**



WHO region	Map key	Prevalence of HBsAg (%)		
		Best	Lower	Higher
African Region		3.0	2.0	4.7
Region of the Americas		0.2	0.1	0.5
Eastern Mediterranean Region		1.6	1.2	2.1
European Region		0.4	0.2	0.8
South-East Asia Region		0.7	0.5	1.6
Western Pacific Region		0.9	0.6	1.3
<b>Total</b>		<b>1.3</b>	<b>0.9</b>	<b>2.2</b>

Source: WHO, work conducted by the London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM). See Annex 2.

Düşük-orta prevalans bölgeleri, yaşam boyu %20-60 enfeksiyon riski ile Akdeniz ülkelerini, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'yı kapsamaktadır (9). Ülkemizin de yer aldığı düşük-orta prevalans bölgeleri her iki bölgenin bulaş özelliklerini taşımaktadır. Ek olarak bu grupta sağlıkla ilişkili güvenli olmayan uygulamaların da önemli bir bulaş yolu olduğu tespit edilmiştir (23). Bu bölgelerde enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde edinilmektedir ve genellikle bulaş yolu olarak perkütan veya horizontal bulaş görülmektedir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde HBeAg pozitifliği annelerde az olduğundan perinatal bulaş nadiren görülmektedir. Amazon bölgesinde enfeksiyonun en önemli bulaş yolu cinsel temastır ve HBV'ye bağlı olarak sıklıkla fulminan hepatit hastalığı görülmektedir (23). Yüksek-orta prevalans bölgesinde ömür boyu enfeksiyon olasılığı %60'ın üzerinde olan Güneydoğu Asya, Çin ve Sahra Altı Afrika yer almaktadır. Yüksek prevalans bölgesi ise Batı Afrika'yı kapsamaktadır (9). Bu bölgelerde yetişkinlerin %70'den fazlası enfeksiyona karşı bağışıklık göstermektedir. Ana bulaş yolu olarak perinatal ve horizontal bulaş görülmektedir. Asya'da perinatal bulaş, Afrika'da ise horizontal bulaş ön plandadır (23).

En gelişmiş ülkelerde aşılama stratejilerinin uygulanması nedeniyle yeni enfeksiyonların görülme sıklığı azalmıştır. Enfeksiyonun asemptomatik seyrinden dolayı pek çok vaka tespit edilmediği için kesin veriler elde edilememektedir. Almanya'da, 2014 yılında 2374 akut hepatit B (AHB) vakası (100.000 kişide 0,9 insidans) saptanmıştır. ABD'de AHB insidansı 1990'dan 2010'a kadar önemli ölçüde azalmıştır. Yüksek veya orta prevalans alanlarından düşük prevalans alanlarına sürekli artan göç nedeniyle tahminler zor olsa da aşılama programlarının uygulanmasıyla insidans için bir düşüş beklenmektedir (9).

Çoğu ülkede akut HBV enfeksiyonu insidansı azalmakla birlikte, HBV ile ilişkili komplikasyonlar hala artmaktadır. Bunun nedenleri arasında aşılama etkilerinin gecikmesi ve HBV tanısının geç konulması düşünülebilmektedir. HBV'ye bağlı HCC insidansının yaşa göre düzeltilmiş oranlarına bakıldığında, aşılama programlarının başlatılması ile sürekli bir düşüş görülebilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, yenidoğanlarda HCC insidansının, kontrol grubuna kıyasla, aşılama grubunda, 0,16'lık bir tehlike oranı ile anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (9). Ülkemiz düşük-orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır ve yaklaşık 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (19). HBV prevalansı ülke içinde coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle beraber ülkemizin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı %6 olarak belirtilirken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12,5-14,3 arasında görülmektedir (25). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (The European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) tarafından Eylül 2010'da hazırlanan hepatit



B'ye ilişkin raporda, Türkiye'de genel popülasyonda HBV enfeksiyonu prevalansının %2-8 arasında olduğu tespit edilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg pozitifliği %64, HCC vakalarında ise HBsAg pozitifliği %54 olarak bildirilmiştir. Bu rapora göre Türkiye, Avrupa Ülkeleri ile kıyaslandığında hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biridir (19)

### 2.1.2. HBV Bulaş Yolları

HBV'nin dört ana bulaş yolu bulunmaktadır.

2.1.2.1.*Perkütan (parenteral) bulaş*: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile temas sonucu bulaş olmaktadır. Etkili bir HBV bulaş şekli olup, maruziyet sonrası profilaksisi olmayan veya uygun aşılama yapılmayan hastalarda %30'a kadar risk oluşturabilmektedir. Parenteral ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, diyaliz, dövme yaptırma, kulak deldirme, hızma takılması, akupunktur gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleri arasında yer almaktadır. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilmektedir (10).

2.1.2.2.*Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar)*: HBV'nin cinsel yolla bulaşması, özellikle erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde, çok partnerli heteroseksüel kişilerde, seks işçileriyle temas halinde olan aşılanmamış erkeklerde veya HBV taşıyıcılarının cinsel partnerlerinde ortaya çıkabilmektedir. Düşük prevalanslı bölgelerde en sık cinsel yolla bulaş görülmektedir (10).

2.1.2.3.*İnfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal)*: Gebelik sırasında, doğum sırasında ve/veya doğum sonrasında anneden bebeğe bulaş olabilmektedir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olmaktadır. Bunların %90'ında enfeksiyon kronikleşmektedir. HBeAg negatif anneden doğan çocukların ise %10-20'si enfekte olmaktadır. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Anne sütünde çok az miktarda HBV saptanmasına rağmen, hepatit B'nin anne sütünden geçtiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (10).

2.1.2.4.*Horizontal yol:* Ciltte veya mukus membrandaki küçük çatlaklar yoluyla virüsün ev halkı, aile içi ve çocuktan çocuğa geçişini içermektedir. Tükrük ve semendeki virus yükü seruma kıyasla daha az olsa da, tükrük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunmaktadır. Anne ve çocuk, kardeşler ve yakın arkadaşlar gibi yakın temaslar ile küçük deri kesikleri, ısırıklar veya oyuncakların, aletlerin ve traş bıçağı gibi ortak eşyaların paylaşılması ile bulaşın meydana geldiği görülmüştür (10, 22).

## 2.2.Hepatit C Virüsü

HCV ilk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanan bir RNA virüsüdür. Bu tarihten önce Hepatit A ve B'den farklı bir virüsün hepatit yaptığına dair epidemiyolojik veriler vardı ve bu hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmişti (32).

HCV, karaciğer parankim hasarına yol açan temel sebeplerden birisidir. Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahip bir mikroorganizmadır (34).

HCV hepatotropik bir virüs olduğundan insana bulaştığında direkt hepatosit üzerindeki reseptöre yapışır. Hepatosit içerisinde zarfından ayrılarak RNA genomu haline döner. Genomdaki yapısal (Kor,E1,E2) ve yapısal olmayan proteinler (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ) virüs ve konağın proteaz enzimleriyle birbirinden ayrılır. Kalıp rolü yapan Messenger RNA'lar (mRNA) bu proteinlerin kopyalanmasını ve virusun replikasyonunu sağlar. Yeni virüs oluştuktan sonra ekzositozla hücreden dışarı atılır. Günde yaklaşık 10 trilyon kez çoğalır. Bu çoğalma esnasında oluşan hatalar yedi tane genotip ve seksenden fazla subtipin oluşmasına neden olur (35).

### 2.2.1. HCV Virion ve Genomik Yapı

HCV yaklaşık 50 nm çapında, lipit zarf taşıyan küçük bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. HCV'nin immunelektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılı olmuş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir (11). HCV genomu tek sarmallı pozitif RNA molekülüdür. Tek bir "open reading frame" (ORF) içeren yaklaşık 3020 aminoasitli poliproteini kodlar (37).

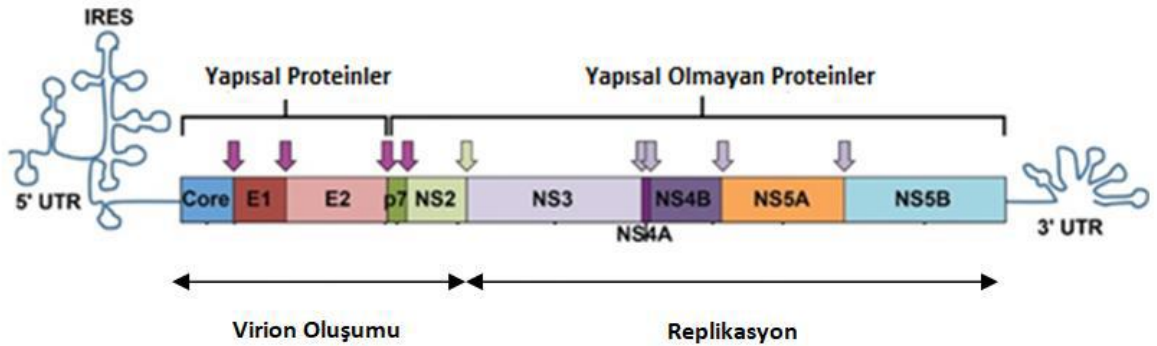
ORF'nin 5' ve 3' uçlarında 230 ve 341 nükleotidlerinde “nontranslated regions” (NTR) vardır. 5' ve 3' NTR'nin her ikisi de poliprotein çevrilmesi ve genom replikasyonu için gerekli RNA yapısını içerir. Etkenin pozitif RNA virüsü olarak değerlendirilmesinin sebebi mRNA görevi yapabilen tek sarmallı bir RNA içermesidir. 5' NTR, 332-342 nükleotid uzunluğunda tüm dünyadaki genotipler arasında çok fazla benzerlik gösteren bir bölgedir. I'den IV'e kadar yapısal domain içerir. Domain III “psödoknot” içerir. Domain IV'te ORF'nin translasyon 4 başlangıç kodonu bulunur. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 24 ile kırkıncı nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan “internal ribosome entry site” (IRES)'ı oluşturur. AUG kodonu, ribozomun 40S alt birimine bağlanmayı ve poliprotein translasyonunun başlamasını IRES aracılığı ile sağlar. HCV genomundaki IRES bölgesi konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir. 3' NTR bölgesi değişken 40 nükleotidlik bölge ve değişmez ana bağlanma yapısını da içeren, HCV genotipi içinde korunan 98 nükleotidlik internal poli/poliprimidin bölgesini içerir. Bu bölge viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynar. HCV'nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere “poly U” veya “poly A” ile sonlanmaktadır. “Poly U” bölgesinden sonra çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda 3' dizisi bulunmaktadır. Bu bölgenin replikasyon sırasında negatif RNA zincir sentezinin başlamasında replikaz tanıma bölgesi olarak çalıştığı düşünülmektedir (36).

HCV ORF'sinin kodladığı poliprotein, translasyon esnasında ve sonrasında endoplazmik retikulum membranında hücrel ve viral proteazlar ile on ayrı proteine dönüşür. Bunların bir kısmı virüsün enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan yapısal proteinlerdir. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler. Poliproteinlerin N ucundan itibaren yaklaşık dörtte birlik bölümü yapısal proteinleri, kalan kısmı ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur (36).

Yapısal proteinler bir viral kapsid olan kor ve iki zarf glikoproteini E1 ve E2 dir. Konak hücre sinyal peptidazları ile salınırlar. Yapısal proteinler viroporin olduğu düşünülen 63 aminoasit içeren membran peptidi p7 ile yapısal olmayan proteinlerden ayrılır. Kor proteini çok immünojenik bir proteindir. Önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır. Bunun dışında Hepatit B virüsü (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi, tümör oluşumu, apoptoz ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi birçok biyolojik etkisi vardır (38). Proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge “hypervariable region” 1

(HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile % 80'den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplara taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir. Bir diğer çok değişken bölge HVR-2 genotip 1 ile infekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur. Yedi aminoasitte %100 dizi farkı gösterilmiştir (39).

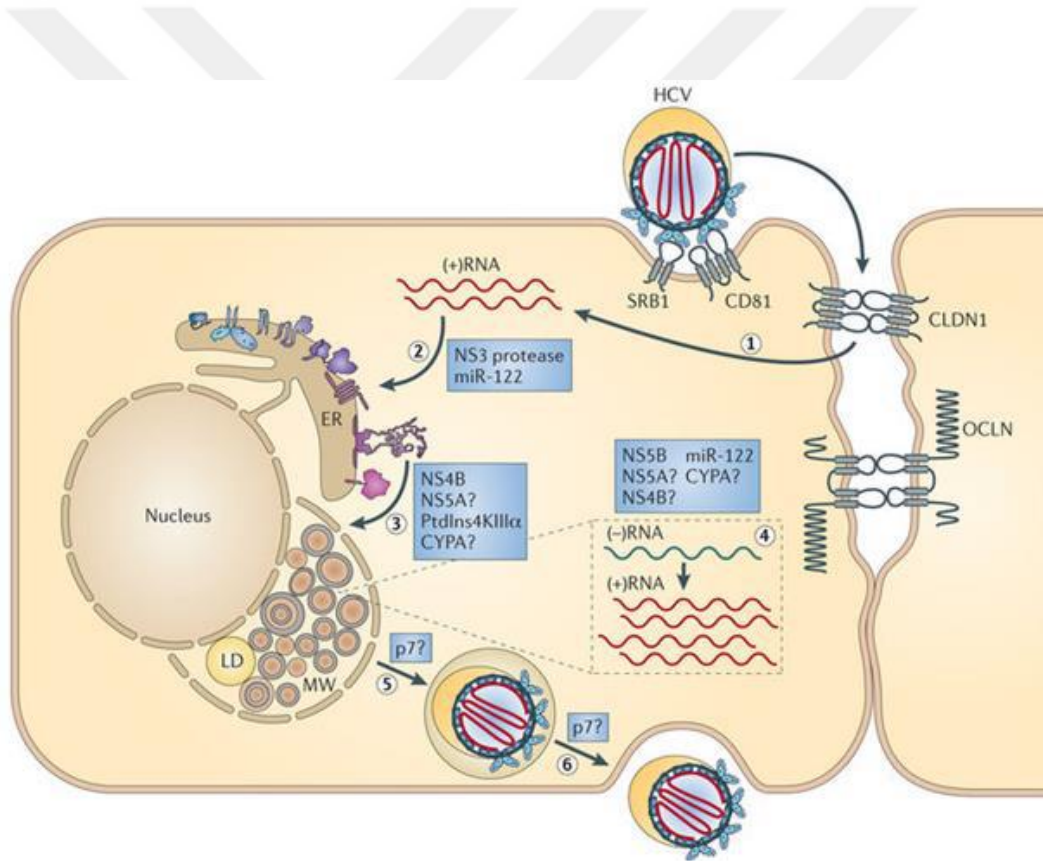
Yapısal olmayan (nonstructurel: NS) proteinlerin NS2'den NS5B'ye kadar olanları viral replikasyon ve poliprotein işlenmesinde kullanılır. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün Nterminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinaz. NS2-NS3 proteinaz, otokatalitik mekanizmalarla hızla oluşan NS2/NS3'teki bölünmeye özel görünmektedir. Kalan NS proteinler NS3 proteinaz ve kofaktörü NS4A tarafından salınır. NS3 proteininin C-terminal bölgesi NTPaz ve RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B endoplazmik retikulum ile ilişkili translayona yardımcı integral membran proteinidir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmeyen polifosforile proteindir. Bu proteinin interferona (IFN) yanıtta potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. IFN tedavisine yanıt ile NS5A'nın bir bölgesindeki mutasyonlar arasında korelasyon tanımlanmıştır (40). NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dir. NS5B'nin C-terminalinde "Cis-acting" replikasyon elemanı (SL3-CRE) bulunmuştur (37). Bu yapı RNA'nın içindeki zorunlu uç bağlantılarını oluşturur (41).



Şekil 2. HCV Genomik Yapı (42).

### 2.2.2. HCV Replikasyonu

HCV karaciğerin yanısıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır (43). Virüsün yaşam döngüsü hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir (44). Ardından viral RNA sitoplazmada serbest kalır ve viral RNA genom soyunur. 5'NTR'deki IRES ile ilişkili translasyon, hücresel ve viral proteazlarla poliproteinin işlenmesi gerçekleşir. RNA'nın replikasyonu olduktan sonra viral partiküller paketlenir, viriyon olgunlaşır ve konak hücreden serbestleşir (38,44).

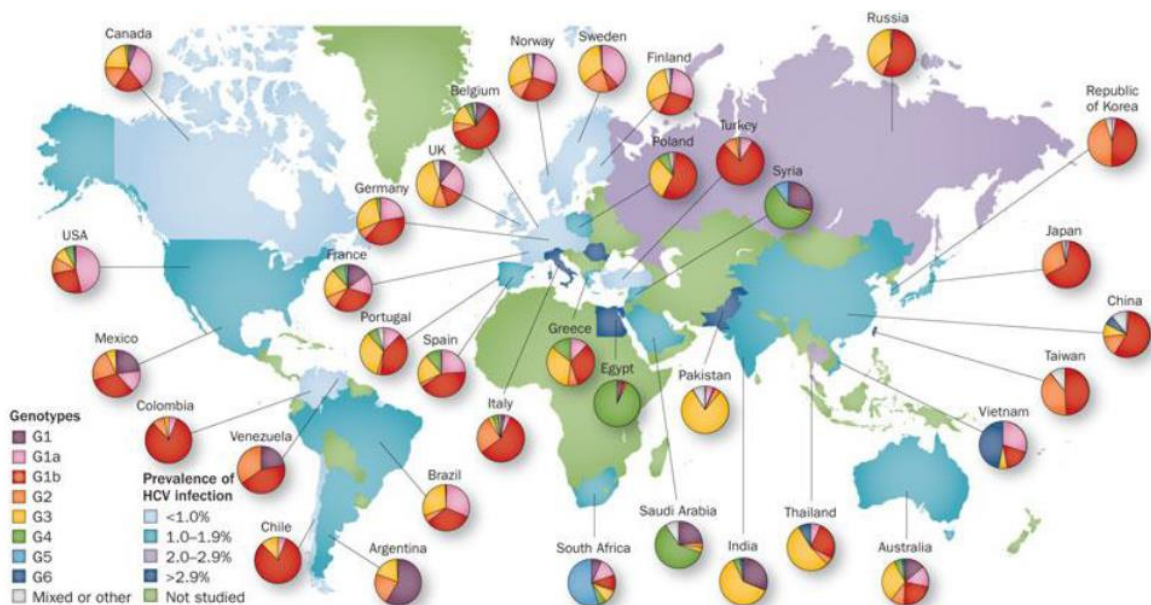


Şekil 3. HCV'nin Replikasyonu (45)

Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte, bir milyar hepatit C virüsü ürer ve yok edilir (21). Hızlı ve mutasyona açık hepatit C virüs replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir (46).

### 2.2.3. HCV Genotipleri ve Subtipleri

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmamasıdır. HCV virionunun kandaki yarı ömrü yaklaşık iki buçuk saat olduğu ve kronik enfekte kişilerde her gün ortalama  $10^{10}$ - $10^{12}$  viriyon olduğu hesaplanmıştır. Yedi genotip ve birçok alt genotip tanımlanmıştır (48). Genotipe ek olarak konak içinde genetik farklılıkların oluşturduğu açık olmayan ilişkili varyantlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmıştır. Bunlar rastgele değil konağa uyum sağlayan mutantlar arasından çıkmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı sonucunda birbirinden bir veya birden fazla nükleotid farkı olan virüsler ortaya çıkar. Genomik sekanslarda %35'lere, subtiplerde ise %20'lere varan farklar vardır (49). Bu farklılıkların hem tedavi direncinde hem de aşı çalışmalarındaki başarısızlıkta rolü olduğu düşünülmektedir (47). HCV'de mutasyon sıklığı  $0,9$ - $1,92 \times 10^3$  baz/ yıl olarak bulunmuştur. En hızlı değişen bölge E2 bölgesindeki HVR-1 yapısıdır. Protein yüzeyde yerleşmiş olan hidrofilik aminoasitler daha değişken olup konak komponentleri ile ilişkiyi düzenlemede yüksek potansiyele sahiptirler (38, 50). Hem insanlarda hem şempanzelerde yapılan çalışmalarda değişik genotiplerin biyolojik etkiler açısından fark göstermediği bulunmuştur. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Özellikle HCV genotip 1 enfeksiyonu IFN tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu tutulmaktadır (51). Genotip 1 enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız bir risk faktörüdür (51, 52). Genotip 1b'li hastalarda hastalığın süresi ile siroz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (38).



Şekil 4. Dünya’da HCV Epidemiyolojisi (45)

Farklı genotipler enfeksiyonun seyrini belirlememekle birlikte tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın öngörülmesi yönünde yol göstericidir.

Bu nedenle HCV enfeksiyonunun klinik yönetiminde HCV RNA viral yük değerlerinin belirlenmesi ve takibi ile birlikte genotip tayini önem kazanmıştır. HCV genotip 1 ve 4'ün genotip 2 ve 3'e göre Peg-IFN ve RBV tedavisine daha dirençlidir (52). Farklı coğrafik lokalizasyonlarda farklı genotipler görülmekle birlikte dünya genelinde en sık görülen tip genotip 1'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da tip 1, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da genotip 2 ve 3, Mısır ve Ortadoğu'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güney Doğu Asya ülkelerinde genotip 6 daha sık görülmektedir (52, 53). Vietnam'da görülen genotip 7, 8, 9 ve Endonezya'da görülen genotip 10 ve 11 genotip 6 adı altında toplanmıştır (54).

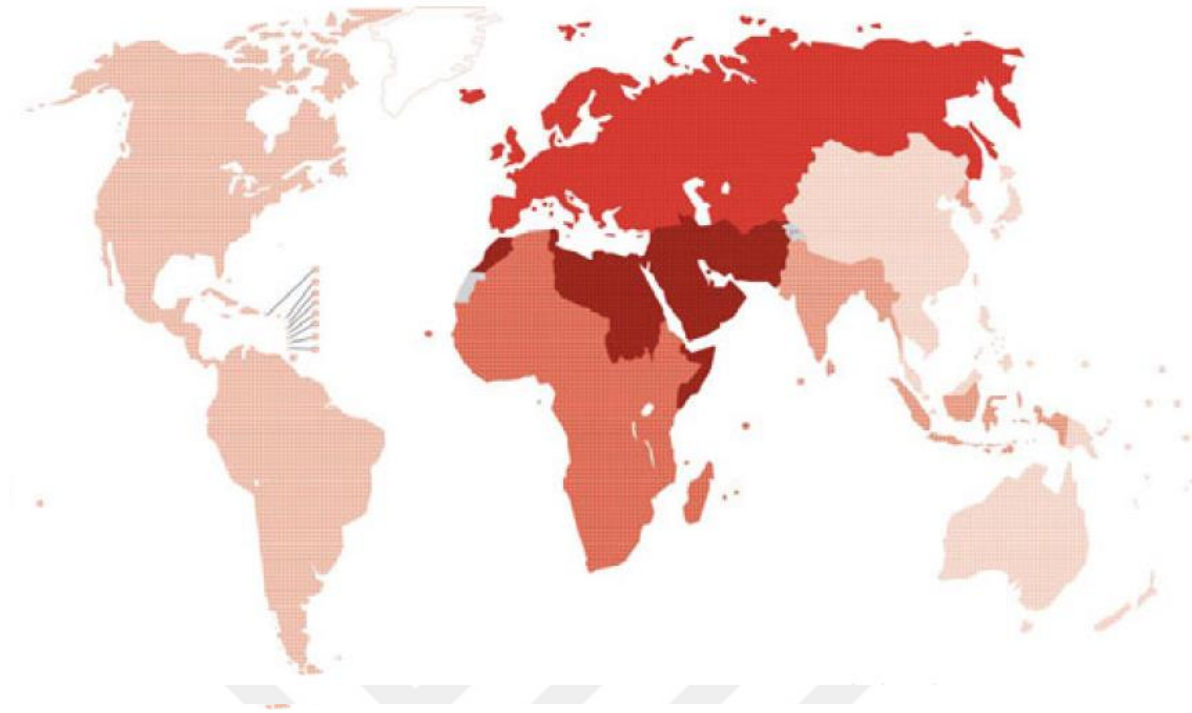
Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda dünya genelinde olduğu gibi genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış ve genotip 1b'nin görülme sıklığı %60-100 bildirilmiştir (55, 56).

#### **2.2.4. HCV Epidemiyolojisi**

Dünya' da yaklaşık iki yüz milyon kişi ( Dünya nüfusunun %3'ü ) HCV ile enfektedir. Her yıl yaklaşık üç-dört milyon yeni olgu görülmekte ve her yıl 350 bin'den fazla kişi hepatit C'nin yol açtığı sonuçlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. HCV prevalansı %1'den düşük olan Kuzey Avrupa' da tahmini prevalans en düşükken; Kuzey, Asya ve Afrika'da yer alan ülkelerde prevalans yüksektir. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (%1'in altında); en yüksek prevalans ise Mısır'dan (%15-20) bildirilmiştir (30, 58).

Düşük prevalansı olan ancak nüfusu fazla olan gelişmiş ülkelerde; örneğin Almanya'da prevalans %0,6, Kanada'da %0,8, Fransa'da %1,1, Avustralya'da %1,1'dir. Biraz daha yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden (%1,8), Japonya'dan (%1,5-2,3) ve İtalya'dan (%2,2) bildirilmiştir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1,9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır (58, 59).



**Tablo 2. Dünyada HCV insidansı (82)**

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0.54'tür. Bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı %1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun'dur. 90'lı yılların verisiyle 2000'li yıllarda elde edilen veriler karşılaştırıldığında donörlerdeki prevalans oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde genel populasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16.160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15'tir. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da %1.03-1,75 arasında, Erzurum'da %1,2, İzmir'de %1,3 ve Tokat'ta



%2,1 olduğu görülmektedir (60, 61). Ülkemizdeki sıklığı %0,5-1 arasında değişmekte olup Güneydoğu Anadolu Bölgesi 'nde %1,9 a ulaşmaktadır (62).

HCV enfeksiyonu coğrafyaya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (%1-1,9) yer almalarına karşın yaşa göre HCV prevalans dağılımı oldukça farklıdır. ABD'de en yüksek prevalans 30-49 yaşları arasındadır. 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki gruplarda prevalans ortalamanın altındadır. Bu da Avustralya'dakine benzer şekilde, HCV bulaşının çoğunun son 20-40 yıl içinde ve daha çok genç erişkinler arasında gerçekleştiğini göstermektedir. Bu tür epidemiyolojik özellik taşıyan ABD, Avustralya ve Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde çeşitli risk faktörü taşıyan gruplar arasında prevalans yönünden büyük değişkenlikler vardır (33).

Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe tederici olarak artmaktadır. Bu ülkelerde ve bizim ülkemizde anti-HCV pozitif olanların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir ve bu da uzak geçmişte örneğin 40-60 yıl önce HCV enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu tür paterni olan ülkelerin çoğunda coğrafi bölgeler arasında prevalans açısından büyük farklılıklar olabilir (60). Örneğin İtalya, Japonya ve Çin'de bazı hiperendemik bölgeler vardır ve bu bölgelerdeki yaşlı popülasyonda HCV prevalansı genel prevalansın 20 katına kadar çıkabilmektedir (63, 64).

Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir (30, 65).

Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış ve bütün Tokat ilini temsil edecek geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir çalışmada 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiştir. Bu çalışmada genel prevalans %2,1 bulunmuş, yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artmaya başladığı 50-59 yaş grubunda %4,2, 60-69 yaş grubunda %3,4 ve 70-79 yaş grubunda ise %7,1 ile en yüksek değere çıktığı belirlenmiştir (61). KHC hastalarının değerlendirildiği İstanbul'dan bir çalışmada hastaların en çok 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdikleri ayrıca kronik hepatit, siroz, HCC gibi komplikasyonlarının da en sık bu yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (66).

Yine Karadeniz Bölgesi'nde Tokat ilinden bir çalışmada anti-HCV pozitif olanların yaklaşık üçte ikisinin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır (67).

Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış, hastanemizde yapılan bir çalışmada sırasıyla genotip 1 ardından genotip 4 en sık görülen genotipler olarak saptanmıştır (55,57).

### 2.2.5. HCV Bulaş Yolları

HCV başlıca parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır. Kan-kan ürünleri transfüzyonu, doku-organ transplantasyonu ve damar içi uyuşturucu kullanımı HCV bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir (68).

2.2.5.1. *Parenteral bulaş*: Hepatit C vakalarının 1-2 / 3'ünden sorumludur (68, 69).

- a. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: 1990 yılından önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. HCV 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral etken olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık % 7-10'unda virüsün bulaştığı gösterilmiştir. HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (69). Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azalmıştır. HCV' nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikoru oluşmadan kan alınmasıdır (70).
- b. Hemodiyaliz: Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV enfeksiyonudur. Bu hasta grubunda prevalans yaklaşık %8'dir (68). Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı % 41,5'tir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran %21,3'tür (71). Ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı % 6,8 bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir (72). Hemodiyaliz ünitelerindeki HCV enfeksiyonu epidemileri genellikle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli uygulanmamasından kaynaklanır. Bunlar; çeşitli alet ve ekipmanların farklı hastalara kullanılırken dezenfekte edilmemesi, medikasyonların hazırlandığı ve dağıtıldığı araçların hastalar için ortak kullanımı, birden fazla sayıda

kullanım dozu içeren ilaçların çok sayıda hasta için kullanımı, hasta değişimindeki diyaliz istasyonundaki kontamine kovaların rutin olarak değiştirilmemesi veya temizlenip dezenfekte edilmemesi, diyaliz makinelerinin rutin temizlik ve dezenfeksiyonunun yapılmaması, dökülen kanların hemen temizlenmemesidir (71).

- c. Organ transplantasyonu: Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon, transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyondan sırasında yapılan transfüzyon veya vericide varolan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. İmmünsüprese organ alıcılarında antikor testleri HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşımı göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle bu hastalarda HCV RNA testi gerekebilir (73).
- d. Nozokomiyal bulaş: Yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımıyla olur. HCV enfeksiyon sıklığı hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır (69).
- e. Damar içi uyuşturucu kullanımı: Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Yeni tanı konmuş HCV enfeksiyonlu olguların çoğunda damar içi uyuşturucu kullanımı saptanmakta ve bu yol virüs bulaşının yaklaşık %60'ından sorumlu tutulmaktadır (68). 30 yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD'de %68 ve Avustralya'da %80'dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların % 65'i HCV ile enfekte olmaktadır. Avrupa'da da en önemli risk faktörü damar içi uyuşturucu ilaç kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullananlarda Norveç'te %67, İtalya'da %60 oranında HCV enfeksiyonu gözlenmiştir (58).

#### 2.2.5.2. Şüpheli Parenteral Bulaş

- a. Dövme: Dövme ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12,6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4'tür (74).
- b. Akupunktur: Uygun şekilde steril edilmeyen iğnelerle ve deneyimsiz kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (68).
- c. Sağlık personeli: HCV ile enfekte hastalardan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. Genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (69, 52). Seroprevalans çalışmaları hastanede çalışanlarda anti-HCV 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 (69). Kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile enfeksiyon gelişmemektedir (75).

### 2.2.5.3. *Non-parenteral Bulaş*

- a. Anneden bebeğe geçiş: Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır (38, 76). HCV riskini arttıran diğer faktörler damar içi uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Anti-HCV, anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda hastalığın erken tanısında HCV RNA testi gerekir (76). Elektif olarak membran rüptüründen önce yapılan sezaryen, anneden bebeğe HCV geçiş riskini azaltabilir (50).
- b. Cinsel yolla bulaş: HCV'nin cinsel temasla bulaş riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte HCV RNA pozitifliği saptanabilir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre tüm HCV' li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumludur. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı %1,5 bulunmuştur (66). Uzun süreli monogamik ilişkisi olanlarda HCV bulaş riski % 0-0,6 gibi son derece düşüktür (76). Bu sonuç, bulaş için ek risk faktörlerinin varlığının önemli olduğunu göstermektedir. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yaşam tarzı, damar içi uyuşturucu kullanımı), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma olasılığını artırır (68, 55). Tükürükte saptanan HCV partiküllerinin infektivite yeteneği şu ana kadar gösterilememiştir (78).
- c. Aile içi bulaş: Hepatit B'de olduğu gibi HCV'de de aile içi bulaş söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4,9 bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanan prevalansın üstündedir (79). Ülkemizde bildirilen aile içi bulaş oranları %0-4,2 arasında değişmektedir (80, 81).
- d. Diğer bulaş yolları: HCV ile enfekte kişilerin kanla kontamine olma riski olan diş fırçası, tıraş malzemeleri gibi şahsi eşyaları bulaş açısından risk taşır. HCV'nin bulaş yolları ve risk faktörleri konusunda yoğun bilgi birikimine rağmen olguların %10-30'unda enfeksiyon kaynağı saptanamamaktadır (68).

### 2.3.HIV Virüsü

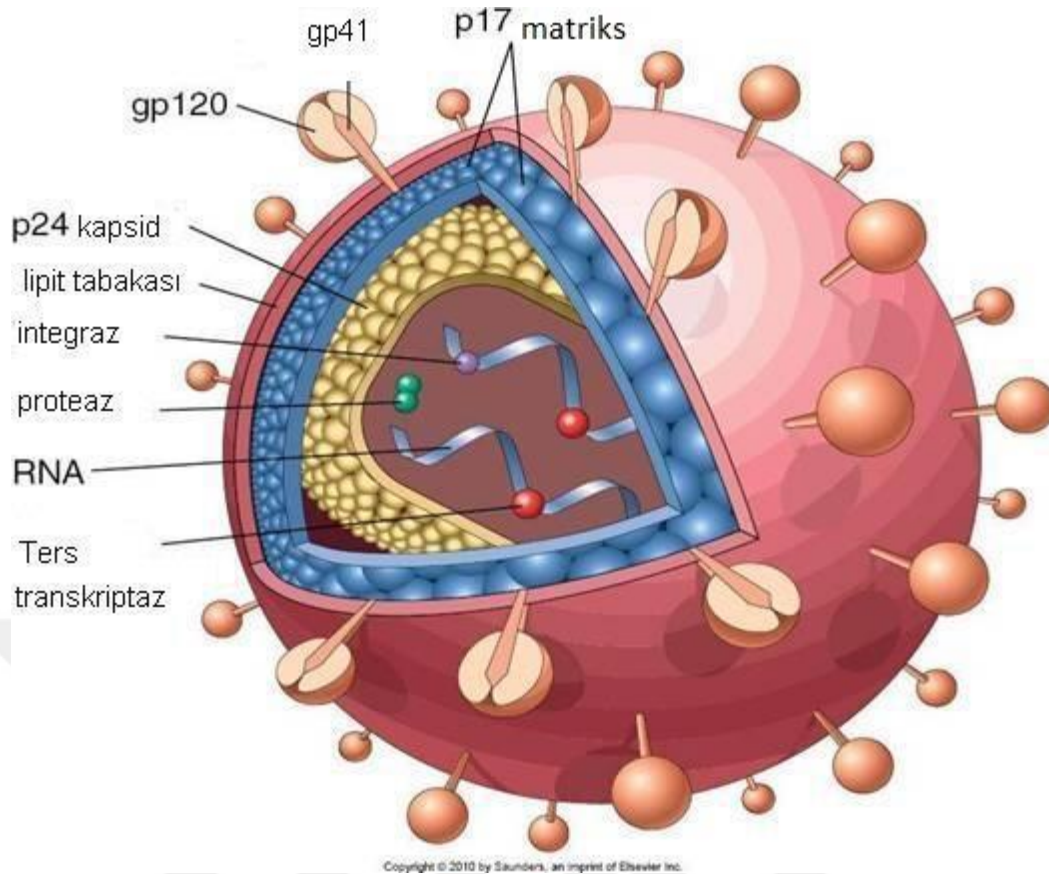
Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS); ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, Haiti'den gelen göçmenlerde ve homoseksüel erkeklerde, Pneumocystis Jirovecii pnömonisi ve Kaposi sarkomu olgularının tespit edilmesiyle tanımlanmıştır (11,12). Hastalığın etkeni olan insan immünyetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ise ilk olarak 1983 yılında, Fransa'da Françoise Barré-Sinoussi ve ark. (13) tarafından Pasteur Enstitüsü'nde izole edilmiştir. HIV-2 ise 1986 yılında ilk olarak Clavel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (14).

HIV, Retroviridae ailesi Lentivirüs genusunda sınıflandırılan sitopatik özellikte bir retrovirüstür. Retrovirüsler zarflı virüslerdir ve tek sarmallı RNA içerirler. Virüsün iki serotipi mevcuttur, HIV-1 tüm dünyada yaygın olarak görülürken HIV-2 ise daha çok Afrika ülkelerinde görülür. Avrupa, Hindistan ve Brezilya'da da HIV-2'nin görülmeye başlandığı bildirilmiştir. Geçiş yolları aynıdır fakat HIV-2'nin bulaşının daha zor olduğu ve AIDS gelişmesinin daha yavaş olduğu bilinmektedir (15).

Yapılan ileri çalışmalar sonucunda HIV'in birçok farklı izolatu tanımlanmıştır. HIV izolatları 3 ana gruba ayrılmaktadır. M ("most", "majority"), en geniş olan gruptur. M grubunun içerisinde farklı alt tipler (A-K) izole edilmiştir. O ("outliers") daha nadir olan izolatları içerirken N ("non-O, non-M", "new") grubu ise M ve O grubunun dışında kalan virüsleri kapsamaktadır. Farklı M alt tiplerinin dünyadaki dağılımı coğrafi özellikler göstermektedir. Şu an Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da hâkim olan alt tip B'dir. Türkiye'de de B alt tipi daha sık saptanmaktadır (16).

#### 2.3.1. HIV Virüsünün Özellikleri

HIV-1 ve HIV-2'de partikül yapısı benzerdir (Şekil 5). Çift tabakalı lipid membrandan oluşan viral zarfın çevrelediği nükleokapsid ve içinde viral genomik RNA molekülleri, viral proteaz (PR), revers transkriptaz (RT) ve integraz (IN) enzimleri, Vpu, Vif, Vpr ve Nef proteinler ile konak hücre kaynaklı çeşitli moleküllerden oluşur (16).



Şekil 5. HIV'in şematik görünümü (17).

HIV genomu pozitif polariteli, birbirine identik, tek iplikli, iki adet RNA'dan oluşur (16). HIV genomda düzenleyici (rev, tat, nef), yapısal (pol, gag, env) ve yardımcı (vif, vpr, vpx) genler bulunmaktadır. Pol geni, birçok virion enzimlerinin öncüllerini (proteaz, revers transkriptaz [RT], Rnaz H ve integrase), gag geni, çekirdek proteini olan p24'ün oluşumundan sorumlu olan proteini ve matriks proteinlerini, env geni ise zarf glikoproteinlerinin (gp41, gp160, gp120) öncüllerini kodlamaktadır (20).

HIV viral partikülleri, çift tabakalı fosfolipidlerden oluşmuş lipoproteinden zengin bir membran ile çevrilidir. Viral membranda çıkıntı şeklinde zarf glikoptoeinleri yer alır. Virionun en büyük moleküler ağırlığa sahip olan (gp160) bu çıkıntıların her biri 9-10 nm uzunluğundadır. Gp160, yüzeyde serbest olarak bulunan gp120 ve membrana gömülü olarak bulunan gp41 olmak üzere iki kısımdan oluşur. Gp120, CD4 reseptörlerine bağlanır. (83)

### 2.3.2. HIV'in Replikasyonu

HIV'in yaşam döngüsü erken ve geç dönem olmak üzere iki kısımda incelenir. Erken dönem, virusun konak hücreye bağlanması, girişi, revers transkripsiyon, konak hücre

nükleusuna girişi ve çift zincirli DNA'nın konak hücre genomuna integre olmasını kapsar. Geç dönem ise integrasyon sonrası proviral kalıptan viral RNA'nın oluşumu ve yeni virionların olgunlaşması ve salınım süreçlerini kapsar (22).

CD4 reseptörünü taşıyan hücreler HIV'in primer hedef hücreleridir. Bu reseptörler, dendritik hücreler, mikroglial hücreler, monositler, makrofajlar ve CD4+ T lenfositlerde bulunur. Ancak HIV'in en aktif replike olduğu hücreler, CD4+ T lenfositlerdir. Transmembran proteini olan gp41, viral ve hücrel membranlar arasında füzyona neden olarak virüsün hücre içine alınmasını sağlar (20,24). HIV'in hücreye tutunması ve adsorbsiyonunda viral gp120 ile konak hücrenin yüzeyinde bulunan CD4 glikoproteini arasında meydana gelen ilişki etkilidir. CD4, virüsün hücreye bağlanmasını ve zarf glikoproteinlerinin konformasyonel değişikliğe uğramasını sağlar. Böylece füzyon ile virüsün hücreye girmesine yardımcı olur. (83)

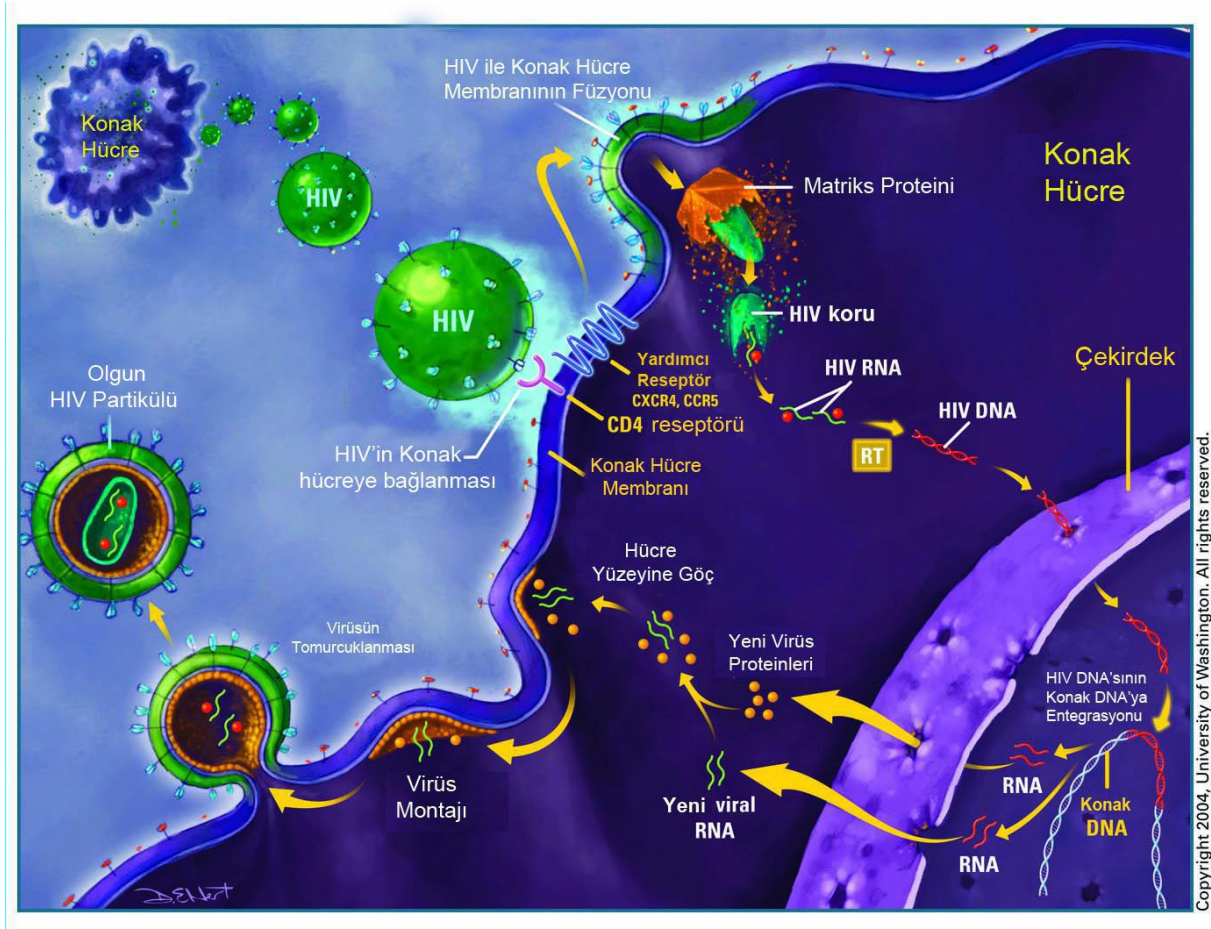
HIV, konak hücreye girmek için bazı ek reseptörlere de ihtiyaç duyar (16). Virüsün en sık kullanıldığı yardımcı reseptörler CXCR4 ve CCR5'tir (26). Bu reseptörler, inflamasyon ve kemotaksiste rol alan bazı kemokinlere ait hücre yüzey reseptörleridir (16). HIV-1 tropizminin temel belirteci, hedef hücreler üzerinde bulunan farklı kemokin reseptörlerinin varlığıdır (27). Makrofaj ve monositlerde kolaylıkla üreyen ve sinsityum oluşturmeyen HIV izolatları (M-tropik) CCR5'i, T lenfositlerde üreyen ve sinsityum oluşturan izolatlar (T-tropik) CXCR4 molekülünü koreseptör olarak kullanmaktadır (13). Bazı izolatlar ise CCR5 ve CXCR4 reseptörlerin ikisine de bağlanabilirler. Bu suşlar dual-tropik olarak bilinirler (28). CCR5 için homozigotik delesyon gösterenlerde CXCR4 ile enfeksiyon gelişebilmektedir. Fakat bu kişiler HIV-1 enfeksiyonuna direnç göstermektedirler (29). HIV enfeksiyonunun erken döneminde M-tropik izolatlar daha baskın saptanırken hastalığın ilerleyen dönemlerinde T-tropik izolatlar daha baskın hale geçer (16).

Gp120 ve CD4 bağlanması sonrası gp120'de konformasyonel bir değişiklik meydana gelir ve koreseptör ile etkin bir biçimde bağlanır. Gp120'nin reseptör ve koreseptörle bağlanması sonrası gp41 hedef hücrenin plazma membranına tutunur, viral zarf ile füzyon gerçekleşir ve virus hücre sitoplazmasına geçer (16). Virüs çekirdeği hedef hücrenin sitoplazması içerisinde soyulur ve viral RNA serbest kalır. RT tarafından kalıp görevi gören viral RNA'dan negatif polariteli DNA ipliğinin sentezi yapılır. RT enzim kompleksinin ribonükleaz H aktivitesiyle viral RNA parçalanır. Revers transkriptazın polimeraz aktif bölgesi pozitif polariteli DNA zincirini tamamlar ve çift iplikli DNA (provirus) sentezi tamamlanmış olur. Preintegrasyon kompleksi hücre çekirdeğine taşınır ve proviral DNA viral integras (IN) enzimi etkisiyle geri dönüşsüz olarak hücre genomuna eklenmiş olur (16,28,31).



Viral RNA'dan DNA sentezi yapılırken, RT enzimi hata yapar, viral RNA'nın birebir DNA kopyası oluşturulamaz. RT için hata oranı 9000 baz çiftlik HIV genomu için her 2000 baz çiftinde ortalama bir hatadır. Bu genetik değişkenlik, hastalık sırasında yeni suşların, türümsülerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu virüsün patojenitesini değiştirir ve böylece bağışık yanıtı kaçırmayı sağlar (22).

İntegrasyon sonrası proviral DNA'dan polimeraz II enzimi yardımıyla genomik viral RNA sentezlenir. Oluşan olgun virüsler, konak hücreden tomurcuklanarak çıkar ve diğer hücreleri enfekte etmeye başlar (20). HIV replikasyon döngüsü Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6. HIV replikasyon döngüsü (92).

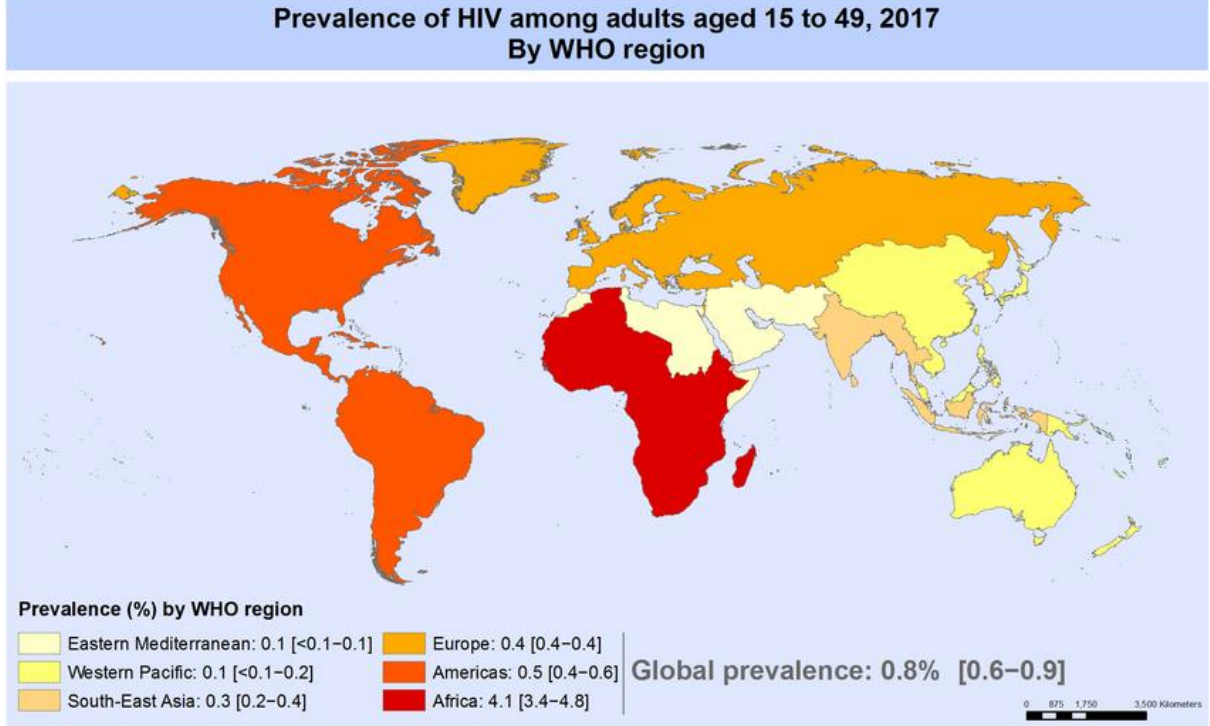
### 2.3.3. HIV/AIDS Epidemiyolojisi

#### 2.3.3.1. Dünya'da HIV/AIDS

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)/UNAIDS (Birleşmiş Milletler AIDS Birimi) 2018 (UNAIDS Data 2018 Report) verilerine göre dünyada yaklaşık 36,9 milyon kişinin HIV enfekte olarak yaşadığı bilinmektedir. Bu kişilerin %53,1'i (19,6 milyon) sahra altı Afrika bölgesinde bulunmaktadır. HIV pozitif bireylerin 1,8 milyonu (%4,87) 15 yaş altı popülasyonda bulunmaktadır. 2010 yılındaki yeni olgu sayısı 2,2 milyon iken 2017 yılı içinde 1,8 milyon

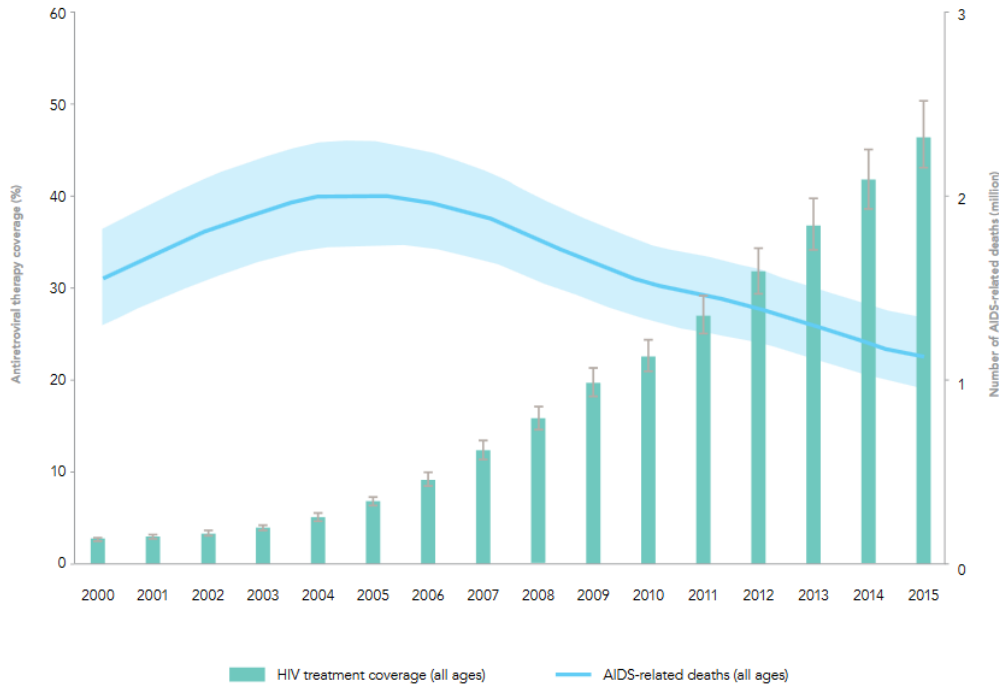


(günde 4931) yeni olgu ilave olmuştur. Antiretroviral tedavi alan kişi sayısı 2010 yılında 7,5 milyon iken bu sayı 2017 yılında 19 milyon kişiye ulaşmıştır. AIDS'e bağlı ölümler 2010 yılından 2017 yılına kadar yapılan çalışmalar sayesinde 1,5 milyondan 940.000'e azalmıştır (mortalitede %34 azalma).



**Şekil 7. Ülkelerin HIV prevalansı (3).**

**Tablo 3. Dünyada Yıllara Göre Anitretroviral Tedavi / Ölüm Oranları (4)**



### 2.3.3.2. Türkiye’de HIV/AIDS

HIV/AIDS Türkiye’de ilk defa 1985 yılında bir HIV enfekte olgu ve bir AIDS olgusu bildirilmiştir (31). Ülkemizde 2016 verilerine göre 14695 HIV/AIDS olgusu vardır. Bunların 558’i AIDS evresinde, 8810 kişi ise HIV enfektedir. 2016 yılında, 2573 yeni olgu ile en yüksek sayıya ulaşılmıştır (2). 2016 yılındaki nüfusa oranla hastalığın görülme sıklığı %0.019’dur. Aşağıdaki tablodan da anlaşıldığı üzere Türkiye’de HIV pozitif hasta sayısı her yıl bir önceki yıla göre artış göstermektedir. Bununla beraber AIDS gelişen hasta sayısında azalma dikkat çekmektedir.

**Tablo 4. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Yaş Grubu Ve Cinsiyete Göre Dağılımı 01 Ekim 1985–31 Aralık 2017 (2)**

Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Toplam Vaka
0	49	29	78
1-4	37	32	69
5-9	17	13	30
10-14	17	12	29
15-19	259	98	357
20-24	1642	473	2115
25-29	2420	685	3105
30-34	2449	658	3107
35-39	2062	520	2582
40-44	1526	354	1880
45-49	1256	236	1492
50-54	902	207	1109
55-59	626	165	791
60-64	383	88	471
65 ve üstü	378	83	471
Yaşı Bilinmeyen	147	61	208

**Tablo 5. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Ve Ölümlerinin Yıllara Göre Dağılımı 2012–2016 Yılları Arası (2)**

Yıllar	HIV pozitif	AIDS	Toplam	Ölüm
2012	986	97	1083	41
2013	1309	102	1411	28
2014	1894	137	2031	18
2015	2151	119	2270	13
2016	2470	103	2573	9
<b>Toplam</b>	<b>8810</b>	<b>558</b>	<b>9368</b>	<b>109</b>

#### 2.3.4. HIV Bulaşma Yolları

HIV bulaşı, cinsel temas, kan ve kan ürünleri ile bulaş, anneden bebeğe bulaş ve sağlık personeline mesleki maruziyet ile bulaş şeklinde özetlenebilir.

##### 2.3.4.1. Cinsel Yolla Bulaşma

HIV’in en sık bulaş yoludur ve korunmasız yapılan vajinal, oral, anal her türlü cinsel temasla bulaşabilmektedir. Bulaş için HIV enfekte kişi ile yapılan tek bir cinsel temas bile yeterlidir. Bulaşta en fazla risk altında bulunan grup, anal alıcı cinsel temasta bulunan kişilerdir. Hastalığın tanımlandığı yıllarda en sık rastlanan bulaş yolunun korunmasız yapılan homoseksüel cinsel temas olduğu bildirilirken, bugün HIV enfeksiyonunun yayılımının en sık korunmasız heteroseksüel cinsel temas ile olduğu bilinmektedir (85). Yapılan araştırmalar, genital ülser ve inflamasyona yol açmaları nedeniyle cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların varlığının, HIV bulaş riskini 2-11 kat arttırdığını göstermektedir (86).

##### 2.3.4.2. Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşma

Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeniyle, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleriyle HIV bulaşabilmektedir. HIV’e karşı antikor testlerinin 1985 yılında bulunmasıyla, hastaya verilmeden önce kan ve kan ürünlerinin HIV yönünden test edilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Türkiye’de de 1987 yılından beri, kan ve kan ürünleri antikor testi sonrası hastaya verilmektedir. Günümüzde antikor testlerinin daha hassas hale gelmesi ve üç aylık pencere döneminin kısılmasıyla kan ve kan ürünleriyle bulaş oranı 1/1.8 milyon’a düşmüştür (84,87). Damar içi madde kullanma bağımlılığı olan kişilerde ortak enjektör kullanılması, diğer kan yoluyla bulaş yoludur.

##### 2.3.4.3. Anneden Bebeğe Bulaşma

Anneden bebeğe bulaş, bebek ve çocuklar arasında en sık HIV bulaş yoludur. HIV enfeksiyonunun gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirmeyle bebeğe geçme oranı %20-30’dur. Doğum öncesi HIV testi yapılması, HIV ile enfekte gebelere antiretroviral tedavi

verilmesi, optimal viral baskılanma olmayan gebelerde (viral yük >1000 kopya/ml) elektif sezaryen yapılması, annenin bebeği emzirmemesi gibi önlemlerle bu oran Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde %1 ve altına düşürülmüştür (88).

#### 2.3.4.4.Sağlık Personeline Bulaşma

Sağlık personeline HIV bulaşı, iğne ve enjektör batmasıyla, enfekte vücut sıvılarının mukozaya teması ile mümkün olabilmektedir. Bulaşmada temas süresi, hastanın viral yükü ve vücut sıvısının miktarı önem taşır. Mukoza maruziyetinde bulaş riski %0,1'dir. (91)

**Tablo 6. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Olası Bulaşma Yollarına Göre Dağılımı 01 Ekim 1985–31 Aralık 2017 (2)**

Olası Bulaşma Yolu	Toplam Vaka	Yüzde
Heteroseksüel cinsel ilişki	6403	%35.80
Homoseksüel/bisexual cinsel ilişki	2499	%13.97
Damar içi madde bağımlılığı	245	%1.37
Anneden bebeğe geçiş	156	%0.87
Hemofili hastaları	23	%0.13
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	97	%0.54
Nozokomiyal bulaşma	78	%0.44
Homoseksüel/bisexual cinsel i. + madde bağımlılığı	717	%0.96
Bilinmeyen	8554	%47.83
<b>Toplam</b>	<b>17884</b>	<b>%100</b>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 12.09.2018 Karar no: 2018/211) alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Söz konusu Acil Servis yıllık ortalama 180.000 civarında hastaya hizmet vermektedir. Çalışmanın yapıldığı dönemde toplam 44720 hasta başvurusu olmuştur. Başvuran hastaların 21.500'ü (%48,08) erkek, 23320'si (%51,92) kadındır, tüm hastaların bu dönemde yaş ortalaması  $34,74 \pm 16,80$ 'dir.

Çalışma için Helsinki bildirgesine uyulmuş ve hastalardan kan örneği alınmadan önce gönüllü onam formu alınmış, Acil Tıp Anabilim Dalı'na bağlı olarak çalışan erişkin acil servisine 01.10.2018 ile 01.12.2018 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran rastgele ve çalışmamızın kriterlerini karşılayan 800 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada randomizasyon sağlamak için çalışmayı yürüten Araştırma Görevlisi Doktor personel kendi nöbetlerinde her saat başında başvuran ilk hastayı çalışmaya dâhil etmiştir. Acil Servise başvurusunda kendisinden tanı amaçlı kan alınması gereken hastalardan, klinik bulgularından bağımsız olarak 3 cc fazla kan alınarak HbSAg, anti-HCV, Anti HIV antikorları çalışılmıştır.

Çalışmada dışlama kriterler: Hikâyesinde kendisinde aşağıdaki hastalıklardan birinin olduğundan haberdar olan;

- Hepatit B,
- Hepatit C,
- HIV ve
- 16 yaşından küçük olan ve de
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Bunlar dışında günün herhangi bir saatinde acil servisimize herhangi bir nedenler müracaat eden hastalardan 3 cc kan örneği alınarak HBV, HCV, HIV bakıldı.

Çalışma için önceden hazırlanan formlara hastaların yaş, cinsiyet, bilinen kronik bir hastalık öyküsü, kronik olarak ilaç kullanımı, geçirdiği cerrahi müdahaleler (küretaj ve yüzeysel abse boşaltımı dâhil), alkol veya uyuşturucu/uyarıcı madde kullanımı, kan replasmanı öyküsü, yaşadığı ortamda bulaşıcı viral hastalığa sahip (HBV, HCV, HIV) bireylerin varlığı ve HBV aşısı öyküsü kayıt edildi.

Hastalardan acile gelmelerine neden olan hastalık için kan örneklerinde alındağında buna ek olarak çalışma kriterlerini karşılayan hastalardan kan örnekleri (3 cc) alınarak Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi. Alınan kan örnekleri BD Vacutainer® SSTTM II Advance (REF 367955) marka

jelli biyokimya tüplerine koyularak 5 dakika içerisinde laboratuvara götürüldü. Örnekler otomasyona kaydedilerek laboratuvarında 4000 devir/dakika hızda 5 dakika boyunca santrifüj işlemine tabi tutuldu. Tüp üzerinde biriken serumlar alınarak Architect 2000 SR® (ELİSA) cihazında Abbott® marka kit'ler kullanılarak tetkik edildi. Hemen çalışılmayacak kanlar ise santrifüj işlemiyle serumları ayrılarak -20°C'de maksimum 2 gün saklandı, sonrasında aynı tetkik işlemine tabi tutuldu. Kullanılan cihaz Makro ELİZA sistemine göre çalışmaktadır.

Örnekleme sayısı belirlenirken clincalc.com istatistik sitesi üzerinde hesaplama yapıldı. %85 güven aralığında olması temel alındı ve minimum örnek gereksiniminin 762 bulunması üzerine 800 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalara ait tetkik sonuçları bilgisayar programına işlendi. Bulgular SPSS 23.0 programı ile analiz edildi. Kategorik olan 2 değişken arasındaki ilişki için ki-kare testi; bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi uygulandı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine başvuran 800 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $37,7 \pm 16,8$  bulundu. Hastalar en sık 26-35 (% 30,9), ikinci olarak 16-25 (% 27,5) yaş aralığındaydı. 66 yaş ve üstü 87 hasta (% 10,9) vardı. Hastaların %54,2'si erkek, %45,8'i kadındı (Tablo 7).

**Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların Yaş/Cinsiyet Grupları**

Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Toplam - n (%)
16-25	109	110	219 (%27,5)
26-35	142	106	248 (%30,9)
36-45	73	58	131 (%16,4)
46-55	35	32	67 (%8,3)
56-65	27	21	48 (%6,0)
66 ve üzeri	48	39	87 (%10,9)
<b>Toplam</b>	434 (%54,2)	366 (%45,8)	800 (%100)

Sekiz yüz hasta içerisinde HBV ve HCV pozitifliği sırası ile 16 (%2) ve 6 (%0,8) idi (Tablo 8). Hiçbir hastada HBV ile HCV birlikteliği görülmedi. HIV pozitif hasta saptanmadı.

**Tablo 8: HBV ve HCV hastalarının cinsiyete göre dağılımı**

		Erkek	Kadın	Toplam
<b>HBV</b>	<b>Pozitif (+)</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>16</b>
	Negatif (-)	427	357	784
	Toplam	434	366	800
<b>HCV</b>	<b>Pozitif (+)</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
	Negatif (-)	430	364	794
	Toplam	434	366	800

Kronik hastalığı olduğunu beyan eden 186 hasta (%23,3) vardı. Bunların 6'sında (%3,2) HBV pozitifliği, 1 tanesinde (%0,5) HCV pozitifliği saptandı. İstatistiksel olarak kronik ilaç kullanımı ile HBV veya HCV pozitifliği arasındaki ilişki anlamsız bulundu (sırasıyla  $p = 0,173$  ve  $p=0,702$ ). (Tablo 9)

**Tablo 9. Kronik Hastalık Varlığı ile HBV ve HCV ilişkisi**

Kronik Hastalık	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
<b>Yok</b>	604(98,4)	<b>10(1,6)</b>	614(100)	609(99,2)	<b>5(0,8)</b>	614(100)
<b>Var</b>	180(96,8)	<b>6(3,2)</b>	186(100)	185(99,5)	<b>1(0,5)</b>	186(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	<b>16(2,0)</b>	800(100)	794(99,2)	<b>6(0,8)</b>	800(100)

Kronik ilaç kullanımı olduğunu beyan eden ise 175 (%21,9) kişi bulunmaktaydı. Bu hastalarda HBV pozitifliği 6 kişide (%3,4), HCV pozitifliği ise 1 kişide mevcuttu (%0,6) . Kronik ilaç kullanımı ile HBV (p=0,127) ve HCV (p=0,757) arasındaki ilişki anlamlı değildi (Tablo 10).

**Tablo 10. Kronik İlaç Kullanımı ile HBV ve HCV ilişkisi**

Kronik İlaç Kullanımı	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
<b>Yok</b>	615(98,4)	<b>10(1,6)</b>	625(100)	620(99,2)	<b>5(0,8)</b>	625(100)
<b>Var</b>	169(96,8)	<b>6(3,2)</b>	175(100)	174(99,5)	<b>1(0,5)</b>	175(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	<b>16(2,0)</b>	800(100)	794(99,2)	<b>6(0,8)</b>	800(100)

Cerrahi öykü sorgulamasında 130 hasta (%16,3) operasyon geçirdiğini beyan etti. Bunların 3 tanesi (%2,3) HBV pozitif, 1 tanesi (%0,8) HCV pozitif idi. Cerrahi operasyon öyküsü ile HBV ve HCV arasındaki ilişki anlamlı değildi(sırasıyla p=0,784 ve p=0,978) (Tablo11).

**Tablo 11. Cerrahi Öyküsü ile HBV ve HCV ilişkisi**

Cerrahi Öyküsü	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
<b>Yok</b>	657(98,1)	<b>13(1,9)</b>	670(100)	665(99,3)	<b>5(0,7)</b>	670(100)
<b>Var</b>	127(97,7)	<b>3(2,3)</b>	130(100)	129(99,2)	<b>1(0,8)</b>	130(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	<b>16(2,0)</b>	800(100)	794(99,2)	<b>6(0,8)</b>	800(100)



Alkol veya uyarıcı/uyuşturucu madde kullanımını sorgulamasında hiçbir hasta madde kullandığını beyan etmemiştir. Düzenli alkol kullanımını beyan eden hasta olmamakla beraber kendisini sosyal içici olarak tanımlayanların oranı %8'dir (64 kişi). Sosyal alkol kullanımını beyan eden 64 hastanın yalnızca 1 tanesinde HBV pozitifliği vardı (%1,6) ve p değeri hesaplamasında 0,794 değeri bulundu (Tablo 12). Kronik alkol kullanımını ile HBV arasında ilişki anlamsızdı. Alkol kullanımını ile HCV ilişkisi incelemesinde 64 hastanın 2 tanesinde HCV pozitif saptandı (%3,1) (Tablo 12). İstatistiksel olarak anlamlı idi (p değeri 0,022).

**Tablo 12. Alkol Kullanımı ile HBV ve HCV ilişkisi**

Alkol Kullanımı	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
<b>Yok</b>	721(98,0)	<b>15(2,0)</b>	736(100)	732(99,5)	<b>4(0,5)</b>	736(100)
<b>Var</b>	63(98,4)	<b>1(1,6)</b>	64(100)	62(96,9)	<b>2(3,1)</b>	64(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	<b>16(2,0)</b>	800(100)	794(99,2)	<b>6(0,8)</b>	800(100)

Daha önce herhangi bir sebeple kendisine kan verildiğini beyan eden hasta sayısı 45'ti (%5,6). 45 kişi içerisinde yalnızca 1 hastada HBV pozitif bulundu (%2,2) (Tablo 13). İstatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,913). Kan replasmanı ile HCV arasındaki ilişki incelendiğinde 2 hasta (%4,4) HCV pozitif bulundu (Tablo 13). Kan replasmanı öyküsü ile HCV arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p=0,003).

**Tablo 13. Kan Replasmanı Öyküsü ile HBV ve HCV ilişkisi**

Kan Replasmanı Öyküsü	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
<b>Yok</b>	740(98,0)	<b>15(2,0)</b>	755(100)	751 (99,5)	<b>4(0,5)</b>	755(100)
<b>Var</b>	44(98,4)	<b>1(1,6)</b>	45(100)	43(95,6)	<b>2(4,4)</b>	45(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	<b>16(2,0)</b>	800(100)	794(99,2)	<b>6(0,8)</b>	800(100)

Yaşadığı ortamda bulaşıcı viral hastalıklı birey sorgusunda 8 kişi (%1) evinde HBV pozitif birey olduğunu bildirdi, 8 kişiden 1(%12,5) tanesi HBV pozitif idi(p=0,160). 4(%0,5) kişi yaşadığı ortamda HCV pozitif birey olduğunu bildirdi. Bu 4 kişi içerisinde 1 kişi HCV

pozitif bulundu (%25) ( $p=0,001$ ) (Tablo 14). HCV'li bireyle aynı ortamda yaşama ile kişide HCV varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Evinde veya yaşadığı ortamda HIV pozitif birey bulunduğunu beyan eden hasta yoktu.

**Tablo 14. Yaşadığı Ortamda Bulaşıcı Viral Hastalıklı Birey Varlığı ile HBV ve HCV İlişkisi**

Yaşadığı Ortamda Viral Pozitif Birey	HBV			HCV		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
Yok	721(98,0)	15(2,0)	736(100)	732 (99,5)	4(0,5)	755(100)
Var	63(98,4)	1(1,6)	64(100)	62(96,9)	2(3,1)	64(100)
<b>Toplam n(%)</b>	784(98,0)	16(2,0)	800(100)	794(99,2)	6(0,8)	800(100)

HBV'ye karşı aşılandığını beyan eden 124 hasta (%15,5) vardı. Bu hastaların 61'i (%7,6) erkek, 63'ü (%7,9) kadındı. HBV aşısı olup aynı zamanda HBV tespit edilen hasta yoktu.

**Tablo 15. Özet Tablo**

	HBV (p)	HCV (p)
<b>Kronik Hastalık Varlığı</b>	6/186 (0,173)	1/186 (0,702)
<b>Kronik İlaç Kullanımı</b>	6/175 (0,127)	1/175 (0,757)
<b>Cerrahi Öyküsü</b>	3/130 (0,784)	1/130 (0,978)
<b>Alkol Kullanımı</b>	1/64 (0,794)	2/64 (0,022)
<b>Kan Replasmanı Öyküsü</b>	1/45 (0,913)	2/45 (0,003)
<b>Yaşadığı Ortamda Viral Pozitif Birey</b>	1/64 (0,160)	2/64 (0,001)

**Not:** Tablodaki pay kısmı tabloda belirtilen hastalığı olanlarda virus + (pozitif) çıkanlar; parentz içi p değerlerini göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde toplam hasta başvurusu içerisinde Acil Servislere yapılan başvurular önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2011 yılında acil servis başvuru sayısı 94 milyon iken 2017 yılında bu rakam 125 milyona ulaşmıştır. Her yıl giderek artan hasta sayılarına bakarak acil servislerin toplumun genel bir özeti olduğu söylenebilir

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 257 milyon insanın da kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. 2015 yılında görülen hepatit B kaynaklı olan 887 bin ölümün çoğuna siroz ve HCC gibi komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir (7).

Dünya’ da yaklaşık iki yüz milyon kişi (Dünya nüfusunun %3’ü) HCV ile enfektedir. Her yıl yaklaşık üç-dört milyon yeni olgu görülmekte ve her yıl 350 bin’den fazla kişi hepatit C’nin yol açtığı sonuçlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (30,58).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) / UNAIDS (Birleşmiş Milletler AIDS Birimi) 2018 (UNAIDS Data 2018 Report) verilerine göre dünyada yaklaşık 36,9 milyon kişinin HIV enfekte olarak yaşadığı bilinmektedir. AIDS’e bağlı ölümler 2010 yılından 2017 yılına kadar yapılan çalışmalar sayesinde 1,5 milyondan 940.000’e azalmıştır (mortalitede %34 azalma).

Toy ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan metaanaliz çalışmasında Türkiye’de HBV prevalansı %4,57 olarak bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda ise bu oran %2 (16 hasta) olarak sonuçlanmıştır. Aradan geçen yıllar içerisinde gerek hastalığa karşı aşılamanın yaygınlaştırılması gerekse de HBV hakkındaki farkındalığın artması nedeniyle prevalansın düştüğü tahmin edilmektedir.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 5471 kişide anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak saptanmıştır (95). Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) saha çalışmasında anti-HCV pozitiflikleri 2008 yılında 41.006 kişide %0,5; 2009 yılında 46.471 kişide %0,4; 2010 yılında 40.954 kişide %0,4; 2011 yılında da 21.785 kişide %0,7 olarak saptanmıştır (97). VHSD Otobüs Projesi’nde ise toplam 36.554 kişide anti-HCV pozitifliği %0,9 olarak gözlenmiştir (96). Bizim çalışmamızda ise Anti-HCV pozitif hastaların oranı %0,8 olarak bulunmuştur. Söz konusu oranlarda belirgin bir değişiklik olmaması; hastalığa karşı geliştirilmiş etkin bir aşı olmaması ve toplumsal farkındalığın yeterli düzeyde olmamasına bağlanılabilir.

Türkiye’de HIV prevalansı 2016 yılında %0,019 olarak bulunmuştur(2). Ancak bizim çalışmamızda HIV pozitif hasta bulunmamıştır. Görülme sıklığının son derece düşük olması nedeniyle çalışmamızda rastlanılmaması normal kabul edilmiştir.

HBV ve HCV için primer bulaş yolu olarak doğrudan perkütan kanla temas olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da temelde kanla temas içeren durumlar öne çıkmıştır. HBV pozitif hastalarda kronik hastalık, kronik ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü, alkol/madde kullanımı, kan replasmanı, evde viral pozitif birey varlığı öyküleri karşılaştırıldığında hiçbirinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu hastaların farklı bir şekilde bu virüsü kapıldığı düşünülmektedir. HBV'ye karşı aşılandığını beyan edenlerin (toplam hastaların %15,5'i) hiç birisinde HBV pozitifliği saptanmamıştır. . Aşılanmanın önemi çalışmamızda bir kez daha görülmüştür. Çalışmamızda yirmi yaş altında HBV pozitifliği saptanan hasta bulunmamaktadır. Bunun nedeninin ülkemizde 1998 yılından itibaren HBV için rutin çocuk aşılama programına geçilmesi ve ciddi takiplerin başlamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

HCV pozitif hastalarda kronik hastalık varlığı, kronik ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak bu hastalarda alkol kullanımı, kan replasmanı öyküsü ve evde HCV pozitif birey varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her ne kadar kesin bulaş sebebi olarak belirlemek mümkün olmasa da kişilerin verdikleri öyküde başka bir bulaş sebebi bulunamamıştır. HCV'nin ülkemizde azaltılması amacıyla yapılan çalışmalarda bu başlıkların dikkate alınması önem taşımaktadır. Özellikle evlerinde HCV pozitif birey bulunan kişilerin hastalığın bulaş yolları konusunda eğitilmesi bulaşın azaltılmasında etkili olacaktır.

Çalışmamızda hasta beyanı temel alındığı için; toplumumuzun sosyokültürel yapısı nedeniyle alkol ve madde kullanımı konularında eksik veya yanıltıcı bilgi verilme ihtimali göz önünde tutulmalıdır. Aynı sebeple çalışmamızda hastalara şüpheli cinsel ilişki öyküsü sorulmamıştır.

Çalışmamızda HIV pozitif saptanan hasta bulunmadığı için ayrıntılı değerlendirme yapılmamıştır.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma 01.10.2018-01.12.2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yetişkin Acil Servisi'nde yapılmıştır. Çalışmaya daha önce HBV, HCV veya HIV ile enfekte olduğunu bilmeyen ve herhangi bir nedenle Acil Servise başvuran 800 adet hasta alınmıştır. Hastalardan; kronik hastalığı olup olmadığı, kronik ilaç kullanıp kullanmadığı, cerrahi operasyon öyküsü bulunup bulunmadığı, alkol/madde kullanımı olup olmadığı, herhangi bir nedenle kan replasmanı öyküsü olup olmadığı, yaşadığı yerde bulaşıcı viral hastalığı olan birey varlığı ve HBV'ye karşı aşılama öyküsü sorulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların 434'ü (%54,2) erkek, 366'sı (%45,8) kadındır. Yaş ortalaması  $37,7 \pm 16,8$ 'dir. Toplam hasta grubu içerisinde HBsAg pozitif 16 hasta, Anti-HCV pozitif 6 hasta bulunmuştur. HIV pozitif hasta bulunmamıştır.

HBV pozitif bulunan 16 hastanın 9'u erkek, 7'si ise kadındır. HCV pozitif bulunan hastaların ise 4'ü erkek, 2'si kadındır.

HBV pozitif hastaların kronik hastalık, kronik ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü, alkol/madde kullanımı, kan replasmanı öyküsü ve yaşadığı evde bulaşıcı viral hastalığı olan birey varlığı istatistiksel olarak ilişkisiz çıkmıştır.

Çalışmamızda 800 hasta içerisinde HBV aşısı varlığını beyan edenlerin oranı %15,5 olarak bulunmuştur. Aşılama oranları yükseğe çıktıkça HBV'nin ülkemiz açısından risk oluşturmayacak düzeylere ineceği tahmin edilmektedir.

HCV pozitif hastaların kronik hastalık, kronik ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü varlığı istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. Ancak bu hastalarda alkol kullanımı, kan replasmanı öyküsü ve evde HCV pozitif birey varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kesin bulaş yolu bilinmemekle beraber kişilerin verdikleri öyküde başka bir bulaş sebebi bulunamamıştır.

Çalışmada HIV pozitif hastaya rastlanılmaması nedeniyle hastaların geçmiş öyküleri ile HIV arasında nedensellik bağı incelenmemiştir.

HBV'nin koruyucu ve etkin bir aşısı olmasına rağmen toplumda halen %2 civarında görülmesi; aşılama çalışmalarının yetişkinleri de kapsamamasını değerlendirmeyi gerektirebilir. Çalışmamızda sevindirici olan; 1998 yılından itibaren rutin çocuk aşılama şemasına eklenen HBV aşısının başarılı olduğunun görülmüş olmasıdır. Bu çalışmada 20 yaş altında olan bireylerde HBV pozitifliği saptanmamıştır. Yine bu konuda toplumun bilinçlenmiş olması, Aile Hekimliği sisteminin aşılama oranlarını yükselmeye taşıması ve aşı temininde aksaklık olmaması; HBV'nin prevalansının azalmasında diğer etkili faktörler arasında değerlendirilebilir.

Çalışma sonuçlarında yıllar içerisinde ülkemizde HCV prevalansında belirgin bir azalma olmaması bu konuda aşı çalışmalarının önemini ortaya çıkarmaktadır. Henüz etkin bir aşı bulunmamış olması hastalıkla mücadelede istenen başarıya ulaşılamamış olmasının en büyük nedenlerinden birisi olarak görülebilir. Ancak bunlara rağmen toplumsal farkındalığın artırılması ile bulaş miktarında düşüş görülebilmeye ihtimali mümkündür.

HIV açısından medyada çok sayıda haber ve görsel kullanılması ülkemizde bu hastalığa karşı yüksek düzeyde bilinçlenmeye sebep olarak görülebilir. Sağlık Bakanlığı tarafından kayıt ve takip sistemi bu hastalık için oldukça başarılıdır. Ülkemizde hastaların sayısı düşük görüldüğü için HIV ile savaşın sekteye uğramaması, toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Hal-i hazırda HBV ve HCV'ye karşı ülkemizde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde Karaciğer Sirozu ve Karaciğer Kanseri ile sonuçlanabilen bu virüsler, kişilerin sağlık durumlarını ileri derecede kötü etkilemektedir. Bu nedenle bulaşın önlenmesi ile hastalık kapmış bireylerin tedavi ve takipleri birlikte yürütülmelidir. Benzer şekilde HIV tedavi rejimlerinin gelişmesi ve çeşitlenmesi hastalığı ölümcül hastalık düzeyinden kronik hastalık düzeyine indirmiştir.

Acil servisler çok sayıda ve her çeşitte hastanın başvurduğu, gereken müdahalelerin tetkik sonuçlarını beklemeden uygulanma zorunluluğu olan birimlerdir. Çalışmamızda HBV/HCV/HIV sıklığı düşük görünse de bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle sağlık personellerinin kişisel korunma yöntemlerine tamamiyle riayet etmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. [T.C. Sağlık Bakanlığı Verileri 2018](https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/9300,2017-ocak-ekim-donemi-poliklinik-yatis-ve-yogun-bakim-ve-acil-servis-verileri-baglaminda-her-bransta-ilk-100-hastanepdf.pdf?0)  
<https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/9300,2017-ocak-ekim-donemi-poliklinik-yatis-ve-yogun-bakim-ve-acil-servis-verileri-baglaminda-her-bransta-ilk-100-hastanepdf.pdf?0>
2. Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) Verileri 2017 (<http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler31Aralik2017.pdf>)
3. WHO UNAIDS Global Health Observatory (GHO) HIV data 2018 <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
4. WHO Global HIV Report 2016 <https://www.who.int/hiv/pub/arv/global-aids-update-2016-pub/en/>
5. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016; 26:285-303.
6. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31:257-64.
7. World Health Organization Progress Reports on HIV 2018 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
8. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12:351-66.
9. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology – A clinical textbook.* 7th ed. Germany: Druckerei Heinrich GmbH; 2016.
10. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol.* 2011; 17:87-95.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among homosexual men- New York City and California. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30:305-308.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30:250-252.
13. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immun Deficiency Syndrome (AIDS). *Science.* 1983;220:868-871.
14. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science.* 1986;233:343-346.

15. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat Med.* 2003;22:573-593.
16. Ergünay K. HIV: Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. Ünal S, Tümer A (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS (3. Baskı)*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014:19-33.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R (eds). Diseases of the Immune System. In *Robbins Basic Pathology (8th ed)*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007:215-291.
18. Dahl TF, Cowie BC, Biggs BA, Leder K, MacLachlan JH, Marshall C. Health literacy in patients with chronic hepatitis B attending a tertiary hospital in Melbourne: a questionnaire based survey. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:537.
19. In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. *Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C*. Washington (DC)2010.
20. Reitz MS Jr, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser M (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed)*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015:2054-2065.
21. World Health Organization Hepatitis B and C  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
22. Yılmaz G, Midilli K. Retrovirüs Ailesi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (3. Baskı)*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1841–1870.
23. Alhan E. Çocukluk çağında viral hepatitler. İstanbul: Medya Tower; 2007.
24. Turner BG, Summers MF. Structural Biology of HIV. *J Mol Biol.* 1999;285:1-32.
25. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:426-39.
26. Alkhatib G, Berger EA. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. *Eur J Med Res.* 2007; 12:375-384.
27. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Cur Opin Infect Dis.* 2005; 18:9-15.
28. Pillay D, Geretti AM, Weiss RA. Human Immunodeficiency Viruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P (eds). *Principles & Practice of Clinical Virology (6th ed)*. Chichester, John Wiley&Blackwell, 2009:897-938



29. Ballana E, Riveira-Munoz E, Pou C, Bach V, Parera M, Noguera M et al. HLA class I protective alleles in an HIV-1infected subject homozygous for CCR5- $\Delta$ 32/  $\Delta$ 32. *Immunobiology*. 2013;218:543-547
30. Bahap M. Hepatit B ve C Virüsü İle Enfekte Hastaların Tedavisinde İlaç Kaynaklı Sorunlar Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi. Tez Danışmanı Demirkan KS. Ankara 2018
31. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of Virology of HIV-1 and its Replication. *J Clin Virol*. 2005; 34:233-244.
32. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21:1020-6.
33. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009; 29:74-81.
34. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: the effect on health-related quality of life and work productivity. *Medicine*. 2017;96(7).
35. Wasley A, Alter MJ, editors. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. Seminars in liver disease; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc.
36. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology journal*. 2011; 8:161.
37. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *Journal of General Virology*. 1994;75(7):1755-60.
38. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004; 39:5-19.
39. Cox AL, Mosbrugger T, Mao Q, Liu Z, Wang X-H, Yang H-C, et al. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;201: 1741-52.
40. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, Meola A, Scarselli E, Acali S, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *Journal of virology*. 2003; 77:1856-67.

41. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *New England Journal of Medicine*. 1996;334: 77-82.
42. Moradpour D, Blum HE. A primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver International*. 2004;24: 519-25.
43. Abdel-Hakeem MS, Shoukry NH. Protective immunity against hepatitis C: many shades of gray. *Frontiers in immunology*. 2014;5.
44. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular immunology*. 2001;38: 133-49.
45. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K, et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. *Archives of virology*. 1998;143: 645-51.
46. Shadid I. Hepatitis C Virus Infection Treatment: Recent Advances and New Paradigms in the Treatment Strategies. 2017; 285-308
47. Wyles DL. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207: S33-S9.
48. Salmerón J, Casado J, de Rueda PM, Lafuente V, Diago M, Romero-Gómez M, et al. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology*. 2008;41: 264-9.
49. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver international*. 2012;32: 339-45.
50. Gomez J, Martell M, Quer J, Cabot B, Esteban J. Hepatitis C viral quasispecies. *Journal of viral hepatitis*. 1999;6: 3-16.
51. Virusu ÖTHB. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı)*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.
52. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13: 223-35.
53. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, Lopez-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castaneda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Annals of hepatology*. 2010;9: 33-9.

54. Kuntzen T, Berical A, Ndjomou J, Bennett P, Schneidewind A, Lennon N, et al. A set of reference sequences for the hepatitis C genotypes 4d, 4f, and 4k covering the full open reading frame. *Journal of medical virology*. 2008;80: 1370-8.
55. Inamullah I, Idrees M, Ahmed H, Ali M, Ali L, Ahmed A. Hepatitis C virus genotypes circulating in district Swat of Khyber Pakhtoonkhaw, Pakistan. *Virology journal*. 2011;8: 16.
56. Abacioglu Y, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of viral hepatitis*. 1995;2: 297-301.
57. Kendal Y, Degertekin H, Akkiz H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turkish J Gastroenterol*. 1999; 10:249-52.
58. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2012;42: 21-6.
59. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5: 558-67.
60. Organization WH. Hepatitis C—global prevalence (update)= Hépatite C—prévalence mondiale (mise à jour). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75: 18-9.
61. Mistik R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. *Viral hepatit*. 2007; 1:10-50.
62. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, Yenişehirli G, Ozdemir M, Cetin I, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2009;20: 27-30.
63. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012;32: 2-8.
64. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *Journal of medical virology*. 2002;67: 339-44.
65. Okayama A, Stuver S, Tabor E, Tachibana N, Kohara M, Mueller N, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9: 43-51.
66. 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 Dergisi*. 2003;8: 88-96.

67. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, Özdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51: 365-9.
68. Barut Ş, Erkorkmaz Ü, Yüce S, Üveytürk Ü. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bul*. 2008; 42:675-80.
69. Lo Re V, 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal*. 2005;81: 376-82.
70. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit*. 2007; 1:208-19.
71. Kan AB. Kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2003:855-74.
72. Akdemir N, Akkuş AGY, Kapucu ÖGDS, Karacan HY. Hemodiyaliz Ünitelerinde Durum Saptama Çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2006;13: 035-45.
73. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9: 269-75.
74. Walsh K, Alexander G. Update on chronic viral hepatitis. *Postgraduate medical journal*. 2001;77: 498-505.
75. Kaldor J, Archer GT, Buring M, Ismay SL, Kenrick KG, Lien A, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. *The Medical Journal of Australia*. 1992;157: 227-30.
76. Sartori M, Terra GL, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1993;25: 270-1.
77. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17: 476-81.
78. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36: S99-105.
79. Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral diseases*. 2005;11: 230-5.
80. Riestra Menendez S, Rodríguez García R, Suárez González A, Alvarez Navascués C, Pérez Alvarez R, Rodrigo Sáez L, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection*. 1991;19: 431-3.
81. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında AntiHCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 1996; 1:46-9.

82. Polat SA. Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 24: 15 – 20, 2002
83. WHO Global Hepatitis Report 2017
84. Tümer A. Ünal S. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. Tümer A. Ünal S (editörler). Güncel bilgiler ışığında HIV/AIDS (3. Baskı). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014:1-15.
85. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2002: CD003255.
86. Shaw GM, Hunter E. HIV Transmission. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a0066965.
87. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2018 <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
88. Sollai S, Noguera-Julian A, Galli L, Fortuny C, Deyà Á, de Martino M et al. Strategies for the Prevention of Mother to Child Transmission in Western Countries: An Update. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34:14-30.
89. Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser M (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015:1540-1556.
90. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW et al. Brief but efficient: Acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. J Infect Dis. 2004;189:1785.
91. Şahin ST. HIV/AIDS Hastalarının İrdelenmesi Ve Endokrinolojik Patolojilerinin Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi Aralık 2015 Gaziantep
92. University of Washington, HIV Web Study. Available from: <http://depts.washington.edu/hivaids/arvr/case2/discussion.html>.
93. Güğül TD. Kronik Hepatit C Tanısıyla Takip Edilen Hastalarda Paritaprevir / Ritonavir / Ombitasvir + Dasabuvir Ve Sofosbuvir / Ledipasvir Tedavilerinin Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi 2018 Kayseri
94. Toy M. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review BMC Infectious Diseases, 2011, Volume 11, Number 1, Page 1

95. Tözün N et al. Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey, The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® 2010. Boston USA, Poster No: 789, Hepatology Vol 52 S1:697 A.
96. Balık İ et al. Ülkemizde gezici ekiple viral hepatit epidemiyolojisinin araştırılması (VHSD Otobüs Projesi), XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.44, PS01-10, Antalya (2012).
97. Tabak F et al. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.69, P01-29, Antalya (2012).

