

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI  
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**DENİZLİ İLİNİN HEPATİT B  
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALİ ASAN**

**TEZ DANIŞMANI:  
PROF. DR. HÜSEYİN TURGUT**

**DENİZLİ- 2007**

İş bu çalışma jürimiz İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ  
olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Hüseyin TURGUT

ÜYE Doç.Dr. Mustafa YILMAZ

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Suzan SAÇAR

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Selda SAYIN KUTLU

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Şerife AKALIN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof.Dr.Zafer AYBEK  
Dekan

.../.../2008

DEKAN

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>TARİHÇE.....</b>	<b>2</b>
<b>VİRİON YAPISI VE GENOMİK ORGANİZASYONU.....</b>	<b>2</b>
<b>VİRAL REPLİKASYON.....</b>	<b>6</b>
<b>PATOGENEZ.....</b>	<b>8</b>
<b>EPİDEMİYOLOJİ.....</b>	<b>10</b>
<b>KLİNİK.....</b>	<b>14</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>17</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>26</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>32</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>33</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>34</b>

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. HBV genotip ve serotiplerinin coğrafi dağılımı.....	4
Tablo 2. Araştırmaya alınan bireylerin sosyodemografik verilerine göre dağılımı...20	20
Tablo 3. HBsAg pozitifliğinin demografik özelliklere göre değerlendirilmesi.....21	21
Tablo 4. Risk faktörlerinin oranları ve cinsiyetlere göre dağılımı.....22	22
Tablo 5. Risk faktörlerinin HBsAg durumuna göre değerlendirilmesi.....22	22
Tablo 6. HBsAg pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....23	23
Tablo 7. Anti-HBc IgG pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....23	23
Tablo 8. Anti-HBs pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....24	24
Tablo 9. Yaş gruplarına göre HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs seroprevalansı.....24	24
Tablo 10. Seropozitif bireylerin yerleşim yerleri açısından değerlendirilmesi.....25	25

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.....	3
Şekil 2a. HBV virionunun şematik yapısı.....	6
Şekil 2b. Dane partikülü, sferik ve filamentöz partiküllerin elektron mikroskobu görünümü.....	6
Şekil 3. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.....	9

## GİRİŞ

Viral hepatitler, esas olarak karaciğeri etkileyen sistemik infeksiyonlardır. Farklı etkenler saptanmış olmakla birlikte klinik tablo birbirine benzemektedir ve asemptomatik veya belirtisiz formdan fulminan infeksiyona kadar değişik şekillerde ortaya çıkabilmektedir.

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk 10 hastalıktan biridir. Ülkemizin de aralarında bulunduğu birçok ülke için ciddi bir halk sağlığı problemidir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri HBV'nin serolojik bulgularını taşımaktadır (1). Dünyada Hepatit B ile infekte yaklaşık iki milyar kişi bulunmaktadır, 350 milyon kişi kronik olarak infektedir. Her yıl 50 milyondan fazla yeni olgu ortaya çıkmaktadır (2). Kronik olarak infekte kişilerde karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Her yıl yaklaşık bir milyon kişi bu komplikasyonlar sonucu yaşamını yitirmektedir (3).

HBV ile oluşan kronik hepatit dünya çapında hepatoselüler karsinom (HCC)'un ana nedenidir (4). HBV, insan için tütünden sonra gelen, ikinci en önemli karsinojenik ajan olarak kabul edilmektedir (5,6).

Hepatit B tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en yaygın görülen infeksiyon hastalıklarındandır (7,8). Her yıl 200 bin kişi infekte olmaktadır ve her üç kişiden birisi bu infeksiyonu geçirmiştir. Türkiye nüfusunun genel olarak %5-10'unun HBV taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Kaba bir hesapla bunun yaklaşık 3-3.5 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir (9,10).

Bu çalışmada Denizli ilinin HBV seroprevelasının saptanması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında “Avusturalya (Au) Antijeni” olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak “Dane Partikülleri” adını almıştır. HBV infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm’lik sferik ve 22 x 100–200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (11).

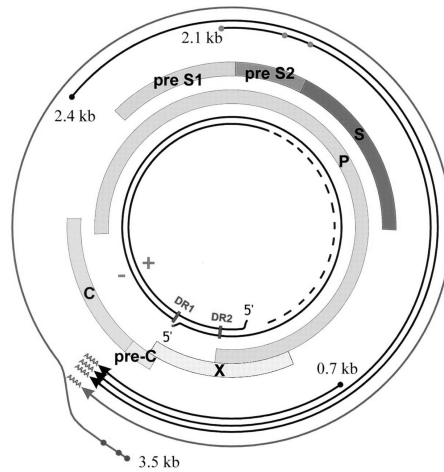
HBV kanatlı ve memelilerde infeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzerlikler gösteren çeşitli virüslerden oluşan *Hepadnaviridae* ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir. HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde infeksiyon oluşturur. Ördekler, woodchuck’lar ve sincaplarda da hepatit B virüsleri tarif edilmiştir. HBV’nin hücre kültürlerinde üretilmemesi ve uygun hayvan modelinin olmaması nedeniyle Woodchuck ve Kaz hepatit virüsleri çalışmalarda sıklıkla kullanılan hayvan hepatit modelleri olarak karşımıza çıkmaktadır (12,13).

### VİRİON YAPISI VE GENOMİK ORGANİZASYONU

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür ve diğer DNA virüslerinden farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift ( $\approx \% 70$ ), kısmen tek iplikli ( $\approx \% 30$ ) çembersel DNA’dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (12,14).

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8'i; S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Bunun dışında HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri de tanımlanmıştır. Ortak "a" determinantı taşıyan HBV serotipleri günümüzde 9 grupta incelenmektedir. S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmesine karşın, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Farklı genotiplerle ko-infeksiyon ve genotipler arası rekombinasyon olasılığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (15–18). HBV genotip / serotipleri ve coğrafi dağılımları Tablo 1'de verilmektedir.

HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur. Bunlardan en büyüğü olan *Pol*, viral polimerazı kodlar. Zarf yapılarına ait ORF de *Pol* ORF'si içinde yer alır. Özyapı (core, C) ve X ORF'leri de zarf ORF'si ile kısmi olarak üst üste binmiş şekilde bulunur. cccDNA yapısı tüm viral transkriptler için kaynak oluşturur ve virüse ait 3.5- (pre-genomik RNA), 2.4-, 2.1-, ve 0.7-kb'lik mRNA'lar cccDNA kalıp alınarak sentezlenir. Viral RNA'ların ekspresyonu sırasıyla enhancer II / bazal core, büyük yüzey antijeni (L) ve majör yüzey antijeni (S) ve enhancer I / X geni promotorları tarafından kontrol edilir (11). HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 1'de verilmektedir.



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



**Tablo 1.** HBV genotip ve serotiplerinin coğrafi dağılımı.

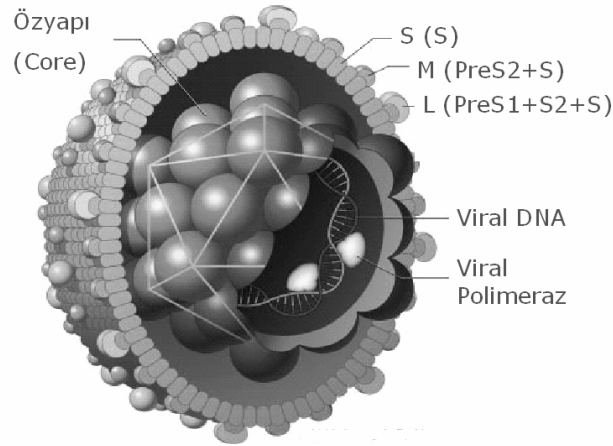
Genotip	Serotip	Coğrafi Dağılım
A	<i>adw2</i>	Kuzeybatı Avrupa, A.B.D, Sahara-altı Afrika, Doğu Afrika, Japonya
	<i>ayw1<sup>b</sup></i>	Orta Afrika, Kenya
	<i>ayw2</i>	Güney Afrika, Malawi
	<i>adw4<sup>b</sup></i>	Venezuela
B	<i>adw2</i>	Endonezya, Çin, Japonya
	<i>ayw1</i>	Güneydoğu Asya, Vietnam, Endonezya, Brezilya, Filipinler
	<i>adr<sup>b</sup></i>	Venezuela
C	<i>adrq+</i>	Kore, Çin, Japonya
	<i>adrq-</i>	Polinezya
	<i>ayr</i>	Vietnam
	<i>adw</i>	Tibet
	<i>adw2</i>	Doğu Asya, Japonya, Filipinler
	<i>ayw2</i>	Tibet
	<i>ayw3</i>	Avustralya (Aborijinler)
<i>aywr</i>	Japonya	
D	<i>ayw2</i>	Afrika, Akdeniz Bölgesi, Hindistan, Tunus, Doğu Avrupa
	<i>ayw3</i>	Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa
	<i>ayw4<sup>b</sup></i>	Orta ve Batı Afrika, A.B.D.
	<i>adw3<sup>b</sup></i>	Orta Amerika
E	<i>ayw4</i>	Batı ve Orta Afrika, Nijerya
F	<i>adw4</i>	Fransa, Alaska, Brezilya, Kolombiya, Venezuela
	<i>adw4q-</i>	Amerika yerlileri, Polinezya
	<i>adw2<sup>b</sup></i>	Venezuela
	<i>ayw4<sup>b</sup></i>	Venezuela, Orta Amerika
G	<i>adw2</i>	Fransa, A.B.D.
H	<i>adw4</i>	Latin Amerika'nın kuzey kısmı, Orta Amerika ve Meksika

Not: 8 numaralı kaynaktan adapte edilmiştir.

HBV zarf proteinleri, karboksi terminalinde yer alan 225 aminoasitleri ortak olan küçük HBs antijeni (SHBs Ag; p24 ve gp27), orta HBs antijeni (MHBs Ag; gp33 ve gp36) ve büyük HBs antijeni (LHBs Ag; p39 ve gp42)'den meydana gelmektedir.

Her üç zarf proteini, S domaininde yer alan sistein grupları arasında oluşan disülfid bağlarıyla stabilize edilen glikozile, tip 2 transmembran proteini özelliği gösterir. 42 nm'lik infeksiyöz Dane partiküllerinde her üç bileşen de yer alır. L ve M antijenleri, yaklaşık eşik miktarlarda bulunur ve birlikte virion zarfındaki proteinlerin % 30'unu meydana getirir. S antijeni ise virion zarfının ana proteini şeklinde karşımıza çıkar. HBV yüzey antijenleri infekte hücrelerden infektif virion miktarının yaklaşık 100 katı oranında salınan, non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. Bu sferik ve filamentöz partiküller, infekte kişilerin plazmasında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeylerinde bulunabilmekte ve partiküllerin antikorlarıyla oluşturduğu komplekslerin HBV ile infekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (12,13,19).

Viral özyapı (core) ve polimeraz gen ürünleri, kapsid proteinlerinden (HBcAg) nükleokapsid oluşumu ve viral DNA replikasyonunda görev alır. Core proteinlerinin subviral ikozahedral partikülleri meydana getirmesi için; protein ünitelerinin disülfid bağları ile stabilize edilerek dimerleşmesi ve dimerlerin bir çekirdek yapı oluşturması gereklidir. Viral polimeraz polipeptidi de amino ve karboksi terminallerinde yer alan iki domainin bir bağlantı bölgesi (spacer) ile ayrılması şeklinde sentezlenmektedir. Polimerazın terminal protein adı da verilen amino terminali, pre-genomik RNA'nın paketlenmesi ve DNA sentezi için priming görevini üstlenirken; karboksi terminali ise revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesinden sorumludur. Hepadnavirus polimerazları enzimatik aktiviteleri için çeşitli hücrel faktörlere ihtiyaç göstermektedir (12,20–22). HBV virionunun şematik yapısı Şekil 2'de verilmektedir.



**Şekil 2a.** HBV virionunun şematik yapısı.



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

HBe antijeni (HBeAg) pre-core/core bölgesinden sentezlenen ürünün proteolizi ile meydana getirilir. HBeAg'in ilk bölümü molekülün endoplazmik retikulum lümenine taşınması için bir sinyal peptidi görevini yaparken, karboksi terminalinden 29 aminoasidin Golgi aygıtında çıkarılması sonrasında olgunlaşan HBeAg kana salınır. HBx proteini ise indirekt etkiyle viral ve bazı hücrel genlerin transkripsiyonunu arttırabilme özelliği taşır (12,23,24).

#### VİRAL REPLİKASYON

HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Göreceli olarak az miktarda bulunmasına karşın LHBs Ag'nin amino terminalinde bulunan ve viral alt tiplere göre 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplari içerdiği saptanmıştır. LHBs Ag ve diğer HBV zarf proteinlerini bağlayan çeşitli hücrel ligandlar tanımlanmıştır.

Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre-S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak tanımlanmış, bu bölgenin virüsün HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan mutagenез çalışmalarında ise bu epitop içerisinde yer alan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi tanımlanmıştır. QLDPAF dizisinin birçok viral, bakteriyel ve hücrel proteinlerde bulunan bir epitop olması, ayrıca bu ve benzeri dizileri taşıyan proteinlerin hücreye tutunma ve membran füzyonu olaylarında görev alması; birçok mikroorganizma tarafından hedef hücrelere bağlanmak için benzer moleküllerin kullanıldığını işaret etmektedir. HBV'nin organ ve doku özgülüğünün belirlenmesinde QLDPAF dizisi dışında yer alan pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteininin de amino terminalinde benzer QLDPAF dizisi taşımasıdır. Bu bölgenin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği, X proteininin de hücreye tutunmada rol oynaması olasılığını akla getirmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitopları taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu saptanmıştır. Laboratuvarında hazırlanan çeşitli partiküllerin hepatositlere tutunma etkinliği açısından karşılaştırıldığında, virüsün hepatositlere tutunması ve hücreye girişi sürecinde birçok epitopun farklı düzeylerde rol oynadığı ve tüm yüzey antijeni yapılarına sahip parçacıkların en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (13,25-27).

HBV virionları baskın olarak tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) taşır. In situ priming mekanizması ile oluşmuş az miktarda lineer DNA'da HBV virionlarında yer alabilmektedir. Replikasyon döngüsünün başlangıcı ile iki form da cccDNA'ya dönüştürülür. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumunun infekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan RT enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplikçik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile

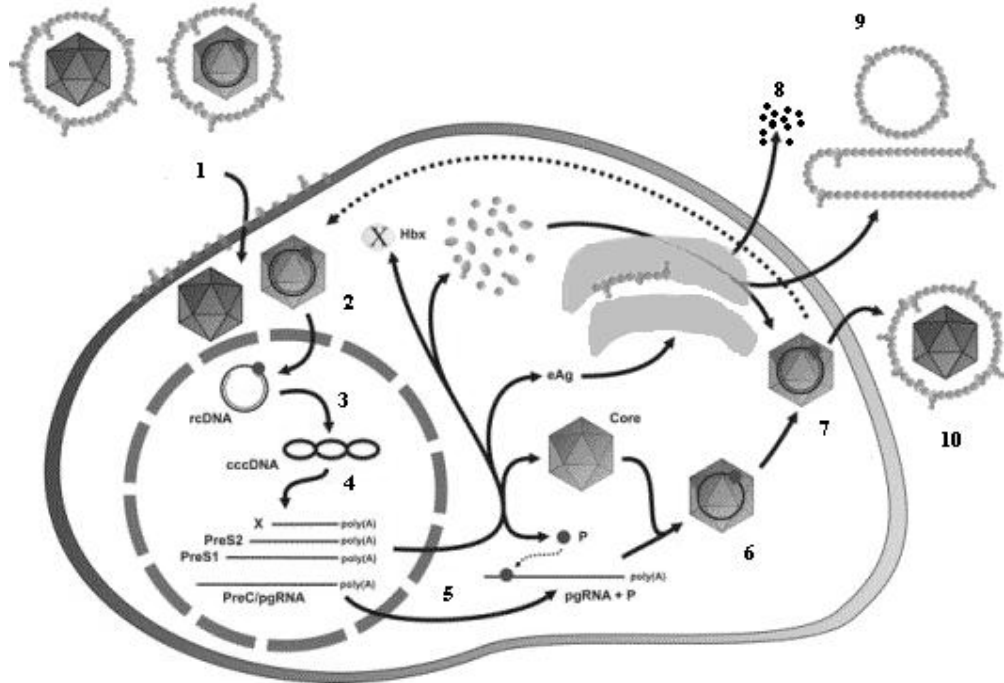
bağlanmaktadır. Bu aşamalarda hücrel DNA tamir enzimleri ile viral RT enziminin birlikte rol aldığına, ayrıca virus özyapısının çekirdeğe taşınmasında Core ve RT proteinlerinin etkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. cccDNA molekülünün meydana gelişi viral DNA'nın nükleer membrandan transportu ile çekirdeğe ulaşması sonrasında virusa ait transkripsiyonlar hücrel RNA polimerazlar tarafından başlatılmaktadır. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler; nükleokapsid proteini ya da HBcAg (3.5 kb RNA'dan), HBe antijeni (3.5 kb RNA'dan), viral polimeraz (3.5 kb RNA'dan), zarf proteinleri (2.4 ve 2.1 kb RNA'dan) ve X proteini (0.7 kb RNA'dan) sentezlenir. Viral transkriptlerin oluşmasında hücreye ait transkripsiyon faktörleri de rol oynamaktadır. Nükleokapsid ve polimeraz proteinlerinin sentezlendiği 3.5 kb RNA, viral genomik DNA için kalıp olan pre-genomik RNA olarak da replikasyonda görev alır. Viral genomik DNA'nın sentezi için RT pre-genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatır. Negatif iplikli DNA oluştuktan sonra RT enzimi RNaz H aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalar ve pozitif ipliğin sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı, hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu artırma işlevi yapabilmektedir. Core proteinlerinin LHBs Ag amino terminali kısmına bağlanmaları partiküllerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olur. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (11,12,28-30). HBV replikasyonu Şekil 3'de şematik olarak verilmektedir.

#### PATOGENEZ

Kronik HBV infeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile infekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon alfa, beta,

gama; Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (31).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (28,31-33).



Şekil 3. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.

1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması

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

Kronik HBV infeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönelmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik infeksiyonlarda da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (34-36).

HBV infeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın infekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virüse karşı immün yanıtındaki rolüne dikkati çekmektedir (31,37).

## EPİDEMİYOLOJİ

HBV epidemiyolojisini iyi bilmek, hastalığın önüne geçebilmek adına çok önemlidir. Bu nedenle bulaşma yolları öncelikle değerlendirilmelidir.

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır: infekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak infekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (38).

#### Perkütan bulaşma

Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur işlemi, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kan bulaşmış olan havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir.

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranmaya ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz HBV sağlıklı taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (38). Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedirler.

Sivrisinek ve tahtakurusu gibi kan emicilerin pasif olarak virüsü transfer ettikleri bilinmektedir. Ancak HBV bu gibi vektörlerin hücrelerinde replike olmadığından bu durumun epidemiyolojik önemi yoktur (38).



Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de  $10^8$ - $10^{10}$  viryon, antiHBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de  $10^1$ - $10^7$  viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksüdatlar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre  $10^3$  kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (39). Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracı olmaları söz konusudur (38).

#### Cinsel temasla bulaşma

HBV'nin bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı infekte kan veya infekte semen teması riski arttırmaktadır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV infeksiyonu riski diğer bir venereal hastalık hikayesi varlığında 23 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 311 kat artmaktadır (40).

#### Perinatal bulaşma

Taşıyıcı annenin perinatal dönemde infeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %40-50'dir (38). Bu oran, HBeAg pozitif bir annede daha yüksektir (48). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasının ilk iki ayı içinde akut hepatit B infeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının infekte maternal sıvılara teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kaniyle temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-

10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, infekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (41).

#### Horizontal bulaşma

Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır. Ancak, HBV'nin hepatositler yanısıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabileme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir (42). Tükürük gibi vücut sıvılarının defektli deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. HBV taşıyıcısı bulunan ailelerde infeksiyonlu sayısının arttığı HBsAg pozitif bireylerin seronegatif diğer aile fertleri ve akrabalarına HBV bulaştırdığı gösterilmiştir. HBV'nin zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (38).

Ülkemizde HBV'nin temel bulaşma yollarını ve infeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde infeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmemesinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir. Horizontal bulaşma yolunun ülkemizde ilk sırada yer alışı, havlu, diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı; çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslara gibi faktörlere bağlıdır (40).

## KLİNİK

Akut hepatit B infeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olarak belirlenmiştir fakat çoğu vakada bu aralık 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonradır (38,43).

Viral hepatitler asemptomatik infeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyretmektedir. HBV infeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirildiği bildirilmektedir (44).

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B, hafif ve anikterik olabildiği gibi, ciddi seyredip ikterle birlikte olabilir. HBV'yi almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır (38,39). Sklerada ikter, serum bilirubin düzeyi % 2.5-3 mg üstünde olunca gerçekleşir. Tipik semptomları, halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlık ile birlikte yemek ve sigara kokusu hastalarda bulantı oluşturur.

Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. İkterik vakalarda semptomlar ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya hızlıca düzelebilir. Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir (38). Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır ve 4 haftayı nadiren aşar. Viral hepatitli hastaların %25'inde halsizlik, baş ağrısı, myalji, titreme ve ateş gibi influenza benzeri hastalık semptomları görülür; ancak bu semptomlar daha ziyade A hepatitinde belirgindir ve B hepatitinde aşikâr değildir (38,45,46).

Akut hepatit B'li hastaların %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı belirtilerinin başlamasından birkaç gün veya hafta önce eritematöz makülopapüler döküntü, ürtiker, artralji, nadiren artrit ve bazen de ateş ile kendini

gösteren ve “serum hastalığına benzer sendrom” olarak isimlendirilen bir tablo mevcuttur. Preikterik dönemdeki bu belirtiler hepatit B'nin lehine teşhis koydurucudur. Bu tablo HBV'ye bağlı olarak gelişen immün kompleks ile ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değişiklik bırakmadan hızla ortadan kaybolur, nadiren haftalar veya aylarca sürebilir. Akut hepatit B'li çocuklarda muhtemelen bu sendrom ile ilişkili bir hastalık papüler akrodermatit (Gianotti hastalığı) olarak tanımlanmıştır (38,45).

Akut ve kronik hepatitin seyri esnasında “serum hastalığına benzer sendrom” dan başka immün kompleks ile ilişkili olarak gelişen hastalıklar tanımlanmıştır. Poliarteritis nodoza'lı hastaların %69'unun HBV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut ve kronik hepatit B'nin seyri esnasında glomerulonefrit, mikst kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, Raynoud fenomeni, büllöz formasyon, eritema nodozum, ciddi depresyon, nörolojik hastalıklar (menenjit, Guillian Barré sendromu, myelit, ensefalit), hematolojik hastalıklar (agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi), EKG anomalileri (aritmisi vs.), poliarterit, miyokardit, polimyaljia romatika gibi hastalıklar tanımlanmıştır (38,45,46).

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamasyonun varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda infekte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal enfeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyot sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır (47,48).

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

şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (49). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (50).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ARAŞTIRMANIN TİPİ

Kesitsel çalışmadır.

### ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Araştırmanın evreni Denizli ilinin kent merkezi ve kırsal kesimidir. Örneklem büyüklüğü Türkiye’de hepatit B prevalansı ortalama %5 (%2 sapmayla) olarak kabul edilerek, %95 güven aralığında, Epi-Info programı ile 560 kişi olarak belirlendi. Örneklem seçiminde çok aşamalı örnekleme yöntemi kullanıldı. Birinci aşamada il nüfusu; kent merkezi ve kırsal olarak ikiye ayrıldı. İkinci aşamada nüfuslar yaklaşık olarak eşit kabul edilerek küme örnekleme (aile sağlığı merkezleri birer küme olarak kabul edildi) yapıldı. Üçüncü aşamada ise randomizasyon ile örnekleme alınacak kişiler belirlendi.

### VERİLERİN TOPLANMASI

Şubat 2007-Nisan 2007 tarihleri arasında aile sağlığı merkezlerine gidilerek çalışmaya alınan kişilerin ön kol periferik venlerinden düz kuru tüp içerisine 5 cc kan örnekleri alındı. Tüm katılımcılara sosyodemografik özelliklerini ve HBV enfeksiyonu bulaşı açısından risk oluşturabilecek durumları (diş çekimi ve tedavisi, kan nakli, operasyon, manikür vb.) sorgulayan bir anket uygulandı. Alınan kanlar 3000 devirde 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışma başlangıcına kadar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezinde -70°C’de saklandı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ‘‘Enzyme Linked Immunoassey (ELISA)’’ yöntemi ile ‘‘Beckman Coulter UniCel DxI 800’’ cihazında Beckman Coulter HBsAg kiti, Beckman Coulter HBcIgG kiti, Beckman Coulter HBcAb kitleri kullanılarak sırasıyla; HBsAg, anti-HBc total ve anti-HBs tayin edildi.

### DEĞİŞKENLERİN TANIMI VE ÖLÇÜTLERİ

Bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesi

Yaş: Doğum tarihlerinden hesaplandı. Ayrıca tanımlayıcı olarak 9 yaş ve altı, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 yaş ve üzeri olmak üzere sekiz grupta sunuldu.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak değerlendirildi.

Eğitim durumu: Son bitirilen okul göz önüne alınarak; okuryazar değil, okuryazar ya da ilkokul mezunu, ortaokul-lise mezunu ve yüksekokul mezunu olarak dört grupta incelendi.

Meslek: Sınıflama için Boratav'ın (51) geliştirdiği sosyal statü modeli kullanıldı.

Esnaf: Yanında hiç sürekli işçi istihdam etmeyen bu grup, sadece kendi hesabına çalışanlardan oluşmaktadır. Ancak farklı özellikler taşıyan en az üç grubun heterojen bileşkesinden meydana gelmektedir: küçük esnaf ve zanaatkârlar, nitelikli, ancak orta halli (yanında sürekli personel çalıştırmayan) serbest meslek sahipleri (örneğin hekim, avukat, muhasebeci).

Ücretli/maaşlılar: Dört alt gruba ayrılmaktadır.

1-Yüksek nitelikli: Yüksek öğrenime gerek duyulan elit nitelikteki işleri kapsar: Hekim, avukat, mühendis ve benzeri.

2- Beyaz yakalı: İlgilinin yüksek öğrenimli olmasına bakılmaksızın, belli bir eğitim düzeyine veya meslek içi eğitimden kaynaklanan uzmanlaşmaya gerek duyan, ancak yüksek nitelikliden belirgin biçimde daha az nitelik gerektiren meslekleri oluşturur: hemşire, diş teknisyeni, banka memuru, sekreter, öğretmen, polis ve benzeri.

3- Niteliksiz hizmet grubu: Tipik örnekleri garson, bekçi, odacı, tezgâhtar, şofördür.

4- Mavi yakalı işçiler: Sanayi, inşaat, maden gibi doğrudan maddi üretimde çalışan ücretlilerdir.

Emekli ve işsizler: Doğrudan üretim süreci içinde olmadıklarından dolayı, ayrı grup olarak alındılar.

Çiftçiler: Verinin yetersiz olması nedeniyle, kırsal üretim sürecindeki ilişkilerin tanımlanması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kırsal üreticiler, sadece çiftçi olarak gruplandırıldı.

Bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesi

HBsAg testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 1 IU/ml)

Anti-HBc testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 1 IU/ml)

Anti-HBs testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 7 IU/ml)

#### VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 paket programına aktarıldı. Ortalama değerler “aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma” olarak hesaplandı. Gruplar arası değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Araştırmamıza 216 (%38.57)'si erkek, 344 (%61.43)'ü kadın olmak üzere, yaşları 4-80 arasında (ortalama yaş 37.89±SD 14.58) olan toplam 560 kişi dahil edildi. Araştırma kapsamına alınan bireylerin sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2.** Araştırmaya alınan bireylerin sosyodemografik verilerine göre dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	344	61.43
Erkek	216	38.57
Yaş Grubu		
9 yaş ve altı	12	2.15
10-19	35	6.25
20-29	114	20.35
30-39	182	32.50
40-49	93	16.60
50-59	70	12.50
60-69	38	6.79
70 yaş ve üzeri	16	2.86
Meslek		
Ev hanımı	185	33.04
Beyaz yakalılar	128	22.86
Niteliksiz hizmet grubu	60	10.72
Öğrenci	42	7.50
Çiftçi	38	6.78
Emekli ve işsizler	28	5.0
Mavi yakalılar	27	4.83
Esnaf	26	4.64
Yüksek nitelikli	16	2.85
Diğer	10	1.78
Eğitim düzeyleri		
Okur yazar ya da ilkokul	251	44.82
Ortaokul ve lise	179	31.96
Yüksekokul	90	16.08
Okur yazar değil	40	7.14
Toplam	560	100

HBsAg pozitifliğinin demografik özelliklere göre değerlendirilmesi Tablo 3'de sunuldu.

**Tablo 3.** HBsAg pozitifliğinin demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

Özellik	HBsAg (+) Sayı (%)	HBsAg (-) Sayı (%)	
Meslek			p>0.05
Niteliksiz hizmet grubu	7 (11.67)	53 (88.33)	
Ev hanımı	7 (3.79)	178 (96.21)	
Çiftçi	3 (7.90)	35 (92.10)	
Öğrenci	3 (7.15)	39 (92.85)	
Beyaz yakalılar	2 (1.57)	126 (98.43)	
Esnaf	2 (7.70)	24 (92.30)	
Yüksek nitelikli	2 (12.50)	14 (87.50)	
Mavi yakalılar	1 (3.71)	26 (96.29)	
Emekli ve işsizler	0 (0)	28 (100)	
Eğitim düzeyleri			p>0.05
Okur yazar ya da ilkokul	13 (5.58)	220 (94.42)	
Ortaokul ve lise	10 (5.59)	169 (94.41)	
Yüksekokul	3 (3.34)	87 (96.66)	
Okur yazar değil	1 (2.50)	39 (97.50)	
Evdeki kişi sayısı			p>0.05
1-3 kişi	11 (4.49)	234 (95.51)	
4-5 kişi	16 (5.95)	253 (94.05)	
6 ve üzeri	0 (0)	42 (100)	
Anne eğitim düzeyi			p>0.05
Okuryazar ya da ilkokul	13 (5.06)	244 (94.94)	
Okuryazar değil	13 (5.76)	213 (94.24)	
Ortaokul ve üzeri	1 (1.41)	70 (98.59)	
Yerleşim yeri			p>0.05
Kırsal	15 (5.77)	245(94.23)	
Kent	12 (4.62)	248 (95.38)	
Toplam	27 (4.82)	533 (95.18)	

HBsAg pozitif olanlarda risk faktörlerinin varlığı sorgulandığında; en sık görülen risk faktörü %81.48 (22/27) oranı ile dişe yönelik yapılan girişimlerdi, bunu hastaneye yatış ve cerrahi girişimler %44.44 oranı ile takip ediyordu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Risk faktörlerinin oranları ve cinsiyetlere göre dağılımı

HBsAg (+)	Erkek	Kadın	Toplam		
	Sayı	Sayı	Sayı	Yüzde	
Diş girişimleri	13	9	22	81.48	p>0.05
Hastaneye yatış	5	7	12	44.44	p>0.05
Cerrahi girişim	4	9	12	44.44	p>0.05
Tütün işçiliği	6	3	9	33.33	p>0.05
Yurt dışı seyahati	4	2	6	22.22	p>0.05
Ortak iğne kullanımı	3	2	5	18.51	p>0.05
Kan transfüzyonu	1	3	4	14.81	p>0.05

Risk faktörleri değerlendirildiğinde kan nakli, cerrahi girişim ve diş yönelik girişimler gibi literatürde hepatit B virüs enfeksiyonu bulaşı açısından risk olarak kabul edilen faktörlerin HBsAg pozitifliğine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Risk faktörlerinin HBsAg durumuna göre değerlendirilmesi

Risk faktörleri	HBsAg (+) Sayı (%)	HBsAg (-) Sayı (%)	
Risk faktörü olduğu kabul edilen durumlar			
Kan nakli	4 (7.11)	50 (92.89)	p>0.05
Cerrahi girişim	12 (4.23)	272 (95.77)	p>0.05
Diş girişimleri	22 (5.49)	379 (94.51)	p>0.05
Ortak iğne kullanımı	5 (4.59)	104 (95.41)	p>0.05
Hastaneye yatış	12 (4.62)	320 (96.38)	p>0.05
Berberde traş/ manikür	13 (6.47)	188 (93.53)	p>0.05
Risk faktörü olabilecek durumlar			
Tütün işçiliği yapma	9 (5.53)	154 (94.47)	p>0.05
Yurt dışı seyahati	6 (10)	54 (90)	p>0.05
Bilinmeyen	3 (3.34)	87 (96.66)	

Diğer risk faktörleri değerlendirildiğinde; HBsAg pozitif olan erkeklerin %75 (12/16)'inin berberde sakal traşı yaptırdığı saptandı (p>0.05). HBsAg pozitif olan

kadınların %9.09 (1/11)'unun manikür yaptırdığı ( $p>0.05$ ), %36.36 (4/11)'sının ise kürtaj olduğu saptandı ( $p>0.05$ ). HBsAg pozitif olduğu tespit edilenlerde uyuşturucu kullanımı, diyalize girme ve dövme yaptıрма öyküsü bulunmuyordu.

HBsAg seropozitiflik oranı %4.8 (erkeklerde %7.4, kadınlarda %3.2) olarak tespit edildi ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.02$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** HBsAg pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları	HBsAg Pozitifliği					
	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
9 ve altı	0/5	0.0	0/7	0.0	0/12	0.0
10-19	3/16	18.75	1/19	5.26	4/35	11.42
20-29	5/47	10.63	0/67	0.0	5/114	4.38
30-39	4/58	6.89	4/124	3.22	8/182	4.39
40-49	3/41	7.31	3/52	5.76	6/93	6.45
50-59	0/27	0.0	1/43	2.32	1/70	1.42
60-69	1/17	5.88	1/21	4.76	2/38	5.26
70 ve üstü	0/5	0.0	1/11	3.22	1/16	6.25
<b>Toplam</b>	<b>16/216</b>	<b>7.40</b>	<b>11/344</b>	<b>3.19</b>	<b>27/560</b>	<b>4.82</b>

Anti-HBc pozitifliğinin erkeklerde %27.3 (59/216), kadınlarda %15.4 (53/344) olduğu ve cinsiyetler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Anti-HBc pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları	Anti-HBc Pozitifliği					
	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
9 ve altı	0/5	0.0	0/7	0.0	0/12	0.0
10-19	4/16	25.00	2/19	10.52	6/35	17.14
20-29	8/47	17.02	4/67	5.97	12/114	10.52
30-39	15/58	25.86	21/124	16.93	36/182	19.78
40-49	15/41	36.58	10/52	19.23	25/93	26.88
50-59	7/27	25.92	9/43	20.93	16/70	22.85
60-69	9/17	52.94	3/21	14.28	12/38	31.57
70 ve üstü	1/5	20.00	4/11	36.36	5/16	31.25
<b>Toplam</b>	<b>59/216</b>	<b>27.31</b>	<b>53/344</b>	<b>15.40</b>	<b>112/560</b>	<b>20.00</b>

Anti-HBs pozitifliğinin erkeklerde %29.6 (64/216), kadınlarda %32.2 (111/344) olduğu bulundu ve cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 8). HBsAg ve Anti HBc prevalansı dikkate alındığında HBV ile karşılaşma prevalansının %24.82 olduğu bulundu.

**Tablo 8.** Anti-HBs pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları	Anti-HBs Pozitifliği					
	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
9 ve altı	5/5	100	7/7	100	12/12	100
10-19	5/16	31.25	10/19	52.63	15/35	42.85
20-29	8/47	17.02	18/67	26.86	26/114	22.80
30-39	18/58	31.03	45/124	36.29	63/182	34.61
40-49	14/41	34.14	16/52	30.79	30/93	32.25
50-59	6/27	22.22	8/43	18.60	14/70	20.00
60-69	7/17	41.17	4/21	19.04	11/38	28.94
70 ve üstü	1/5	20.00	3/11	27.27	4/16	25.00
Toplam	64/216	29.62	111/344	32.26	175/560	31.25

Yaş gruplarındaki anti-HBs seropozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0.01$ ) ancak HBsAg seropozitifliğinin anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ). Anti-HBc seropozitifliği yaş grupları arasında karşılaştırıldığında aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.01$ ). Araştırmaya alınan bireylerin yaş gruplarındaki HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs sonuçları Tablo 9'da sunuldu.

**Tablo 9.** Yaş gruplarına göre HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs seroprevalansı

Yaş grupları	HBsAg (+)		Anti-HBc(+)		Anti HBs (+)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
9 ve altı	0	0.0	0	0	12	6.85
10-19	4	14.80	6	5.35	15	8.58
20-29	5	18.60	12	10.70	26	14.86
30-39	8	29.60	36	32.10	63	36.0
40-49	6	22.20	25	22.35	30	17.14
50-59	1	3.70	16	14.32	14	8.0
60-69	2	7.40	12	10.70	11	6.29
70 ve üstü	1	3.70	5	4.48	4	2.28
Toplam	27	100	112	100	175	100

HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim karşılaştırıldığında kırsal kesimde %5.35 (15/280), kentsel alanda ise %4.28 (12/280) olduğu tespit edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs açısından seropozitif olan katılımcıların kırsal alan ve kentsel alan açısından değerlendirilmesi Tablo 10’da verildi.

**Tablo 10.** Seropozitif bireylerin yerleşim yerleri açısından değerlendirilmesi

	Kırsal alan		Kentsel alan		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
HBsAg (+)	15	55.55	12	44.45	27	$p>0.05$
Anti-HBc (+)	60	53.57	52	46.43	112	$p>0.05$
Anti-HBs (+)	91	52.0	84	48.0	175	$p>0.05$

## TARTIŞMA

HBV infeksiyonunun dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (52,53). Ülkemizde HBsAg pozitifliği bölgeden bölgeye değişmek üzere %1-14.3 arasında bulunmuştur ve ortalama değerlere göre ülkemiz orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (54,55).

Parenteral enjeksiyon, kan ve kan ürünleri transfüzyonunun daha sık olduğu batılı toplumlarda HBV seropozitifliği daha düşüktür. Bunun sebebi konuya gereken önemin verilmesi ve alınan tedbirlerin ciddi bir şekilde uygulanmasıdır. Ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde parenteral bulaş yolu çok önemli değildir ve yüksek seropozitiflik oranları dikkat çekicidir (55).

Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (52). Değişik yaş gruplarındaki çalışmaların sonuçları bazı farklılıklar gösterse de HBV ile karşılaşma şansının adolesan çağının başlangıcından itibaren yükselme eğilimine girdiği görülmektedir. Bu durum aşı politikalarının düzenlenmesinde kullanılabilir ve aşısız adolesan çağı kişilerin aşılınması gerektiğini düşündürebilir. Nitekim Sağlık Bakanlığı, aşılama risk gruplarına, okul öncesi ve okul dönemi çocuklara kademeli olarak yaygınlaştırmaya başlamıştır.

Araştırmamızda HBsAg seropozitiflik oranı %4.8 (erkeklerde %7.4, kadınlarda %3.2) olarak tespit edildi ve bu oran Türkiye genelinde tespit edilen %4-10'luk oran ile uyumludur (55-61). Çalışmada kadın katılımcıların fazla olması ve erkeklerde de HBsAg pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek çıkması elde ettiğimiz seropozitiflik sonuçlarını etkilemiş olabilir. Toplumda HBsAg seropozitifliğinin daha yüksek olması mümkündür.

Mıstık ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analizde, Kızılay kan merkezleri tarafından 13 yılda toplanan 5.420.125 ünite kanda HBsAg pozitiflik oranını %5.1

olarak bildirmişlerdir ve seropozitifliğin yıllar içinde anlamlı olarak azaldığını ifade etmişlerdir (55). Denizli ilinde, önceki yıllarda toplum genelinde yapılan bir çalışma olmadığı için verilerimizi karşılaştırma imkânı bulunamamıştır. Turgut ve arkadaşlarının çocukluk yaş grubunda yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliğini %3.4 olarak bildirmişlerdir. Gez ve arkadaşları 1200 sivil kan donöründe HBsAg prevalansını 1.1 bulmuştur. Polat ve arkadaşları ise adölesan grubunda HBsAg pozitifliğini %4.8, anti-HBs ise %9.6 olarak raporlandırmıştır (58,62,63).

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (52,64). Afyon'da yapılan çalışmada genel popülasyonda kronik HBV enfeksiyonu oranı %10.4 olarak tespit edilmiştir. Bu yükseklik bölgedeki sık akraba evliliğine ve kalabalık aile yaşamına bağlanmıştır (65). Yousefi ve arkadaşları ise Ankara'da HBsAg pozitifliğini %1.7 olarak bildirmişlerdir (66).

HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık olduğu ve cinsiyetler arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.02$ ). Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak ulusal literatürde HBV enfeksiyonu seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu ifade edilmektedir ancak cinsiyete göre fark bulmayan çalışma sonuçları da bulunmaktadır (60,61,67-77). HBsAg pozitif olan erkeklerde herhangi bir risk faktörü ile karşılaşma oranı %93.75, kadınlarda ise %81.81 olarak tespit edildi. Risk faktörleri ile daha sık karşılaşılıyor olmaları HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık görülmesinin bir nedeni olabilir.

Yaş gruplarındaki HBsAg seropozitifliği karşılaştırıldığında, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). HBsAg seropozitifliği erkeklerde en sık 0-19 yaş grubunda (%18.75) ve 20-29 yaş grubunda (%10.63), kadınlarda ise 40-49 yaş grubunda (%5.76) ve 10-19 yaş grubunda (%5.26) tespit edildi. Erkeklerde 50 yaş ve üzerinde prevalansın %5.88 olması ve kadınlarda ise bu oranın %10.6 olmasının nedeni, yaş ilerledikçe HBV enfeksiyonu sonrasında gelişen patolojilerle karşılaşılması nedeniyle ileri yaşlara ulaşamamaları olabilir.



HBV infeksiyonu prevalansını saptamak için HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte saptanması gerekmektedir. Kurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3515 sağlıklı insanda HBsAg pozitifliği %5.5, anti-HBs pozitifliği %20.7 ve HBV seroprevalansı %26.1 bulunmuştur (61). Dökmetaş ve arkadaşları, Sivas'ta HBsAg ve anti-HBs pozitifliğini sırasıyla; %5 ve %15.8; Akbulut ve arkadaşları Elazığ bölgesinde 1-68 yaşlarında toplam 715 kişide HBsAg pozitifliğini %11.5; Durmuş ve arkadaşları Trabzon'da kırsal ve kentsel alanda yaşayan 1000 kişide HBsAg pozitifliğini %8, anti-HBs pozitifliğini ise %31.5 olarak bildirmiştir (56,70,78).

Araştırmamızda Anti-HBs pozitifliği %31.25 bulundu. HBsAg ve anti-HBc birlikte değerlendirildiğinde HBV ile karşılaşma oranı %24.82 bulundu. Bu oranlar Türkiye genelinde yapılan çalışmalar ile uyumludur (55,57,60,73,79-81). Erkeklerde ve kadınlarda, 9 yaş ve altında anti-HBs pozitifliğinin %100 görülmesi ulusal aşılama programı ile elde edilen başarıyı göstermekle birlikte hepatit B aşısının tüm yaş gruplarına uygulanması konusunda toplumun bilinçlendirilmesinin önemini de göstermektedir. Yaş gruplarındaki anti-HBs seropozitifliği değerlendirildiğinde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.01$ ).

Araştırmamızda HBsAg pozitifliğinin kırsal alanda daha sık olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Literatürde HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim arasında fark olmadığını belirten yayınlar vardır (82). Buna karşın Mehmet ve arkadaşları kırsal kesimde HBsAg pozitifliğinin kentsel kesime göre anlamlı oranda yüksek olduğunu, yaşla beraber HBV ile karşılaşma oranının arttığını belirtmişlerdir (83).

HBV ile karşılaşma oranı yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, anti-HBc pozitifliğinin 0-9 yaşta %0, 10-19 yaşta 17.14 olması ve 60'lı yaşlarda %31.57'ye yükseldiği gözlenmektedir. Bu sonuçlar, çocuklara yapılan hepatit B aşısının önemini vurgularken, ileri yaşlarda seropozitifliğin artması, hepatit B infeksiyonunun yaşla birlikte artan ilişkisini göstermektedir. Yaş gruplarındaki anti-HBc pozitiflikleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Anti-HBc pozitifliğinin araştırmamızda %20 olduğu ve bu pozitifliğin cinsiyetler arasında anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.01$ ). Yerli literatürde anti-HBc pozitifliğini araştıran çalışmalar fazla değildir. Anti-HBc pozitifliğini araştıran çalışmalar incelendiğinde; Ocak ve arkadaşlarının tüm yaş gruplarını içeren çalışmalarında %31.6, Saltoğlu ve arkadaşlarının 14-18 yaş arasında %9, Oktun ve arkadaşlarının 0-19 yaş arasında %7.54, Sıdal ve arkadaşlarının 6 ay 15 yaş arasında %15.9, Kenar ve arkadaşlarının tüm yaş gruplarını içeren çalışmalarında %33.8, Dikici ve arkadaşlarının ise 7-15 yaş arasında %7.5 oranını tespit ettikleri görülmüştür (72,84-88).

Yapılan literatür taramasında HBsAg seropozitifliğinin kişilerin eğitim düzeyleri ve anne eğitim düzeyleriyle ilişkisini araştıran çalışmalara ulaşılamamıştır. Araştırmamızda HBsAg seropozitifliği her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Araştırmamızda mesleklere göre değerlendirme yapıldığında HBsAg pozitifliği en sık niteliksiz hizmet grubu ve ev hanımlarında (%25.75) tespit edildi.. Mesleklerin HBsAg pozitifliğine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

HBsAg ile ilgili risk faktörleri sorgulandığında katılımcıların %81.48'inde dişe yönelik girişim öyküsü, %44.44'nde hastaneye yatış öyküsü ve yine %44.44'nde cerrahi girişim öyküsü tespit edildi ancak bu risk faktörlerinin HBsAg pozitifliğine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi  $p>0.05$ . Ülkemizde yapılan bir çalışmada hepatit B bulaş yolları arasında ilk üç sırada; cerrahi girişim, eşin hepatit B taşıyıcısı olması ve dişe girişim olarak belirlenmiştir. Malatya'da yapılan çalışmada kulak deldirme ve sünnet bulaş yolu olarak gösterilmiştir (89). Akbulut ve arkadaşları ise HBsAg bulunanların %42.7'sinde diş çekimi öyküsü, %6.1'inde ise cerrahi girişim öyküsü olduğunu ifade etmiştir (59).

Araştırmamızda hepatit B virüsü seroprevalansının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Risk faktörlerinin etkisini belirlemek temel hedef olarak alınmamıştır. Bununla birlikte risk faktörlerinin HBsAg pozitifliğine etkileri incelenmiştir. Diş girişimleri, kan nakli ve cerrahi girişimler gibi risk faktörlerinin HBsAg pozitifliğine

etkisi araştırmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yine tütün işçiliği yapma ve yurt dışı seyahati gibi risk faktörü olabilecek durumların da HBsAg pozitifliğine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Saçar ve arkadaşları çalışmalarında; tütün işçiliğini HBsAg pozitif olan bireylerde anlamlı olarak yüksek bulmuştur ancak tütün işçiliğinin hepatit B virüsü ya da diğer parenteral yolla bulaşan etkenler için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilmesinde, daha geniş çalışma ve kontrol grupları ile risk analizleri ve istatistiksel değerlendirmelerin yapılacağı ileri çalışmalara gerek olduğunu ifade etmişlerdir (90). Araştırmamızda risk faktörlerinin HBsAg pozitifliğine etkilerinin anlamlı bulunmaması; örneklem sayısının az olması ve toplumda risk faktörleri ile karşılaşma oranının yüksek olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Araştırma grubumuzun %92.1'inin en az bir risk faktörü ile karşılaşmış olduğu tespit edilmiştir.

## SONUÇLAR

1. Denizli ilinde HBsAg seroprevalansı %4.82, anti-HBc seroprevalansı %20, anti-HBs seroprevalansı ise %31.25 bulunmuştur.
2. HBsAg seroprevalansı erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulunurken, yaş grupları, meslek ve eğitim düzeylere göre değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
3. Kan nakli, cerrahi girişim, dişe yönelik girişim gibi risk faktörlerinin HBsAg pozitifliğine etkisi anlamlı değildir.
4. 9 yaş ve altında HBsAg pozitifliğine rastlanmazken, bu yaş grubundaki tüm katılımcılarda anti-HBs pozitifliği saptanmıştır.
5. Anti-HBc pozitifliğinin yaşla birlikte yükseldiği ve yaş grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur.
6. Türkiye'deki gerçek prevalansı belirlemek ve ilerideki çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için iyi planlanmış, çok merkezli ve büyük çaplı çalışmalar yapılmalıdır.
7. Ulusal aşılama programı kapsamı dışında kalmış olan adolesanların ve risk gruplarının da aşılması sağlanmalıdır.
8. Hepatitler ve diğer kan yolu ile bulaşan hastalıklar konusunda tüm toplumun bilgi düzeyini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

## ÖZET

### Denizli İlinin Hepatit B Seroprevelansının Değerlendirilmesi

Ali Asan

Hepatit B virüs infeksiyonu insidansı ve yayılım yolları dünya genelinde değişik nüfus altgruplarında büyük farklılık göstermektedir. Türkiye gibi orta endemisite bölgelerinde yer alan ülkelerde, HBsAg pozitifliği %2 ile %7 arasındadır, geçirilmiş infeksiyonun serolojik kanıtları nüfusun %10-60'ında bulunur ve yaşamları boyunca hepatit B virüsü ile enfekte olma ihtimalleri %20-60 civarındadır.

Bu araştırmanın amacı Denizli ilinde hepatit B virüsü prevelansını ortaya çıkarmaktır. Bu amaçla Şubat 2007-Nisan 2007 tarihleri arasında, yaşları 4-80 yaş aralığındaki 344 kadın, 216 erkek toplam 560 kişide hepatit B virüsü göstergeleri araştırıldı. HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs pozitifliği sırasıyla %4.82, %20 ve %31.25 olarak saptanırken HBsAg pozitifliği erkeklerde %7.40, kadınlarda %3.9 olarak bulundu ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı  $p=0.02$ . HBsAg pozitifliği en sık 30-39 yaş grubunda saptandı (%29.62). 9 yaş ve altında HBsAg pozitifliğine rastlanmaması ve bu yaş grubunda anti-HBs pozitifliğinin %100 olması 1998 yılında başlamış olan ulusal aşılama programının başarısından kaynaklanıyor olabilir. HBV seropozitifliği adolesan çağının başlangıcından itibaren yükselme eğilimine girmektedir. Bu durum da aşısız olan adolesanların da aşılama gerektğini göstermektedir.

Sonuç olarak HBsAg pozitifliği ülke ortalamasına uygun bulunmuştur. Denizli ilinde önceki yıllarda toplum genelinde yapılmış olan başka bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır bu da prevalans çalışmalarının önemine işaret etmektedir.

## SUMMARY

### Evaluation of Hepatitis B Seroprevalence of Denizli City

Ali Asan

The incidence of hepatitis B virus infection and patterns of transmission vary greatly throughout the world in different population subgroups. In areas of the world with an intermediate pattern of hepatitis B virus infection (such as our country) the prevalence of HBsAg positivity ranges from 2% to 7%, serological evidence of past infection is found in 10-60% of the population and the life time risk of becoming infected with hepatitis B virus is estimated to be 20-60%.

The aim of this study was to determine the seroprevalance rates of hepatitis B virus in Denizli region. Between January 2007-April 2007, totally 560 person (4-80 years of age, 216 male, 344 female) were analyzed for hepatit B virus serologic parameters. We determined HBsAg, anti-HBc and anti-HBs seropositivity, %4.82, %20 and %31.25 respectively. HBsAg positivity was found 7.4% in man and 3.9% in woman and there was a significant difference between man and woman ( $p=0.02$ ). The highest HBsAg positivity rate was detected in 30-39 years old group. All the children who are under ten tears old were found HBsAg negative and anti-HBs positive, this can indicate the success of national vaccination programme started in 1998. Hepatit B virus seropositivity increases with adolescence period, this indicates that unvaccinated adolescence should be vaccinated too.

As a result HBsAg positivity was found compatible with national rates. There is not community based seroprevalence study in Denizli previously, so we could not compare our study and this points the importance of prevalence studies.

## KAYNAKLAR

1. Zakim D, Boyer TD. Hepatology a textbook of liver disease. In: Nair S, Perillo RP, eds. Hepatitis B and D:Philadelphia: Saunders Company, 2003:959-1016.
2. Kao JH, Chen DS.Global control of hepatitis B virus.Lancet Infect Dis 2002; 395-397.
3. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV.Global epidemiology of hepatitis B virus.J Clin Gastroenterol 2004; 38:158-168.
4. Wands JR.Prevention of hepatoceluler carsinoma.NEJM 2001; 351:1567-1570.
5. Goedert JJ.Preventing infection-associated cancer. From bench to hillside.J Natl Cancer Inst 2005; 97:245-246.
6. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA,Orenstein WA, eds. Vaccines:Philadelphia: Saunders, 2004:299-337.
7. Taşyaran MA. HBV infeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. Viral hepatit 2001.İstanbul: Deniz Ofset, 2001:121-128.
8. Selimoğlu MA.Kronik hepatit B ve C virüs infeksiyonlarında antiviral tedavi.Çocukluk çağı karaciğer hastalıkları.Erzurum : Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000.
9. Güraksın A, Ayyıldız A, Paç A, Babacan M.Erzurum bölgesi ilkokul öğrencilerinde hepatit B prevelansı.İnfeksiyon Dergisi 1992; 6:19-22.
10. Ertekin V, Selimoğlu MA.Hepatit B virüs infeksiyonu epidemiyolojisi.Sendrom Dergisi 2001; 13:105-110.
11. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology.Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:2923-2970.
12. Seeger C, Mason WS.Hepatitis B virus biology.Microbiol Mol Bio Rev 2000; 64:51-68.
13. Cooper A, Paran N, Shaul Y.The earliest steps in hepatitis B virus infection.Biochem Biophy Acta 2003; 1614:89-96.

14. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106:199-209.
15. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol* 1992; 73:3141-3145.
16. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69:2575-2583.
17. Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Courouce AM, Magnius LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73:1201-1208.
18. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23:2409-2423.
19. Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH. Immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987; 28:14-25.
20. Crowther RA, Kiselev NA, Bottcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V et al. Three-dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electro cryomicroscopy. *Cell* 1994; 77:943-950.
21. Chang C, Zhou S, Ganem D, Strick DN. Phenotypic mixing between different hepadnavirus nucleocapsid proteins reveals C protein dimerization to be cis preferential. *J Virol* 1994; 68:5225-5231.
22. Hu J, Toft DO, Seeger C. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 1997; 16:59-68.
23. Paetzl M, Karla A, Strynadka N, Dalbey R. Signal peptidases. *Chem Rev* 2002; 102:4549-4579.
24. Tong S. Mechanism of HBV genome variability and replication of HBV mutants. *J Clin Virol* 2005; 34:134-138.
25. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* 1986; 46:429-436.



26. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001; 75:5343-5351.
27. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997; 71:1310-1316.
28. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24:3-10.
29. Tagawa M, Omata M, Okuda K. Appearance of viral RNA transcripts in the early stage of duck hepatitis B virus infection. *Virology* 1986; 152:477-482.
30. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350:1118-1129.
31. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284:825-829.
32. Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25:1022-1027.
33. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32:1117-1124.
34. Ferrari C, Penna A, Giuberti T, et al. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. *J Immunol* 1987; 139:2050-2058.
35. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993; 168: 1133-1139.
36. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:43-50.
37. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273:221-227.
38. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. USA: Churchill-Livingstone; 1995:1406-1439.

39. Yenen OŞ. Hepatit B. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doganay M eds. İnfeksiyon Hastalıkları.İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:664-691.
40. Balık I. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K ed. Viral Hepatit 94.İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:91-101.
41. Hollinger FB. Hepatitis B virüs. In: Fields BN, Knipe DM eds. Virology.New York: Raven Press, 1990:2171-2238.
42. Lamelin JP, Zaulin F, Trepo C.Lymphotrophism of Hepatitis B and C viruses: An update and a newcomer.Int J Clin Lab Res 1995, 25:1-4.
43. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Menagement.Philadelphia: WB Saunders, 1998:1123-1170.
44. Koff RS. Viral Hepatitis. In: Schiff L and Schiff ER, eds. Diseases of the Liver: Philadelphia, JB Lippincott Company, 1993:492-577.
45. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases.USA: Churchill-Livingstone; 1995:1136-1153.
46. Sherlock S, Dooley J. Virus Hepatitis. In: Diseases of the Liver and Biliary System.London: The Blackwellscience, 1997:265-302.
47. EASL international consensus conference on hepatitis B.J Hepatol 2003; 39:3-25.
48. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers.Virol J 2005;28:82.
49. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiatrik bulgular. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2005.Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76-82.
50. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC.Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. Hepatology 1998; 27:209-12.
51. Boratav K.İstanbul'dan ve Anadolu'dan sınıf profilleri.İstanbul : İmge Yayıncılık, 2002.
52. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In. Tekeli E, Balık İ, eds. Viral Hepatit 2003.Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:121-128.

53. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8:160-165.
54. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virusu. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1350-70.
55. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:10-55.
56. Dökmetaş, Yalçın AN, Bakır M, Poyraz Ö, Elaldı N, Yalman N. Sağlık personeline hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1995; 29:278-283.
57. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara Bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansının yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:88-06.
58. Polat A, Köseli O, Kaptanoğlu B. Sanayide çalışan adolesanlarda viral hepatit A, B ve C seroprevalansı. *İnfeksiyon Derg* 2000;14:331-333.
59. Akbulut HH, Çelik İ, Güngör S, Aydınoglu H, Doğan Y. Elazığ ili 7-14 yaş arası çocuklarda hepatit virusları seropozitiflikleri. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1:266-269.
60. Kaçmaz B. Ankara ilinde hepatit B ve hepatit C infeksiyonu seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 2:97-101.
61. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 2:88-96.
62. Turgut H, Kaleli İ, Yalçın AN, Çetin ÇB, Çelik A, Akşit F. Değişik gruplarda HBsAg olumluluğunun araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1999; 2:115-117.
63. Gez S, Demirel Gez A, Akdağ B. Kan ve aferez donörlerine serolojik bakış. In: VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı. Antalya: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2004:127.
64. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palandüz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003; 12:184-188.

65. Demirtürk N, Demirdal T, Altındış M, Aktepe OC. Yatılı Okullarda Hepatit B ve C Enfeksiyonları: Bir Okul Taramasının Sonuçları. *Klimik Derg* 2004; 17:191-192.
66. Yousefi RA, Bingöl N, Arslantürk A, Demirboğa S. Çeşitli yaş gruplarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1999:187.
67. Dündar C, Hamzaçelebi H, Topbaş M, Gündüz H, Peşken Y. Samsun il merkezinde hepatit B enfeksiyonu seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 6:194-197.
68. Demirci M, Arıdoğan BC, Taşkın P, Arda M. Isparta'da değişik yaş gruplarında hepatit B belirleyicilerin seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 6:198-200.
69. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M ve ark. Erzurum bölgesi çocuklarında parenteral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *KLİMİK Dergisi* 1994; 76-78.
70. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S ve ark. Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1:29-33.
71. Pamukçu M, Mutlu G, Yeğin O. Hastane personelinde hepatit B virüs markerleri prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 1990; 4:149.
72. Ocak S, Kaya H, Çetin M, İnandı T. Antakya'da preoperatif hastalarda hepatit A ve B seropozitifliği, yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2005; 3:169-175.
73. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 3:152-154.
74. Arabacı F, Şahin HA, Şahin İ, Kartal Ş. Kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL seropozitifliği. *Klimik Dergisi* 2003; 1:18-20.
75. Altındış M, Şener M. Huzurevinde kalanlarda ve personelinde hepatit B virüs enfeksiyon taraması. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2:321-323.

76. Özyürek H, Kaya D, Şimşek E, Gözükara A, Koloğlu N, Öksüz Ş, Kocabay K. Düzce ilkokullarında hepatit B prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2:333-334
77. Apan TZ, Yıldırım RC, Yıldız A, Begon B. Kırıkkale ilinde devlet hastanesi ve Kırıkkale üniversitesi tıp fakültesi hastanesi polikliniklerine başvuranlarda hepatit B seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 3:509-513.
78. Durmuş G, Erem C, Sönmez M, Mocan Z, Telatar M, Yanat GC. Trabzon bölgesinde hepatit B virüs enfeksiyonu seroepidemiolojisi. *Yeni Yıp Dergisi* 1996; 13:228-231.
79. Aydın ON, Aydın N, Ünal F. Opere edilecek hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği ve korunma. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29:78-81.
80. Altındış M, Şener M. Huzurevinde kalanlarda ve personelinde HBV enfeksiyonu taraması. *Viral Hepatit Derg* 2001;2:321-323.
81. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkalede yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:160-165.
82. Karabay O, Serin E, Tamer A ve ark. Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Türk J Gastroenterol* 2004;15:11-13.
83. Mehmet D, Melikşah E, Şerif Y, Günay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalance of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *J Infect Dis* 2005; 58:15-19.
84. Saltoğlu N, Mıdıklı D, Dünder İH . Adana'da yatılı bir lisenin öğrencilerinde HBV araştırılması. V. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2000:28.
85. Otkun M, Erdoğan MS, Tatman-Otkun M, Akata F. Edirne'de çocukluk çağında HBV ile karşılaşma yaşı ve etkili faktörler. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15:167-174.
86. Sıdal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in İstanbul, Turkey. *Eur J Epidemiology* 2001; 1:141-144.

87. Kenar S, Altunay H, ahsa A, Çavuşlu Ş. HBV seroprevalansının yaşlara göre dağılımı. In: V. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2000:P36.
88. Dikici B, Gözü A, Fidan M, Boşnak M, Değertekin H. Mardin İl Merkezindeki Çocuklarda HBV Prevalansı. In: 40. Türk Pediatri Kongresi Kongre Kitabı. İstanbul 2004:P58.
89. Mıstık R. Yetişkin akut viral hepatit B’de bulaş yolları. Viral Hepatit Dergisi 1995; 1:20-24.
90. Saçar S, Asan A, Toprak S, Gez AD, Catak B, Turgut H. Tütün işçiliğinin yaygın olduğu Acıpayam ilçesinde HBsAg seropozitifliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2007; 41:163-164.

