

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B TAŞIYICISI ANNELERDEN DOĞAN İMMÜNİZE**  
**ÇOCUKLARDA OCCULT HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONU**  
**PREVALANSI**

**Dr. Yasin Selçuk YARDİBİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK – 2019**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B TAŞIYICISI ANNELERDEN DOĞAN İMMÜNİZE**  
**ÇOCUKLARDA OCCULT HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONU**  
**PREVALANSI**

**Dr. Yasin Selçuk YARDİBİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK – 2019**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Hepatit B Taşıyıcısı Annelerden Doğan İmmünize Çocuklarda Occult Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Prevelansı

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Yasin Selçuk YARDİBİ

Tez Savunma Tarihi : 15/02/2019

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

Prof.Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ  
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Cumhur AYDEMİR  
Jüri Üyesi

Doç.Dr. Nilüfer ELDEŞ  
Jüri Üyesi

UYGUNDUR



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman teorik ve pratik olarak kıymetli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı tez danışmanım değerli hocam Sn. Prof. Dr.Gonca Handan Şahan ÜSTÜNDAĞ'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarım Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR, Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN, Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK, Dr. Öğr. Üyesi Zuhâl ÖRNEK, Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e

Tez çalışmamda sağladığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Tez çalışmam süresince arkadaşlıklarını ve desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince her durumda desteğini esirgemeyen ve bana her zaman güç veren sevgili eşim Dr. Sinem Tuğçe YARDİBİ ve anne karnındaki evladına sonsuz sevgilerimle...

Dr. Yasin Selçuk YARDİBİ

## ÖZET

**Hepatit B Taşıyıcısı Annelerden Doğan İmmünize Çocuklarda Occult Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Prevalansı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2019**

**Giriş ve Amaç:** Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesine ait bir DNA virüsüdür. Hepatit B enfeksiyonu ise dünya genelinde sık rastlanan bir enfeksiyondur. Türkiye’de yapılan prevalans çalışmalarına göre ise Türkiye, bu enfeksiyon sıklığı açısından orta endemik bölge sınıfına girmektedir. Okkült Hepatitis B Virüs enfeksiyonu mevcut serolojik testler ile HBV yüzey antijeni (HBsAg) negatif tespit edilen bireylerin karaciğerinde HBV genomunun persistan varlığı olarak tanımlanır. Bu çalışmada amaç, Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğan, doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immünoglobülini uygulanan hastalarda Okkült Hepatit B Virüs enfeksiyonu sıklığını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 99 hastanın HBV DNA’sı HBV QS-RG Real Time PCR (Qiagen ®) yöntemiyle çalışılmıştır. Ayrıca hastaların HBV’ye yönelik serolojileri ve demografik özellikleri kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 99 HbsAg pozitif olan anne ve çocuğu dahil edildi. Bu çocukların 50’si erkek (%50,5) ve 49’u kız (%49,5) idi. Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş ortalaması 6,4±4,1 yaş olarak saptandı. Sekiz annede (%8,1) gebelik sırasında Hbe Ag pozitif, 11 annede (%11,1) anti Hbe negatif saptandı. On annede (%10,1) gebelik sırasında HBV DNA pozitif idi. Doğumdan sonra tüm bebeklere aşı yapılırken, 90 bebeğe (%90,9) HBV immunglobulin ilk 12 saatte yapılmışken, 9 bebeğe (%9,1) 12-24 saatte HBV immunglobulin yapılmıştı. Tüm çocuklarda Hbs Ag ve HBV DNA negatif iken, aşıya yanıt oranı % 66,7 olarak saptandı. Dört çocukta ise (%4,0) Anti Hbc IgG ve Anti Hb e pozitifliği mevcuttu. Hbe Ag ve anti Hbc IgM pozitifliği saptanan hasta yoktu.

**Tartışma-Sonuç:** Okkült Hepatit B virüs enfeksiyonun gelişiminde konak faktörleri etkilidir. Bu açıdan klinisyenlerin, okkült Hepatit B Virüs enfeksiyonu riski yüksek hasta gruplarında, yüksek duyarlılığa sahip moleküler yöntemler aracılığı ile HBV DNA varlığının taranması önerilir. Okkült Hepatit B virüs enfeksiyonu riski yüksek hasta gruplarında, daha çok sayıda hastanın tarandığı çalışmalar coğrafyamızda, mevcut durumu değerlendirmek ve dünyadaki verilerle karşılaştırmak için yararlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** HBV DNA, Hepatit B virüsü, okkült Hepatit B enfeksiyonu

## ABSTRACT

**The Prevalance Of Occult Hepatitis B Virus Infection In Immunized Children Born To Mothers With Hepatitis B Carriers. Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Child Health and Disease Thesis. Zonguldak, 2019**

**Background and Aim:** Hepatitis B virus is a DNA virus belonging to the family Hepadnaviridae. Hepatitis B infection is a common infection worldwide. According to the prevalence studies in Turkey, Turkey is in the middle class in terms of endemic incidence of these infections. Occult Hepatitis B Virus infection is defined as persistent presence of HBV genome in the liver of individuals with negativity in HBV surface antigen (HBsAg). The aim of this study was to determine the incidence of occult Hepatitis B virus infection in the patients born to mothers with hepatitis B carriers who had Hepatitis B vaccine and Hepatitis B immunoglobulin at birth.

**Materials and Methods:** HBV DNA of 99 patients was studied by HBV QS-RG Real Time PCR (Qiagen ®) method. HBV serology and demographic characteristics of patients were also recorded.

**Results:** A total of 99 HbsAg positive mothers and their children were included in the study. Of these children, 50 were male (50.5%) and 49 were female (49.5%). The mean age of children included in the study was  $6.4 \pm 4.1$  years. Eight mothers (8.1%) had Hbe-Ag positivity and 11 mothers had anti-Hbe negativity during pregnancy. Ten mothers (10.1%) had HBV DNA positive. After delivery, all patients were immunized and 90 infants (90.9%) had HBV immunoglobulin in the first 12 hours and 9 infants (9.1%) had HBV immunoglobulin 12-24 hours. While Hbs Ag and HBV DNA were negative in all children, the response rate to the vaccine was 66.7%. Four children (4.0%) had anti-Hbc IgG and anti-Hb positivity. There were no patients with Hbe Ag and anti Hbc IgM positivity.

**Discussion-Conclusion:** The host factors are effective in the development of occult Hepatitis B virus infection. In this respect, it is suggested to clinicians to perform screening tests for HBV DNA presence in high risk groups with high sensitivity molecular methods. Studies in which higher number of patients are screened in groups with high risk of hepatitis B virus infection will be useful in our geography to evaluate the current situation and compare them with data in the world.

**Key words:** HBV DNA, Hepatitis B virus, occult hepatitis B infection

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Hepatit B Virüsü .....	3
2.3. HBV Yaşam Döngüsü ve Replikasyon .....	5
2.4. Hepatit B Virüs Antijen ve Antikorları .....	6
2.5. Bulaşma Yolları .....	7
2.6. HBV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi .....	9
2.7. HBV Enfeksiyonunda Semptomlar .....	10
2.8. HBV Enfeksiyonunda Patogenez .....	10
2.9. HBV Enfeksiyonunda Tanı .....	11
2.10. HBV Enfeksiyonunda Klinik Dönemler .....	13
2.10.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu .....	13
2.10.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu .....	15
2.10.3. Gizli (okkült) Hepatit B Enfeksiyonu .....	16
2.11. HBV Komplikasyonları .....	17
2.12. HBV’de Tedavi .....	17
2.13. HBV Enfeksiyonunu Önleme ve Korunma .....	19
2.14. HBsAg Pozitif Gebenin İzlemi .....	20
2.15. HBsAg Pozitif Anneden Doğan Bebeğin Korunması .....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem.....	22
3.2. Yöntem.....	22
3.2.1. Mikrobiyolojik yöntem.....	22
3.3. Etik Kurul Onayı.....	22
3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	23
3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	23
3.6. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi .....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR .....	37
8. EKLER.....	45
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	45



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>cccDNA</b>	: ‘covalently closed circular DNA= cccDNA’
<b>CDC</b>	: ‘Centers for Disease Control and Prevention’
<b>DNA</b>	: Deoksi ribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: ‘Enzyme-linked immunosorbent assay’
<b>HBcAg</b>	: Hepatit B çekirdek=core antijeni
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B zarf=envelope antijeni
<b>HBIG</b>	: Hepatit B immünglobülini
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü ()
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>NTCP</b>	: Sodyum taurokolat cotransporting polipeptid
<b>OHBVE</b>	: Okkült Hepatit B virüsü enfeksiyonu
<b>TKAD</b>	: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1. HBV'ne ait antijenler ve buna karşı hostta ortaya çıkan antikorlar .....	6
Tablo 2. Dünyada hepatit B enfeksiyonunun prevalansı .....	9
Tablo 3. HBV'de serolojik testlerin yorumlanması.....	13
Tablo 4. Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu riski yüksek hasta grupları.....	17
Tablo 5. Yaşa göre HBV enfeksiyonunda kronikleşme riski .....	18
Tablo 6. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi .....	19
Tablo 7. HBV'den korunmada dikkat edilmesi gereken davranış değişiklikleri.....	20
Tablo 8. Annelerde gebelik sırasında HBV belirteçlerinin durumu .....	27
Tablo 9. Çocukların HBV belirteçlerinin durumu .....	28
Tablo 10. Cinsiyete göre anti Hbs pozitiflikleri .....	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 1. HBV virion ve genomik yapısal özellikleri.....	5
Şekil 2. HBV'nin yaşam döngüsü.....	6
Şekil 3. Hepatit B virüs infeksiyonunun doğal seyri .....	14
Şekil 4. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun doğal seyri.....	15
Şekil 5. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımları.....	24
Şekil 6. Cinsiyete göre yaş dağılımları .....	25
Şekil 7. Annelerin doğumda yaş dağılımları .....	25
Şekil 8. Doğum şekli.....	26
Şekil 9. Doğum ağırlıkları .....	26
Şekil 10. Annelerin gebelik döneminde HBV DNA değerleri .....	27
Şekil 11. Bebeklere doğumdan sonra HBV immunglobulin yapılma zamanı .....	27
Şekil 12. Çocuklarda HBV DNA.....	28
Şekil 13. Çocuklarda anti Hbs yanıtı .....	29

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait yaklaşık 3200 nükleotidli kısmen çift iplikli bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir. Oluşturmuş olduğu HBV enfeksiyonu ise dünya genelinde sık rastlanan bir enfeksiyondur. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmalarına göre ise Türkiye, bu enfeksiyon sıklığı açısından orta endemik bölge sınıfına girmektedir (1,2).

Ülkemizde nispeten sık görülen bu enfeksiyon, beraberinde bulaş sornularını da getirmektedir. Sıklık açısından endemik olmayan bölgelerde bulaş şekli daha çok, kan yolu veya cinsel temas ile olurken, enfeksiyonun daha sık olduğu bölgelerde bulaş şekillerinde horizontal yol ve perinatal yol önem kazanmaktadır.

Anne veya bebekte HBV, vajinal salgılarda, amniyon sıvısında, anne sütünde, kordon kanında ve bebeğin mide içeriğinde de bulunmaktadır. Perinatal yol ile bulaşta ise taşıyıcı anneden bebeğe HBV geçişi intrauterin dönem, doğum sırası veya doğumdan sonraki dönemde olabilmektedir (3). Hepatit taşıyıcı annelerde doğan bebeklere müdahale edilmemesi durumunda bu bebeklerde enfeksiyonun gelişme sıklığı %40-90 arasında değişmektedir (y4). Bunun önlenmesi için, çeşitli uygulamalar zaman içinde standart hale gelmiş ve bu şekilde bulaşların çoğu önlenmiştir. Bu uygulamalar Hepatit B İmmün globulini ve Hepatit B aşısıdır. Pozitif Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) olan annelerin bebeklerinde Hepatit B İmmün globulini ve Hepatit B aşısının eşzamanlı kullanımı HBV'nin çocuğa bulaşmasını büyük ölçüde azaltmıştır (4).

Okkült Hepatit B virüsü (OHBV) enfeksiyonu, HBV DNA'sının karaciğerde ve/veya serumda saptanabilir olduğu halde, HbsAg'inin olmaması ile karakterize bir tablodur (y4). Hepatit taşıyıcı annelerde doğan ve Hepatit B İmmün globulini ve Hepatit B aşısı rutin olarak uygulanmış bebeklerde bile OHBV enfeksiyonun sık görülebildiği çalışmalarda tanımlanmıştır (5,6).

Ancak bu enfeksiyonun tanımlanması duyarlı bir HBV DNA BCR testi gerektirir. Çünkü bu enfeksiyonlarda, HBV DNA serum düzeyi genellikle <104 kopya/ml'dır (7). Okkült HBV enfeksiyonunun tanınması ise HBV belirtileri olmaksızın bireylerde enfeksiyonun olmasını ve HBV ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasını sağlayabileceğinden önemlidir. Aynı zamanlarda bu bireylerde çevresi için HBV'nin horizontal yolla geçişi için de bir risk vardır.

Tüm bunlardan hareketle, bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde, Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğan, doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immünoglobülini uygulanıp, 0.1 ve 6. aylarda Hepatit B aşısı Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun şekilde uygulanana hastalarda OHBV enfeksiyonu sıklığını belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Yunanca ‘ hepa’ (karaciğer) ve ‘itis’ (inflamasyon) sözcüğünden türemiş olan hepatit hastalığı ilk olarak M.Ö. 375- 460 yılları arasında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir (8) Mac Callum ve Bauer 1947 yılında, enfeksiyöz hepatit için ‘Hepatit A’, serum hepatiti için de ‘Hepatit B’ deyimlerini kullanmışlardır. İlk defa 1963 yılında Nobel Ödüllü de alan Baruch S. Blumberg Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini bildirmiş ve bundan birkaç yıl sonra AuAg, viral hepatitin ilk belirteci olan HBV yüzey antijeni (HBsAg) olarak kabul edilmiştir (9).

1970 yılında HBV'nin elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partikül görülmüştür. Bunlardan enfektif özelliğe sahip ve 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, Deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır.

Magnius ve Espmark 1972’de virüsün “e antijeni”ni tanımlanmışlardır. 1973 yılında Hepatit A ve Hepatit B terimi farklı iki enfeksiyon ajanı olarak DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından benimsenmiştir. HBV DNA ise, 1979’da klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (10).

### 2.2. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait bir DNA virüsüdür (şekil 2.1). HBV, bu ailenin üyesi olan Orthohepadnavirüs cinsindedir. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV’dir. Zarflı ve küçük bir DNA (deoksi ribonükleik asit) virüsüdür. Tropizmi nedeniyle klinik olarak hepatit oluşturmaktadır HBV’nin viral genomu 3200 nükleotitten oluşmakta ve kısmen çift zincirli DNA olarak adlandırılmaktadır.

Dane partikülleri olarak da adlandırılan HBV virionları 42 nm'lik bir çapa sahip olup bir glikolipid zarfın içine yerleştirilmiş nükleokapsid çekirdekten oluşmaktadırlar. Lipid yapıdaki zarfta viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır. Nükleokapsitte ise virüs DNA'sı, virüs DNA'sının sirküler yapısının oluşmasını sağlayan bir enzim olan

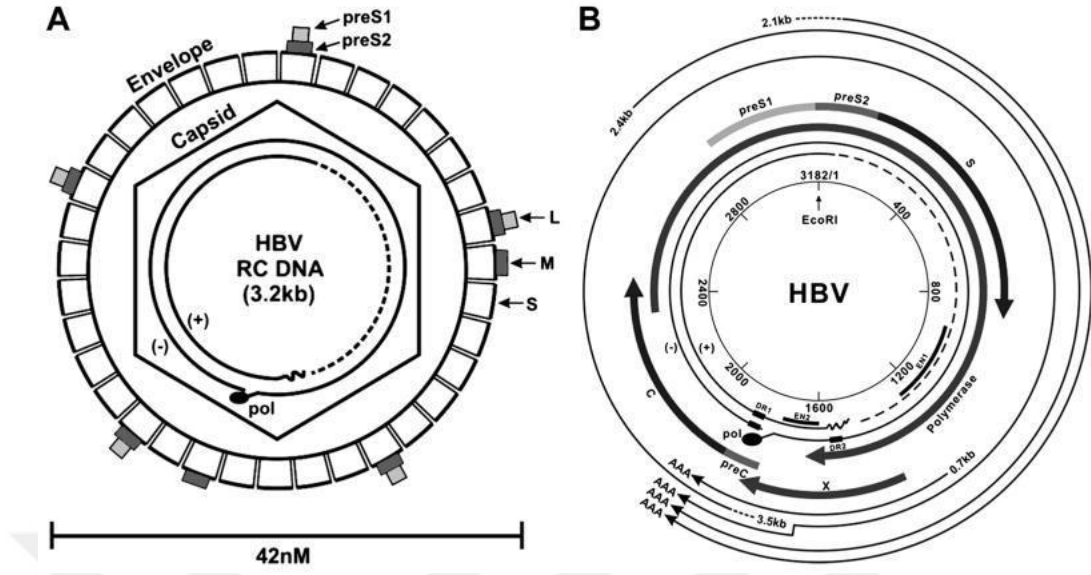
DNA polimeraz, HBcAg ve HBeAg bulunmaktadır (11). Genom dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir. Bunlar, yüzey proteinlerini (üç HBsAg formu, küçük, orta ve büyük) kodlayan PreS1/PreS2/S; HBeAg ve HBcAg'yi kodlayan precore/core; DNA polimerazı kodlayan P geni; X proteinini kodlayan X genidir.

HBV, DNA virüsü olmasına karşı revers transkriptaz enzimi kodlar (12). HBV viral kopyalanma sırasında RNA kopyaları için bir şablon olarak işlev gören cccDNA (covalently closed circular DNA= cccDNA) oluşturma yeteneğine sahiptir. Oluşan bu cccDNA önemlidir, çünkü HBV'nin hepatosit içinde kalmasını sağlayan budur. 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.

HBV üç viral antijen sentezlemektedir Bunlar HBsAg, HBeAg (envelope=zarf antijeni) ve HBcAg (çekirdek=core antijeni) dir. HBsAg, HBeAg kanda serbest formda bulunurken, HBcAg yalnızca hepatosit çekirdeğinde bulunur. Konakçı ise, bu üç antijenin her birine karşı sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikörlerini üretebilmektedir (13). HBeAg aktif virüs çoğalmasını gösterir.

Birçok retrovirüs gibi HBV de onkogenik potansiyele sahiptir. Bu virüsler, kronik enfeksiyonların yanısıra, siroz ve kanser gelişimi de dahil olmak üzere ciddi karaciğer hastalıklarının nedeni olabilmektedir (14). HBV hepatoselüler karsinom için önemli bir risk faktörüdür.

Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH,ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun yayılımını kolaylaştırır.



Şekil 1. HBV virion ve genomik yapısal özellikleri (15 nolu kaynaktan alınmıştır)

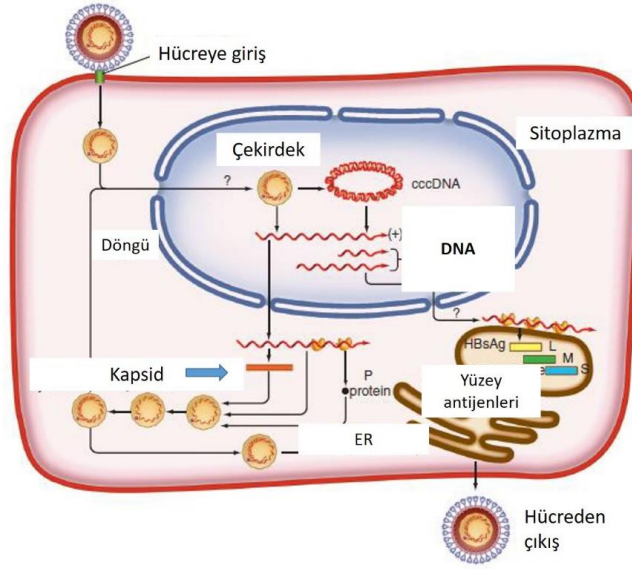
### 2.3. HBV Yaşam Döngüsü ve Replikasyon

HBV, bir DNA virüsü olmasına karşın “revers transkriptaz” enzimi kodlayarak RNA aracısı üzerinden replike olmaktadır.

Hepatit B enfeksiyonu oluşması için ilk adım Hepatit B virüsünün hepatositlerde bulunan ‘sodyum taurokolat cotransporting polipeptid’ (NTCP) reseptörüne bağlanması ile başlar. Sonra, viral zarf plazma membranına füzyon olur ve HBV hepatosit sitoplazmasına girer. Viral nükleokapsidin sitoplazmaya salınımının hemen ardından kısmen çift iplikçikli sirküler rcDNA ve kovalent olarak bu moleküle bağlı olan polimeraz, kovalent bağlı, kapalı, sirküler DNA’yı (covalently closed circular-cccDNA) oluşturmak üzere hücre çekirdeğine gider

Enfeksiyonun sürdürülebilir olması için gerekli olan viral yaşam döngüsünün sağlanması için cccDNA’nın oluşması gerekmektedir. Virüs ile enfekte olduktan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA varlığı gösterilebilir (16,17). cccDNA, çekirdekte, protein sentezi ve viral replikasyon için gerekli olan viral RNA’ların üretimini gerçekleştirir. İçinde DNA sentezi sürmekte olan viral kapsid ya endoplazmik retikuluma gitmekte ya da hücre çekirdeğine dönerek cccDNA molekülü havuzunun artmasını sağlar. Endoplazmik retikuluma giden viral kapsid, burada yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır, golgi aygıtına taşınır ve olgun virionlar olarak hücre yüzeyine taşınarak yeni hepatositleri enfekte etmek üzere hücreden salınır (18-20) (şekil 2.2).





Şekil 2. HBV'nin yaşam döngüsü (20 nolu kaynaktan modifiye edilerek)

#### 2.4. Hepatit B Virüs Antijen ve Antikorları

HBV'ne ait antijenler ve buna karşı hostta ortaya çıkan antikorlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. HBV'ne ait antijenler ve buna karşı hostta ortaya çıkan antikorlar

Antijen ve antikorlar	Açıklama
<b>HBs Ag</b>	Hepatit B yüzey antijeni İlk saptanan viral göstergedir. Temastan 1-2 hafta sonra kanda saptanabilir. HBsAg pozitifleştikten yaklaşık olarak dört hafta (1-7 hafta) sonra hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Tablo gerilese ve bağışıklık sağlansa bile 1-6 hafta kanda pozitif kalır.
<b>Hbc Ag</b>	Dolaşımında saptanamaz ancak enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir.
<b>HBeAg</b>	Enfektiviteyi gösterir. Pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonu gösterir.
<b>AntiHBs</b>	HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu özellik gösterirler. Yıllarca pozitiflik devam eder. HBsAg'nin kaybolmasından sonra antiHBs kanda saptanır. Bu süre pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde antiHbc IgM bakılmazsa tanı atlanabilir.
<b>Anti Hbc Ab</b>	HbcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'den 1-2 hafta sonra pozitifleşir. Hastalığın akut evresinde tüm hastalarda saptanır. AntiHbc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre, hatta ömür boyu pozitif kalabilir.
<b>AntiHBe</b>	HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. AntiHBe antikorlarının oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir.

## 2.5. Bulaşma Yolları

HBV'nin inkübasyon süresi 45-160 gündür. HBV'nin bulaşma yolları farklı şekillerde olabilir. Her bulaşma yolunun sık görüldüğü bazı durumlar bulunmaktadır. Bu bulaş yolları, perkütan, horizontal, perinatal, cinsel ve nazokomiyal yolla olarak sayılabilir. Bu yolların aksine HBV'de bulaş su ve gıdalarla olmaz (21).

HBV çevresel yüzeylerde en az yedi gün boyunca stabil ve enfeksiyöz olarak kalabilir. Ailede bulaş kontamine yüzey ve objelerle indirek de olabilmektedir (21). Yüksek HBV seviyesi ve HBeAg pozitifliği ise bulaşma riskini artırır. Bu da HBV'yi diğer olası ajanlara göre daha kolay bulaşır özelliğe taşımıştır.

HBV'nün yayılmasında önemli olan 4 ana bulaşma paterni mevcuttur (22). Bu bulaş yolları;

- 1- Cinsel temas
- 2- Enfekte kişilerle yakın temas (horizontal)
- 3- Enfekte kan, kan ürünleri nakli, kontamine iğne ve şiringalar ile parenteral temas (perkütan)
- 4- Taşıyıcı anneden yeni doğan bebeğe bulaşma (perinatal-vertikal)

**Cinsel yol ile bulaş:** Genital sekresyonlarda kandan daha az miktarda HBV bulunmasına rağmen mukozal girişin kolay olması nedeni ile cinsel temasla HBV bulaşı olabilir (23) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre en yüksek risk faktörünün damar içi madde bağımlılığından sonra cinsel temas olduğuna işaret etmektedir (24).

**Horizontal yol ile bulaş:** Diğer adıyla enfekte kişilerle yakın temas sonucu bulaş olarak adlandırılabilir. Kronik Hepatit B hastalarının aile bireylerinde olan, başka bir bulaşma yolunun saptanamadığı olgularda, ortak ev veya yaşam koşulunun bulaşmaya neden olduğu ve enfekte kişilerden ortama yayılan HBV'nin sağlıklı kişilerin mukoza ve açık lezyonuna teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise HBV'nin dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesi ve eşyalar üzerinde uzun süre dayanıklı olabilmesidir (25). Kötü hijyen koşulları ve sosyoekonomik düzeyin düşük olması aile içinde yakın temasla HBV'nin bulaşma riskini artırmaktadır. Ülkemizde horizontal bulaşmanın önemli bir bulaş yolu olduğu bildirilmektedir.

Horizontal bulaşın en önemli nedeni aile içinde, berber ve kuaför gibi yerlerde havlu, jilet, makas, diş fırçası, manikür-pedikür aletleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden ortak kullanılmasıdır. Bu bulaşma şekli özellikle 7-14 yaş grubunda seroprevalans artışından sorumlu tutulmaktadır (12,26).

**Perkütan ve nazokomiyal yol ile bulaş:** HBV enfeksiyonunun en önemli bulaş yollarından biri perkütan yolla bulaşmadır. Ortak enjektör kullanımı, hastane personeline vücuda batan iğne gibi malzemeler, dövme ve akupunktur, manikür, pedikür işlemleri, kan bulaşmış malzemeler perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır (27). İntra venöz ilaç bağımlılığı HBV bulaşmasındaki en önemli yollardan biridir.

**Perinatal yol ile bulaş:** Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde perinatal bulaş yaygın bir bulaşma şeklidir. HBV, vajinal salgılarda, amniyon sıvısında, anne sütünde, kordon kanında ve bebeğin mide içeriğinde de bulunmaktadır. Taşıyıcı anneden bebeğe HBV geçişi üç ayrı dönemde olabilir. Bunlar, intrauterin dönem, doğum sırası veya doğumdan sonraki dönemdir (3). Hepatit B prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaygın bulaşmada perinatal yol önemlidir.

İntrauterin dönemde HBV'nin bulaşma riski doğum sırası ve sonrasına göre düşüktür. Çünkü plasenta bariyer görevi görmektedir. İntrauterin dönemde olan bulaşma aşısı ve immünglobulin ile engellenememektedir. Anneden bebeğe HBV geçişi en çok doğum sırasında olmaktadır. Özellikle erken membran rüptürü, prematüre doğum riski, plasentanın erken ayrılması, annenin vaginal sekresyonu ile temas bulaş riskini artırmaktadır. Doğum sonrası bulaşta en çok tartışılan konu emzirmedir. Bu dönemde bulaşma meme başı çatlağı yoluyla veya bebek ile yakın temas sonucu horizontal geçişle olabilmektedir.

Maternal serum HBV DNA düzeyi ve HBeAg pozitifliği anneden çocuğa geçiş için en güçlü bağımsız risk faktörü ve en önemli göstergedir. Doğum öncesinde maternal HBV DNA düzeyi  $<5.5 \log_{10}$  kopya/ml ise doğum sonrasında bebeklere uygulanan aktif ve pasif immünprofilaksi etkinliği hızının %100'e yakın olduğu bildirilmiştir. Yüksek viremi (HBV DNA  $>8 \log$  kopya/ml) annelerde doğum sonrası bağışıklamaya rağmen %9-39 oranında bebeğe geçiş riski görülebilmektedir (28).

Doğumda bebeğe Hepatit B aşısı ve Hepatit B immünglobülini yapılmadığı takdirde HBeAg pozitif anneden geçiş oranı %90 iken, HBeAg(-) anneden geçiş oranı

%10-20'dir. Kronikleşme oranı ise infantlarda %90 iken, genç çocukluk döneminde %30 civarındadır (29).

Postpartum dönemde ise, anne sütünde HBsAg gösterilmiş olup, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz Amerikan Pediatri Akademisi hepatit B enfeksiyonu olan annelerin emzirmelerinin desteklenmesini önermektedir (30).

## 2.6. HBV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonu sık rastlanan bir enfeksiyondur. Aynı zamanda öldürücü olma özelliği göstermektedir. Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte kişilerin yaklaşık olarak 240 milyonu ise kronik HBV taşıyıcısıdır. Ayrıca her yıl 700 bin hastanın HBV'ye bağlı siroz ve kanser gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (31,32).

Dünyada bu enfeksiyonun sıklığı da bölgesel farklılıklar göstermektedir. Örneğin Kuzey Amerika ve Avrupa'da sıklığı daha azken, Afrika ve Güneydoğu Asya'da sıklığı daha yüksektir.

Dünyada HBV enfeksiyonunun görülme sıklığına göre ülkeler ve bölgeler ayrı ayrı gruplandırılabilir. Bu ayrım şu şekildedir: Düşük endemik (<%2) , orta endemik (%2-7) ve yüksek endemik (>%7). Dünyada hepatit B enfeksiyonunun prevalansı tablo 2'de gösterilmiştir (32).

**Tablo 2.** Dünyada hepatit B enfeksiyonunun prevalansı (32)

Özellik	Yüksek endemik bölge	Orta endemik bölge	Düşük endemik bölge
HBsAg pozitiflik oranı (nüfusa göre)	>%7	% 2-7	< %2
Kronik enfeksiyon sıklığı	% 5-20	% 2-5	% 0.1-2
Bölgeler /ülkeler	Güney Doğu Asya Çin Sahraaltı Afrika	Akdeniz havzası Doğu Avrupa Japonya, Güney Amerika Ortadoğu	ABD Kanada Batı Avrupa Avustralya Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı dönem	Perinatal ve erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin dönem
En sık geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Cinsel yolla, perkütan

Türkiye bu tanımlamalara göre orta endemik bölge sınıfına girmektedir. Bununla ilgili yapılmış ik prevalans çalışması da benzer sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalardan birine göre Türkiye’de HBV ile enfekte olma oranı %3-5 civarında, Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında Türkiye genelinde, yapılan çalışmada ise %4 olduğu tespit edilmiştir (1,2). Ayrıca TKAD çalışmasında doğu illerinde oranın batı illerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

## **2.7. HBV Enfeksiyonunda Semptomlar**

Hepatit B enfeksiyonunun kliniğe yansıyan yakınmaları değişkendir. Bulgular akut bir tablo gibi ortaya çıkabilirken, fulminan hepatit, siroza ve hepatosellüler karsinomaya sebep olan daha ağır tablolara da ilerleyebilir. Ayrıca, hepatit B enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinin ve histolojisinin normal olduğu ‘inaktif taşıyıcılık’ olarak adlandırılan bir tabloya da yo açabilir (33,34).

Çoğu hastada akut enfeksiyon evresinde herhangi bir belirti bulunmaz. Bununla birlikte, bazı hastalarda ciltte ve gözlerde sarılık, koyu renkli idrar, yorgunluk, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomlar görülür ve bu semptomlar birkaç hafta süreyle devam edebilir. Akut hepatit hastalarının küçük bir kısmında ise akut karaciğer yetmezliği gelişir. Bu hastalarda mortalite yüksektir.

## **2.8. HBV Enfeksiyonunda Patogenezi**

Hepatit B’nin karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rol oynar. Kronik enfeksiyon riski yaş ile ters orantılıdır. İmmün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda ise kendini sınırlayan bir tablo oluşturmaktadır. HBV’nin eliminasyonunda hem hücresel hem de hümorale immün yanıtın önemli olduğu bilinmektedir (35,36). Akut HBV enfeksiyonunda etkin bir immün yanıtın başlaması için tip 1 interferon (IFN- $\alpha/\beta$ ) salınımı gereklidir. HBV’ye verilecek yanıtın özellikle konak savunmasında bulunan virüs spesifik T hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Akut enfeksiyonda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda ise bu yanıt belirgin olarak azalmıştır (37).

HBV virüsünün direk sitopatik etkisi yoktur. Bunun göstergesi ise yüksek düzeyde replikasyon göstermekte olan, ancak karaciğer enzim düzeyleri ve histopatolojisi normal olan kronik HBV taşıyıcılarının var olmasıdır (37).

Klinik seyir sırasında enfekte hepatositlerin CD8+ sitotoksik T lenfositler tarafından temizlenmesi ile ALT yüksekliği görülür ve sonrasında antikor yanıtı gelişir. Bellek hücrelerinin oluşması ile de reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Ancak akut yanıtta yetersizlik olursa kronikleşme gerçekleşir ve enfalmatuar yanıtın zayıf olması nedeniyle hepatik fibrozis başlar. Akut enfeksiyon kendini sınırladıysa ALT yüksekliğini izleyen dönemde HBcAg, HBeAg ve HBsAg'ye karşı güçlü CD4+ T hücre yanıtları gelişir. HBcAg'ye karşı MHC-II sınırlı CD4+ T hücre yanıtları vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Kronik HBV enfeksiyonunda CTL yanıtları periferde zayıf olmasına rağmen karaciğerde devam etmektedir. Portal aralıklarda ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T hücrelerin çoğunlukla olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile hepatosit nekrozu görülür. Bu yanıt karaciğer hasarına neden olur.

## **2.9. HBV Enfeksiyonunda Tanı**

Klinik olarak Hepatit B'yi diğer viral hepatit ajanlardan ayırmak mümkün değildir. Bu sebeple laboratuvar tetkikleri tanıda çok önemlidir. Tüm bu laboratuvar tetkikleriyle, hepatit B virüsüyle karşılaşılıp karşılaşılmadığının saptanması, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi, hepatit B'ye karşı bağışıklığın oluşup oluşmadığının belirlenmesi, aşıya bağlı bağışıklığın saptanması ve akut enfeksiyonun erken tanısı saptanabilmektedir. Bu testler, HBV viral yükünün, HBV antijen ve antikorlarının saptanmasını sağlayarak, antiviral tedaviye karar vermede, tedavinin izlenmesinde ve etkinliğinin değerlendirilmesinde standart olarak kullanılmaktadır.

Vücutta HBV enfeksiyonu meydana geldiğinde virüse ait çeşitli antijenlere karşı antikorlar meydana gelmektedir. Tanı koymak amacıyla hastada bu antijenlerin ve antikorların varlığına bakılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde ELISA yöntemi (enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılmaktadır (35).

Hepatit B enfeksiyonunun laboratuvar tan Hepatit B yüzey antijeni olup inkübasyon döneminde oluşmaktadır. HBsAg akut enfeksiyon sırasında kanda ilk ortaya çıkan belirteçtir. Virüsle enfekte olmuş karaciğer hücrelerinde, HBsAg aşırı miktarda

üretilmekte ve kana salınmaktadır. Virüs vücuda girdikten sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda Hbs Ag saptanabilmektedir (35).

Hastada HbsAg'nin pozitif saptanması, HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte; ancak bu enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Akut hepatit geçiren bir hastada ise beklenen iyileşme süresi altı aydır. Bu sürenin sonunda HBsAg pozitifliği devam ederse enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Sonuç olarak, HBsAg pozitif ise hastanın ya hastalığın akut dönemde olduğu ya da hastalığın geçirilmiş olmasına rağmen bağışıklık oluşmadığı düşünülmelidir (35).

Hbs Ag'ine karşı oluşan antikor (anti Hbs) diğer bir belirteç olup, Anti-HBs pozitifliği doğal yoldan virüsü almanın dışında; hepatit B aşılması sonrasında, HBIG verilmesi durumunda ve kan transfüzyonu veya anneden bebeğe pasif transfer sonucunda da görülebilmektedir. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir. Serumda HBeAg'nin pozitif olması virüsün aktif olarak çoğaldığını (aktif viral replikasyon) ve yüksek derecede bulaşı ve enfektiviteyi yansıtmaktadır. HbeAg akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kalmaktadır ve bu süreçten sonra kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürür. Buna karşı oluşan antikor olan anti Hbe ise enfektivitenin gerilediğini ve virüsün çoğalmasının durduğunu düşündürür. Anti-HBc antikor ise, hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilmektedir. HbcAg antijenine karşı oluşan antikorun iki tipi bulunmaktadır. Akut dönemde oluşmuş ise Anti-HBc-IgM, akut dönemi geçtikten sonra ortaya çıkmış ise Anti-HBc-IgG olarak adlandırılır. Anti-HBc-IgM antikor serumda HbsAg'nin görülmesinden kısa süre sonra ve Anti-HBs ortaya çıkmadan önce saptanmakta ve akut enfeksiyonu göstermektedir. Anti-HBc-IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir belirteçidir. Anti-HBc-IgM akut enfeksiyondan sonra 4-8 ay içinde serumdaki kaybolur. Yerine artık bu dönemde anti-HBc-IgG geçer. Anti-HBc-IgG pozitifliği ise kişinin HBV ile temas ettiğini göstermektedir ancak akut veya kronik olduğunu ayırt ettirmemektedir. Anti-HBc- IgG HBV'ye olan teması göstermede en etkili tarama testidir. Virüs kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi Anti-HBc-IgG hayat boyu pozitif olarak kalır. Eğer testler sonucunda anti-HBc-IgG negatif olarak bulunursa kişinin virüsle hiç karşılaşmadığını düşündürür. HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ve anti-HBc-IgG negatif olarak saptandıysa kişinin aşılandığı düşünülür (35).

Bu belirteçlerin dışında viral replikasyonun en iyi ve en güvenilir belirteci ise HBV DNA'dır. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile kalitatif (var-yok şeklinde), hibridizasyon yöntemi ile kantitatif (pg/ml) olarak saptanabilmektedir. HBV-DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik göstermekte ve kronik HBV tanısını, tedavi kararını, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı ve tedaviye direnci belirlemek için kullanılır (Tablo 3).

**Tablo 3.** HBV'de serolojik testlerin yorumlanması (35).

	Hbs Ag	Hbe Ag	Anti Hb e	Anti Hbc Ig M	Anti Hbc Ig G	Anti Hb s	HBV DNA
Erken enfeksiyon dönemi	+	-	-	-	-	-	+
Akut enfeksiyon	+	+	-	+	+/-	-	+
Pencere dönemi	-	-	-	+	+/-	-	-
Akut hastalığın iyileşme dönemi	-	-	+	+	+	-	-
Geçirilmiş enfeksiyon	-	-	+/-	-	+	+	-
Kronik enf. (enfektivitesi yüksek)	+	+	-	-	+	-	+
Kronik enfeksiyon	+	-	+	-	+	-	+/-
Kronik enfeksiyon	-	-	+	-	+	-	+/-
Salt Anti-HBc pozitifliği (düşük düzey enfeksiyon)	-	-	-	-	+	-	+
Salt Anti-HBc pozitifliği (eskiden geçirilmiş enf?, yalancı test pozitifliği?)	-	-	-	-	+	-	-
Aşılamaya ile kazanılmış bağışıklık	-	-	-	-	-	+	-

## 2.10. HBV Enfeksiyonunda Klinik Dönemler

### 2.10.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

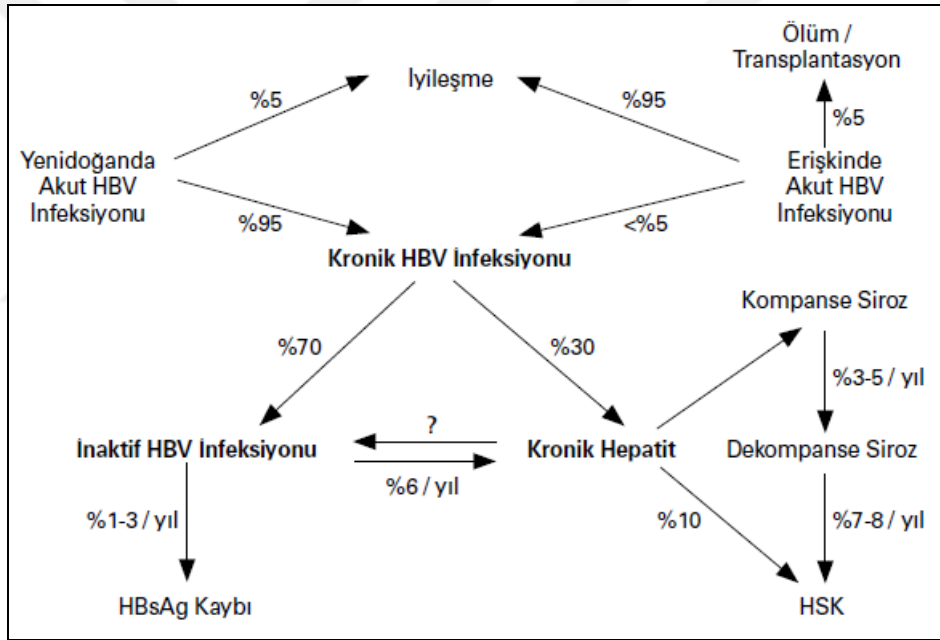
HBsAg, virüsün alınmasından ortalama 6 hafta sonra serumda saptanmaktadır. Akut Hepatit B'nin klinik seyri inkübasyon dönemi ile başlar. Bu dönem 45-120gün arasında değişmektedir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar değişen farklı klinik seyirler gösterir. Eş zamanlı olarak biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler de ortaya çıkmaktadır (38).

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Virüs ile enfekte olan erişkinlerin %25'inde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler; halsizlik, yorgunluk gibi tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma şeklindedir. İkterik dönemde ise sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Nadiren hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, kanama diyatezi ve fulminant hepatit gelişir.

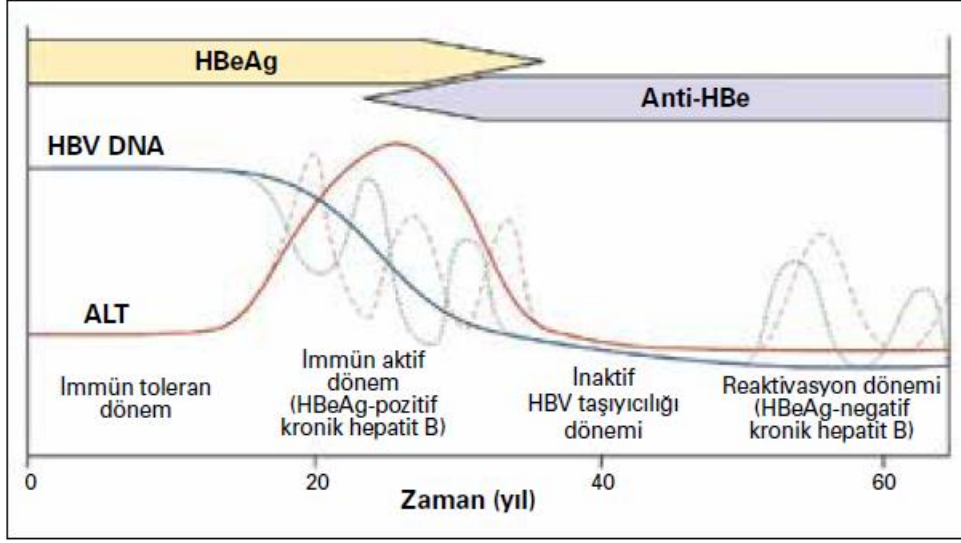


Sitotoksik T lenfositü yanıtı HBV enfeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisidir. Bu nedenle akut enfeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir. Vücudun verdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülmektedir. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (38).

İnaktif taşıyıcılık, ağır tablo ve akut ve iyileşen tablo farkını oluşturan enfeksiyonun kendisi olduğu kadar konağın immün yanıtıdır. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu 2014 Uzlaş Raporu'nda Hepatit B enfeksiyonunun yönetimi şekil 3'te ve şekil 4'te özetlenmiştir (39,40).



Şekil 3. Hepatit B virüs enfeksiyonunun doğal seyri (39 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)



Şekil 4. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun doğal seyri (40 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

### 2.10.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon sonrasında HBV'nin karaciğerden temizlenemediği olgularda, HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması durumuna kronik hepatit B enfeksiyonundan bahsedilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri beş evreye ayrılmaktadır (41):

- 1- HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu,
- 2- HBeAg pozitif kronik hepatit B,
- 3- HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu,
- 4- HBeAg negatif kronik hepatit B,
- 5- HBsAg negatif faz

İnaktif Taşıyıcılık HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif, HBV DNA 2000 IU/ml'nin altında ya da negatif olduğu dönem olarak tarif edilir. Hastaların çoğu uzun yıllar bu dönemde kalırlar. Karaciğerde minimal fibroz ve hafif şiddette bir hepatit tablosu olmakla birlikte, bu dönemde karaciğer histolojisi genellikle iyidir (38,42).

### 2.10.3. Gizli (okkült) Hepatit B Enfeksiyonu

Yakın geçmişte daha duyarlı HBV DNA tanı yöntemlerinin uygulanmaya başlaması ile HBsAg negatif HBV enfeksiyonlarının varlığı belirlenmiştir. Buradan hareketle, bu özel durum okkült (=gizli) HBV enfeksiyonu olarak adlandırılmıştır.

Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu, (OHBVE) mevcut serolojik testler ile HBsAg negatif tespit edilen bireylerin karaciğerinde HBV genomunun uzun süreli ve persistan varlığı olarak tanımlanmaktadır (43,44). Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu serolojik açıdan, seropozitif tip (Anti-HBc ve Anti HBs pozitif veya salt Anti HBc pozitif) ve seronegatif tip (Anti HBc ve Anti HBs negatif) olarak sınıflanır. Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonlu bireylerde serum HBV DNA düzeyleri (<200 IU/ml) HBsAg pozitif kronik hepatit B hastaları ile karşılaştırıldığında oldukça düşük, hatta saptanamaz düzeylerde olmasına karşın karaciğer dokusunda HBV DNA saptanabilmektedir (45). Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu, özellikle HBsAg seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlar ile kriptojenik siroz ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda, talasemi ve hemofili gibi hematolojik maligniteli hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında daha yüksek oranda saptanabilmektedir (46-48). Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonunun bireylerde saptanması önemlidir çünkü OHBVE immünsüpresif hastalarda reaktivasyonlara, bu donörlerden karaciğer nakli yapılan alıcıda tipik hepatit B gelişimine, kan transfüzyonu sonrası alıcıda HBV bulaşma riskine neden olabilir (49,50).

Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonunun gelişimine ilişkin moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna karşın mevcut bilimsel veriler, OHBVE'nunda viral faktörlerden ziyade konak faktörlerinin kilit rolü olduğunu destekler niteliktedir. Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonuna temel neden olan durum, virüsün viral transkripsiyon ve replikasyon aktivitesinin büyük oranda kontrol altında olmasına karşın hostta düşük düzeyde de olsa viral biyosentez kapasitesine sahip virüslerin bulunması ile ilişkilidir (51).

Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu riski taşıyan hastalarda RT-PCR gibi yüksek duyarlılığa sahip moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak HBV DNA tespitine yönelik tarama testlerinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir (52) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu riski yüksek hasta grupları

HBV enfeksiyon geçmişi olan hastalar veya HCV/HIV ile koenfekte olan hastalar
Anti-CD20 kemoterapisi uygulanan hastalar
Organ nakli alıcıları
Kan ve organ nakli donörleri
Talasemi ve hemofili hastaları
Sağlık çalışanları
Nedeni açık olmayan siroz ve hepatoselüler kanserli vakalar
Hemodiyaliz hastaları

### 2.11. HBV Komplikasyonları

Kronik HBV'nin çok önemli komplikasyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında hepatoselüler karsinom, siroz tablosu, diğer virüslerle koenfeksiyon sayılabilir.

Hepatoselüler karsinom gelişiminde en önemli risk faktörü olarak HBV enfeksiyonu kabul edilmektedir. Eğer siroz gelişmişse HCC riski daha da artmaktadır. HBV genomu hepatosit DNA'sına girerek onkogenleri aktive eder ve sonucunda da karsinogenez gelişir. Bu sebeple, kronik HBV olgularında her yıl alfa-fetoprotein ve abdominal ultrasonografi ile taraması gerekir (35).

HCV ve HDV ile koenfeksiyon, damar içi uyuşturucu kullananlarda, HIV ile koenfeksiyon ise çok eşli cinsel yaşamı olanlarda sık olarak görülmektedir (35).

### 2.12. HBV'de Tedavi

Hepatit B enfeksiyonunun klinik spektrumu çok değişkendir. Bu spektrum içinde akut bir tablo görülebileceği gibi, fulminan hepatit, kronikleşerek siroza ve hepatosellüler karsinomaya sebep olan daha ciddi tablolar da görülebilmektedir. Bunun yanı sıra hepatit B enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinin ve histolojisinin normal olduğu 'inaktif taşıyıcılık' diyebileceğimiz bir tablo olarak da kalabilmektedir (34). Bunu belirleyen ise immün sistemin HBV'ye verdiği yanıt ve hostun yaşıdır. Bu sebeple enfeksiyonun alındığı yaş önemlidir. Yaşa göre HBV enfeksiyonunda kronikleşme riski değişir (34) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Yaşa göre HBV enfeksiyonunda kronikleşme riski

Yaş	HBV Enfeksiyonu Kronikleşme Riski
Yenidoğan	%90
1-2 yaş	%50
2-5 yaş	%25-30
>5 yaş	%5-7

Akut hepatit B hastalarında ana tedavi amacı, akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemektir. Akut hepatit B'nin özgün bir tedavisi bulunmamakta olup semptomlara yönelik destek tedavisi uygulanır. Olguların büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Hastalara istirahat önerilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavi hedefi karaciğer sirozunu, son evre karaciğer yetmezliğini, hepatoselüler karsinom gelişimini ve mortaliteyi önlemektir. Böylece sağkalım oranının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve bulaşın önlenmesi sağlanmak istenmektedir (41).

Serum HBV DNA düzeyi ile siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riski arasında belirgin bir ilişki saptandığı için HBV-DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmak kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde ana amaç haline gelmiştir.

Yapılan çalışmalarda, HBV replikasyonunun sürekli ve uzun süreli baskılanmasının, çoğu hastada karaciğer fibrozu ve hatta sirozunu geriye döndürebileceği bildirilmiştir (41,53,54). HBV replikasyonunun düşük seviyelerde kalıcı olarak baskılanmış olması durumunda, HBeAg serokonversiyonu da ortaya çıkmaktadır.

Tedaviye başlama konusunda karar verilmesinde serum HBV-DNA seviyesi, serum ALT yüksekliği ve karaciğer hastalığının şiddeti göz önünde tutulur. HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV-DNA <2.000 IU/ml ve serum aminotransferazları normal sınırlar içinde olan kronik HBV enfeksiyonu bulunan kişiler antiviral tedavi için bir endikasyona sahip değildir.

HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların dozları ve tedavi süreleri tablo 6'da gösterilmiştir (38).

Bu hastaların kontrol altında kalmaları HBV DNA'larının ve biyokimyasal belirteçlerinin izlemi önemlidir. Genel olarak nükleozid analogu ile tedavi alan tüm

hastaların HBV-DNA düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri ilk yıl her 3 ayda bir sonrasında ise her 6 ayda bir kontrol edilir.

### 2.13. HBV Enfeksiyonunu Önleme ve Korunma

HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmanın önemini artırmaktadır. HBV enfeksiyonundan korunmada geliştirilmesi gereken stratejiler bulunmaktadır (55). Bu stratejiler davranış değişiklikleri, pasif ve aktif immünizasyon başlıkları altında toplanabilir.

Tablo 7'de HBV'den korunmada dikkat edilmesi gereken davranış değişiklikleri özetlenmiştir.

HBIG, çok yüksek miktarda anti-HBs içeren insanların plazmasından hazırlanan ve HBV'ye maruz kaldıktan kısa bir süre sonra kullanıldığında, kronik HBV enfeksiyonun önlenmesinde etkili olan bir ilaçtır (56). HBIG genel olarak HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklerde ve diğer bazı temas sonrası profilaksi durumlarında Hepatit B aşısına yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde bireylerin HBV'ye karşı pasif immünizasyonu sağlanmaktadır.

**Tablo 6.** Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaçlar	
<b>Peginterferon <math>\alpha</math> -2a</b>	İmmünomodülatör, antiproliferatif ve antiviral aktiviteye sahip doğal bir sitokindir. Vücudun diğer hücrelerinde viral replikasyonu inhibe ederek immün cevaba yardımcı olmaktadır. En sık bildirilen yan etkiler arasında grip benzeri sendrom, miyalji, baş ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, depresyon, saç dökülmesi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlardır.
<b>Peginterferon <math>\alpha</math> -2b</b>	
<b>Lamivudin</b>	Nükleozid/nükleotid analoglarıdır.
<b>Adefovir</b>	Lamivudin kronik HBV enfeksiyonu için 1998'de onaylanmış ilk oral nükleozid analogu olan bu ilaç uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır.
<b>Entekavir</b>	Ancak genetik bariyerinin düşük olması sebebiyle lamivudine dirençli HBV'nin ortaya çıkmasına ve hepatit ilişkili ciddi karaciğer hastalıklarının alevlenmesine neden olabilmektedir.
<b>Tenofovir</b>	Adefovir, etkinliğinin yavaş olması, genetik bariyerinin düşük olması, nefrotoksisite potansiyelinin yüksek olması nedeniyle kronik HBV tedavisinde kullanımı artık kalmamıştır.
<b>Telbivudin</b>	Telbivudin 2006 yılında onaylanmış bir nükleozid analogudur. Entekavir genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle HBV-DNA'yı daha hızlı ve güçlü baskılayan bir ajandır. Lamivudin rezistan virüse etkilidir. Tenofovir 2008 yılında kullanıma girmiş, bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. Tenofovir en yeni ilaçtır. Bu sebeple uzun dönemde yeterli klinik veriler bulunmamaktadır.

**Tablo 7.** HBV'den korunmada dikkat edilmesi gereken davranış değişiklikleri

<b>Güvenli Davranışlar</b>
Cinsel yol ile bulaşı önlemek için güvenli cinsel yaşam
Damar içi uyuşturucu bağımlılığını azaltmak
Kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması,
Ortak kullanılan hijyenik malzemelerin kullanımının ortadan kaldırılması ve bu malzemeler için sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması,
Sağlık çalışanlarının riskinin azaltılması,

Aslında hepatit B'ye karşı esas korunma yolu aşıdır. Birçok ülkede genel popülasyonda ve erken çocukluk döneminde uygulanmaktadır. Yüksek endemisite bölgelerinde DSÖ, tüm bebeklerin perinatal enfeksiyon riskini en aza indirmek için doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde aşılmasını önermektedir. Aşılama ile çok önemli kazanımlar elde edilmiştir. Dünya çapında, beş yaş altı çocuklarda aşılama öncesi dönemde kronik HBV enfeksiyonunun prevalansı yaklaşık %4,7 iken aşılamayla beraber 2015 yılında bu oran %1,3'e kadar düşmüştür. Günümüzde kullanımdaki HBV aşıları, HBV'nin rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş yüzey antijenini içermektedir. Ülkemizde de sıklıkla kullanılmakta olan 0, 1 ve 6. aylarda birer doz aşı uygulaması, iyi antikor yanıtı sağlayarak korunmaya yardımcı olmaktadır. Çocuklarda 10 µg, erişkinlerde ise 20 µg dozlarında intramusküler uygulanmaktadır (38). Üç doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyinin (Anti-HBs) 10 mIU/ml ve üzerinde olması gerekmektedir.

#### **2.14. HBsAg Pozitif Gebenin İzlemi**

Her gebeye ilk trimesterde mutlaka HBsAg taraması yapılır (57). HBsAg ve Anti-HBs negatif olması halinde gebeye Hepatit B aşısı uygulanır. HBsAg pozitif saptanırsa HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

HBV DNA ve Hbe Ag pozitifliği anneden bebeğe geçişte önemli bir göstergedir. Gebelikte annedeki HBV DNA düzeyi <5,5 Log 10 kopya/mL ise immünoproflaksi etkinlik hızı doğum sonrası uygun proflaksi alan bebeklerde %100 olarak bulunmuştur

(3). Başka bir çalışmada da, doğum öncesi HBV DNA  $\geq 200000$  IU/ml ve HBeAg pozitif olanlarda vertikal geçiş olduğu gösterildiğinden bebeğe geçişi önlemek için 26-28. haftalarda viral yüke bakılması, gerekirse üçüncü trimesterde anti viral tedaviye başlanması önerilmektedir (38,57). HBeAg pozitif anneden doğan bebeğe immüproflaksi uygulanmazsa kronik Hepatit B gelişme ihtimali %70-90 iken, HBeAg negatif annelerden doğan bebeklerde bu oran %10'un altındadır (3,58,59).

### **2.15. HBsAg Pozitif Anneden Doğan Bebeğin Korunması**

Aşılama ile vertikal geçiş oranı belirgin olarak azalmıştır. Ülkemizde Hepatit B aşı uygulaması 1998 yılında, yenidoğan döneminde uygulanmak üzere başlamıştır (60).

Annesi HBsAg taşıyıcı olan bebekler için term veya preterm olmasına bakılmaksızın Hepatit B aşısı ilk 24 saat içinde ve HBIG 0.5 mL İM doğumdan hemen sonraki 12 saat içinde uygulanır Aşı ve HBIG aynı anda ve ayrı bölgelerden uygulanmalıdır. Daha sonra 1 ve 6. aylarda tekrar dozlar uygulanarak aşı üç doza tamamlanmalıdır (61). Bu uygulama ile %95 oranda korunma sağlanabilmektedir (62,63).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem**

Çalışmamıza, Bülent Ecevit Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde, Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğan, doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immüoglobülini uygulanıp, 0.1 ve 6.aylarda Hepatit B aşısı uygulanmış hastalar dahil edildi.

#### **3.2. Yöntem**

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve annelerinin demografik ve medikal bilgileri hasta kayıt formlarına kaydedilmiştir. Bu bilgiler daha sonra elektronik programa istatistiksel veriyi çözümlmek üzere aktarılmıştır.

Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğan, doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immüoglobülini uygulanıp, 0.1 ve 6.aylarda hepatit B aşısı uygulanmış hastalardan HBV DNA'sını tespit etmek için gerçek zamanlı kantitatif PCR ve nested PCR için kan alınmış ve Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji ve Genetik Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

##### **3.2.1. Mikrobiyolojik yöntem**

HBV DNA tetkiki, HBV QS-RG Real Time PCR (Qiagen) yöntemiyle çalışılmıştır. Testin linearite sınırları  $3,8-4,0 \times 10^9$  IU/ml'dir. 1 IU/ml HBV yaklaşık 8,21 kopya /ml'ye eşittir.

#### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek).

### **3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğmuş olmak
- Doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immünoglobülini uygulanmış olması ve 0., 1. ve 6. aylarda hepatit B aşısı Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun şekilde uygulanmış olmak.
- Çalışmaya dahil olmak için onam vermek

### **3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

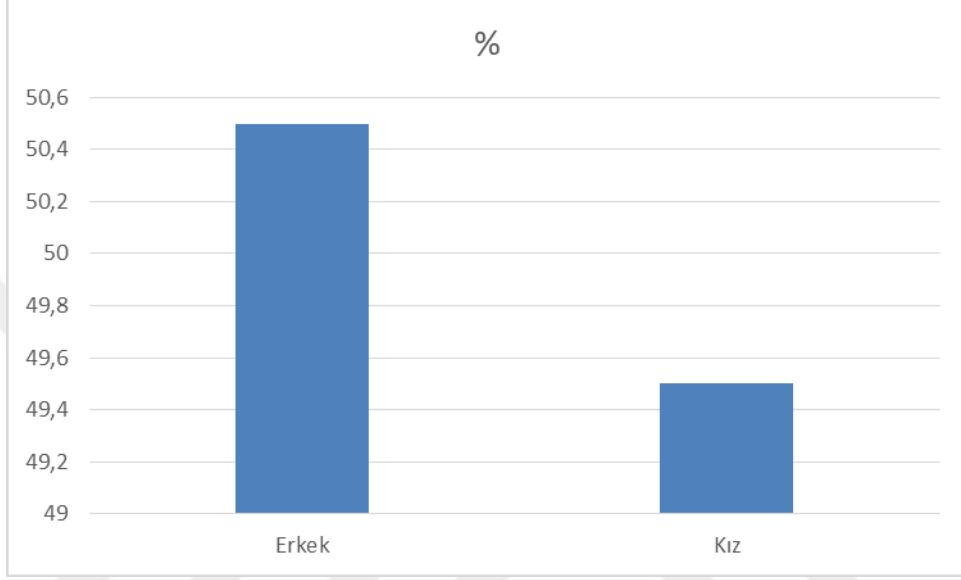
- Doğumda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immünoglobülini uygulamasında eksiklik olması veya 0., 1. ve 6. aylarda hepatit B aşısının Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun şekilde uygulanmamış olması
- Çalışmaya dahil olmak için onam vermemek

### **3.6. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi**

Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS 17.0 programında değerlendirilmiştir. Çalışma verileri için mutlak ve yüzde sayıları gösteren çizelgeler hazırlanmış ve gerekli yerlerde aritmetik ortalamalar alınmış, istatistiksel analiz olarak ki-kare testi ve gerektiğinde bağımsız örneklem student t testi v kullanılmıştır.  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

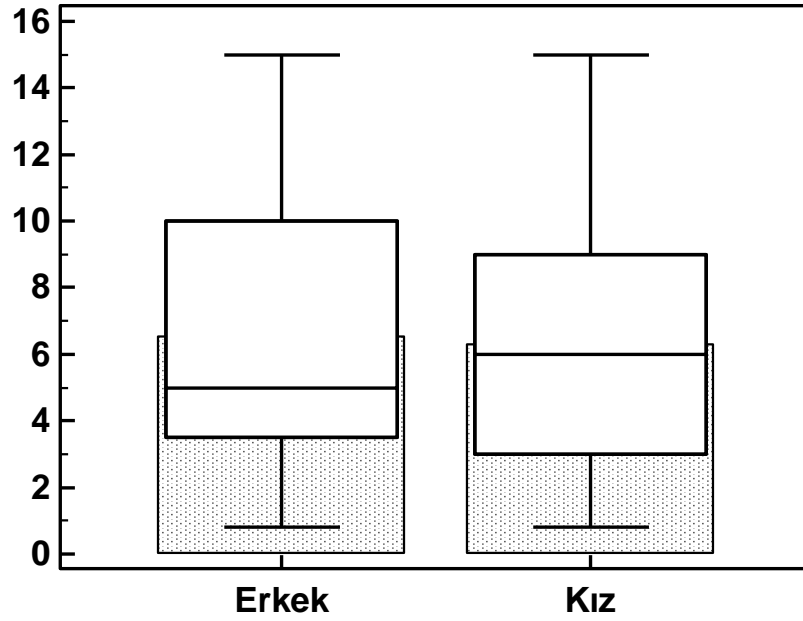
#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 99 HbsAg pozitif olan anne ve çocuğu dahil edildi. Çalışmaya alınan çocukların 50'si erkek (%50,5) ve 49'u kız (%49,5) idi (Şekil 5).



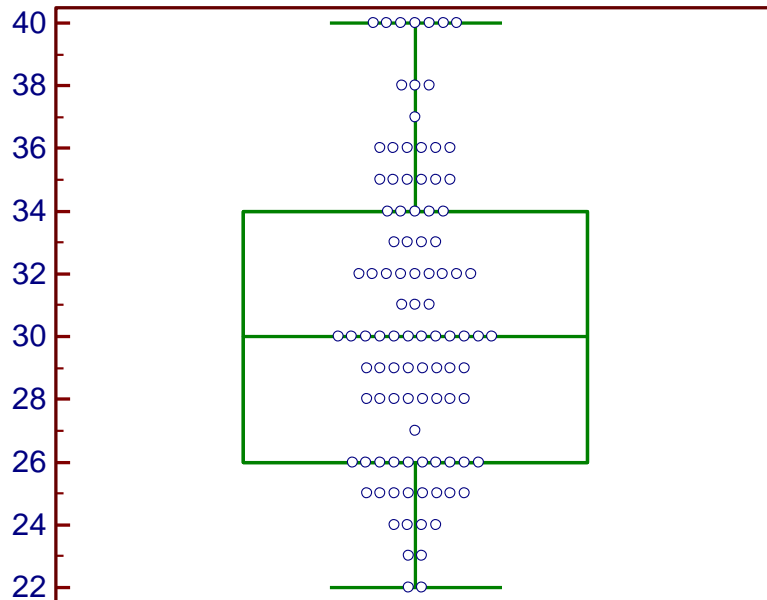
Şekil 5. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımları

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaşları 9 ay ile 15 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması  $6,4 \pm 4,1$  yaş olarak saptandı. Ortanca yaş ise 5 yaş idi. Erkeklerin yaş ortalama değeri  $6,5 \pm 4,1$  yıl, kızların ortalama yaşı ise  $6,3 \pm 4,1$  yıl ve benzer idi ( $p=0,775$ ) (Şekil 6).



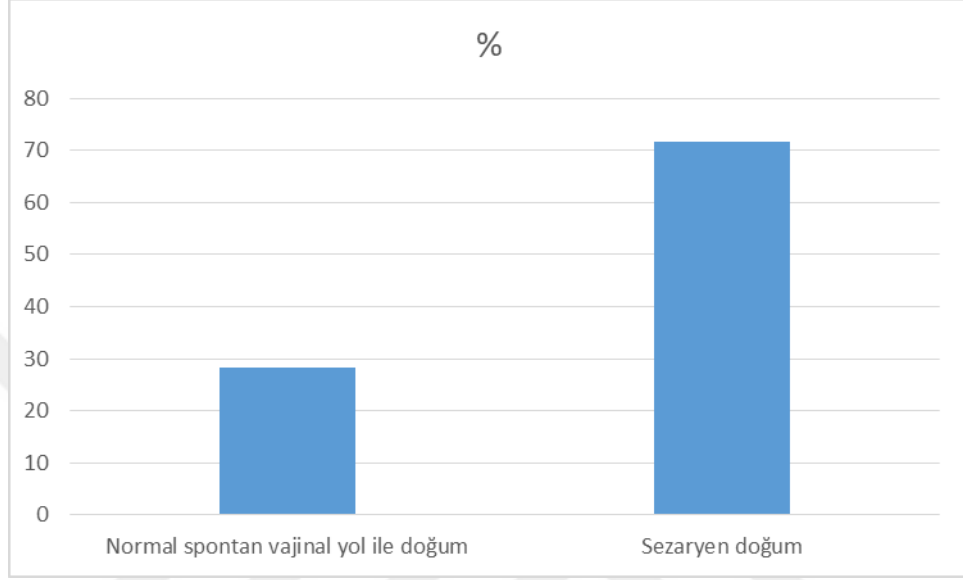
Şekil 6. Cinsiyete göre yaş dağılımları (yıl) ( $p=0,775$ )

Annelerin doğum yaptıkları zamanki yaşları 22,0 ile 40,0 arasında değişmekteydi ve ortalama değeri ise  $40 \pm 30,6$  yıl idi. Ortanca değeri 30,0 yaş olarak saptandı (Şekil 7).

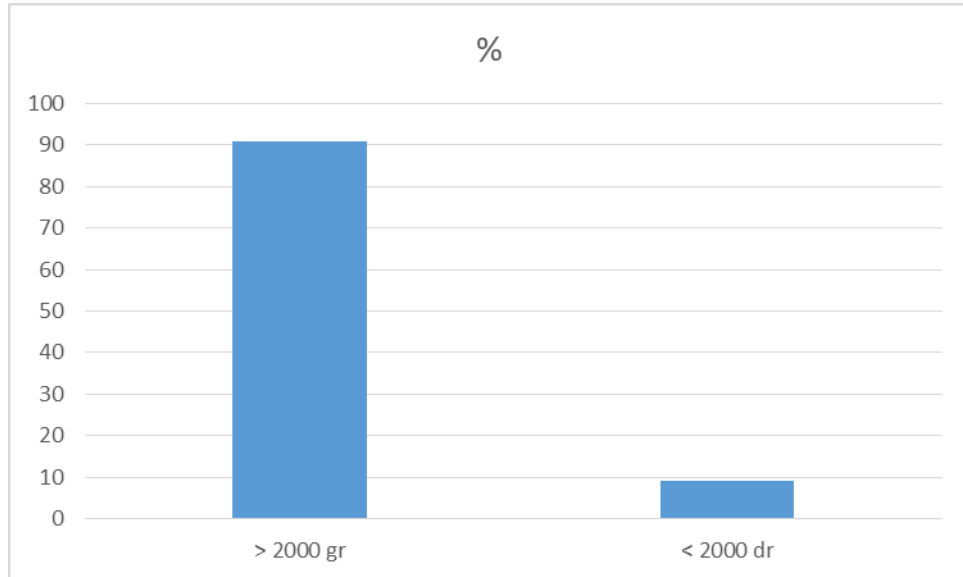


Şekil 7. Annelerin doğumda yaş dağılımları

Çocukların 28'i normal spontan vajinal yol ile (%28,3), 71'i de (%71,7) sezaryen ile doğmuştu (Şekil 8). Çocukların 90'ının (%90,9) doğum ağırlığı 2000 gr'ın üzerinde, dokuzunun ise (%9,1) 2000 gr'ın altındaydı (Şekil 9).



Şekil 8. Doğum şekli

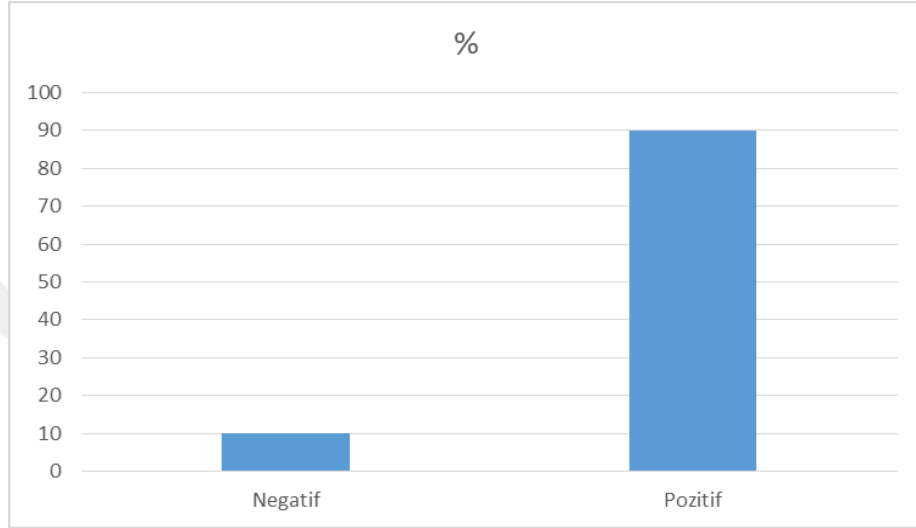


Şekil 9. Doğum ağırlıkları

Sekiz annede (%8,1) gebelik sırasında Hbe Ag pozitif, 11 annede (%11,1) anti Hbe negatif saptandı. On annede (%10,1) gebelik sırasında HBV DNA pozitif idi (Tablo 8 ve Şekil 10).

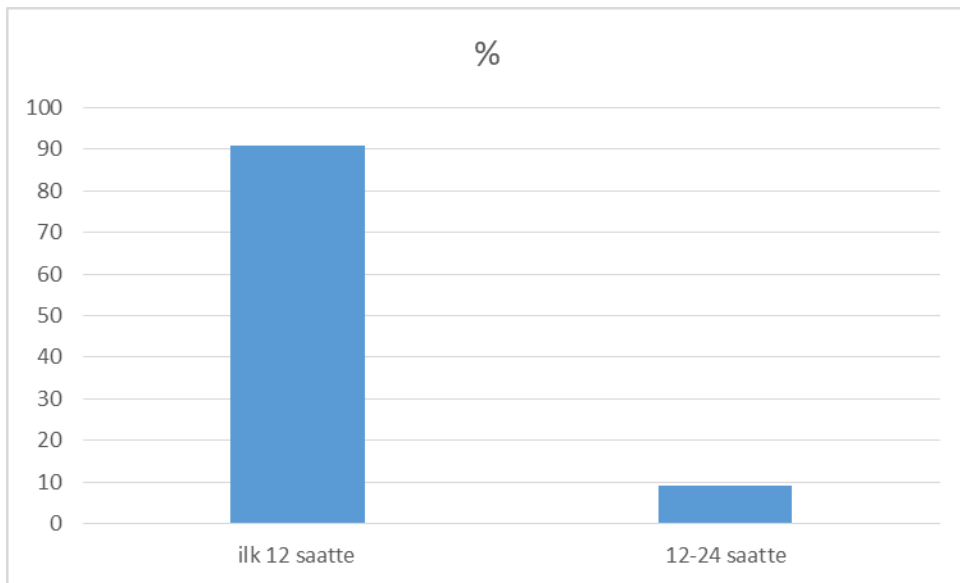
**Tablo 8.** Annelerde gebelik sırasında HBV belirteçlerinin durumu

Belirteç	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Hbe Ag	8 (8,1)	91 (91,9)
Anti Hbe	88 (88,9)	11 (11,1)
HBV DNA	10 (10,1)	89 (89,9)



**Şekil 10.** Annelerin gebelik döneminde HBV DNA değerleri

Doğumdan sonra 90 bebeğe (%90,9) HBV immunglobulin ilk 12 saatte yapılmışken, 9 bebeğe (%9,1) 12-24 saatte HBV immunglobulin yapılmıştı (Şekil 11).

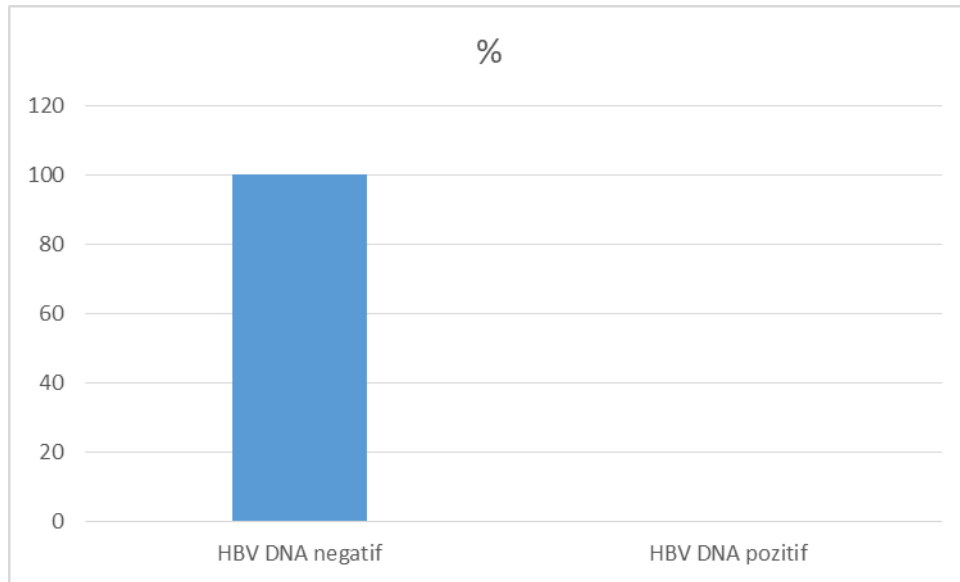


**Şekil 11.** Bebeklere doğumdan sonra HBV immunglobulin yapılma zamanı

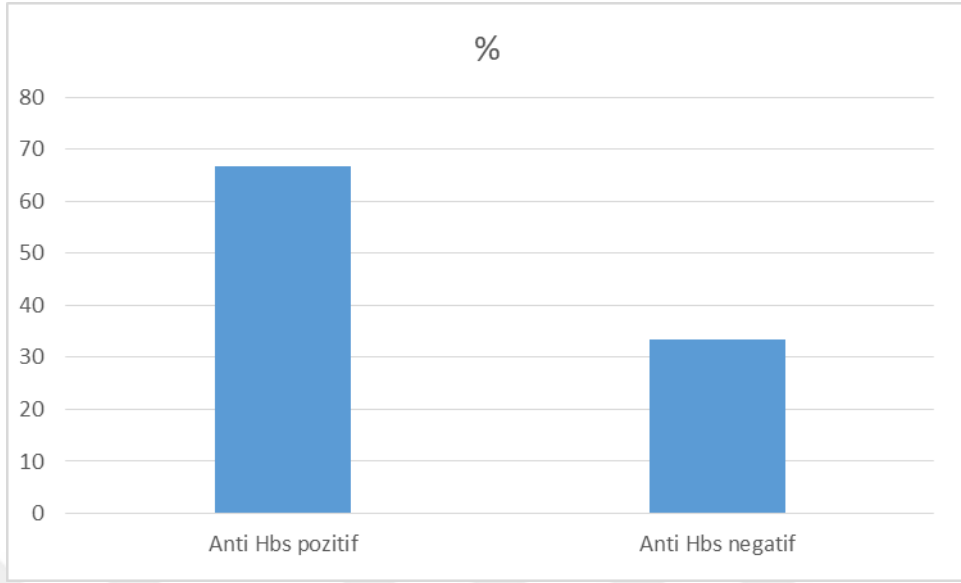
Çocukların HBV belirteçlerinin durumu tablo 4.2’de sunulmuştur. Buna göre tüm çocuklarda Hbs Ag ve HBV DNA negatif iken, aşırıya yanıt oranı % 66,7 olarak saptandı. Dört çocukta ise (%4,0) Anti Hbc IgG ve Anti Hb e pozitifliği mevcuttu. Hbe Ag ve anti Hbc IgM pozitifliği saptanan hasta yoktu (Tablo 9 ve Şekil 12 ve Şekil 13). Erkeklerde 17 hastada anti Hbs negatif iken, kızlarda 16 hastada anti Hbs negatif saptandı (p=0,887) (Tablo 10).

**Tablo 9.** Çocukların HBV belirteçlerinin durumu

Belirteç	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Hbs Ag	0 (0)	99 (100)
Anti Hbs	66 (66,7)	33 (33,3)
Anti Hbc IgM	0 (0)	99 (100)
Anti Hbc IgG	4 (4,0)	95 (96,0)
Hbe Ag	0 (0)	99 (100)
Anti Hbe	4 (4,0)	95 (96,0)
HBV DNA	0 (0)	99 (100)



**Şekil 12.** Çocuklarda HBV DNA



**Şekil 13.** Çocuklarda anti Hbs yanıtı

**Tablo 10.** Cinsiyete göre anti Hbs pozitiflikleri

	<b>Erkek (n)</b>	<b>Kız (n)</b>	<b>p</b>
<b>Anti Hbs pozitif</b>	33	33	0,887
<b>Anti Hbs negatif</b>	17	16	



## 5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hepatit B için serolojik veriler göz önüne alındığında, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin HBV ile temas ettiği, ayrıca 240 milyondan fazla kişinin ise kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu yapılan çalışmalarla sabittir. Bunun dışında, yine DSÖ, her yıl akut ve kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili 780.000'den fazla insanın yaşamını yitirdiğini bildirmektedir. Her yıl 700 bin hastanın HBV'ye bağlı siroz ve kanser gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği de bilinmektedir (31,32). Tüm bu veriler aslında GBV enfeksiyonunun ne kadar yaygın ve bununla birlikte de çok önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Dünyada HBV enfeksiyonunun görülme sıklığına göre ülkeler ve bölgeler ayrı ayrı gruplandırılabilir. Bu ayrıma göre toplumda HbsAg pozitif olan bireylerin oranı düşük endemik ülkelerde <math><2\%</math> iken, orta endemik ülkelerde % 2-7 arasında ve yüksek endemik ülkelerde ise %7'den büyüktür (32). Türkiye bu tanımlamalara göre orta endemik bölge sınıfına girmektedir. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında Türkiye genelinde yapılan prevalans çalışmasında oran %4 olarak tespit edilmiştir (2). Bu oranlar değerlendirildiğinde, HBV enfeksiyonunun ülkemiz açısından da ne kadar önemli bir enfeksiyon ve ne kadar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu açıkça görülmektedir.

HBsAg, virüsün alınmasından ortalama 6 hafta sonra serumda saptanmaktadır. Akut Hepatit B'nin klinik seyri, inkübasyon dönemi ile başlar. Bu dönem 45 ila 120 gün arasında değişmektedir. Akut enfeksiyon sonrasında HBV'nin karaciğerden temizlenemediği olgularda, HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması durumuna kronik hepatit B enfeksiyonundan bahsedilir. Son yıllarda laboatuvar tekniklerinin daha da gelişmesi ile daha farklı klinik tabloların da olduğu ve bu tabloların da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilecek durumlara yol açtığı tarif edilmektedir. HBsAg negatif HBV enfeksiyonlarının varlığı okkült (=gizli) HBV enfeksiyonu olarak adlandırılmıştır. Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu, mevcut serolojik testler ile HBsAg negatif tespit edilen bireylerin karaciğerinde HBV genomunun uzun süreli ve persistan varlığı olarak tanımlanmaktadır (43,44). Aslında hepatit B'ye karşı esas korunma yolu aşıdır. Birçok ülkede genel popülasyonda ve erken çocukluk döneminde uygulanmaktadır. Yüksek endemite bölgelerinde DSÖ, tüm bebeklerin perinatal

enfeksiyon riskini en aza indirmek için doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde aşılmasını önermektedir. Aşılama ile çok önemli kazanımlar elde edilmiştir. Ülkemizde de sıklıkla kullanılmakta olan 0, 1 ve 6. aylarda birer doz aşı uygulaması, iyi antikor yanıtı sağlayarak korunmaya yardımcı olmaktadır. Ama annesi taşıyıcı olan ve taşıyıcı anneden doğmuş ve hepatit B immünglobini ve aşılması tamamlanmış olan bireylerde son yıllarda tariflenen OHBVE'nun varlığı ve önemi Türkiye şartları için net olarak ortaya konmamıştır. Buradan hareketle taşıyıcı anneden doğmuş ve hepatit B immünglobini ve aşılması tamamlanmış olan bireylerde OHBVE'nun sıklığı bu çalışmanın esas amacını oluşturmaktadır.

Makvandi'nin 2016 yılında yayınladığı rapora göre, OHBVE ilişkili hastalıkların tanı, tedavi ve kontrolünün sağlanabilmesi amacıyla, OHBVE riski taşıyan hastalarda RT-PCR gibi yüksek duyarlılığa sahip moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak HBV DNA tespitine yönelik tarama testlerinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir (52). Yine bu raporda, OHBVE riski taşıyan hastalar tarif edilmektedir. Bu çalışmada adı geçen gruplar içinde, aşılama çağında olan çocuklar ve HBV taşıyıcısı anneden doğan çocuklar da bulunmaktadır. Bu önerilere uyularak, çalışmamızda riskli olarak tarif edilen bu grup değerlendirmeye alınmıştır.

Önceleri DNA hibridizasyon teknikleri kullanılarak gerçekleştirilen moleküler çalışmalar OHBVE pozitif bireylerin karaciğer dokusunda replikasyon aracısı olarak görev yapan cccDNA'nın tek bir hücredeki kopya sayısının ölçülmesi için yeterli duyarlılığa sahip değildi. Bu da tanının gözden kaçmasına ve tanı konamamasına yani yanlış negatif sonuca yol açmaktaydı. Son yıllarda kullanılmaya başlayan moleküler biyolojik teknikler ise OHBVE ilişkili HBV cccDNA ile viral transkriptlerin tanımlanmasına imkan sağlayabilmektedir. Ancak henüz OHBVE tanısı amacıyla kullanılan laboratuvar yöntemleri için uluslararası bir standart ve validasyon yoktur (65,66). Buna karşın günümüzde OHBVE tanısı için önerilen laboratuvar tanı yöntemi, karaciğer dokusundan elde edilen DNA ekstratlarında, 'nested' veya RT-PCR gibi moleküler biyolojik tanı yöntemleri aracılığı ile yapılan analizlerde en az iki HBV viral genomik bölgeye ait pozitif amplifikasyon varlığının tespitine dayanmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere PCR yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğünün çok yüksek olmasının, primerlerin ise tüm HBV genotiplerini kapsayacak şekilde tasarlanmış olmasının OHBVE tanısı için gereklidir (43). Ancak bu yöntemin de dezavantajı,

işlemin invaziv olmasıdır. Bu sebeple bu yöntemde elde edilen veriler ile korele olan ve daha az invaziv yöntem gereksinim vardır. Bu da serum ve plazma örneklerinin OHBVE vakalarının tespit edilmesi amacıyla kullanılmasıdır. Sonuç olarak OHBVE vakalarının tespit edilmesi için şu an kabul gören, serum ve plazma örneklerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek ve tüm HBV genotiplerini kapsayacak şekilde primerleri tasarlanmış 'nested' veya RT-PCR gibi moleküler biyolojik tanı yöntemleri aracılığı ile HBV DNA'nın saptanmasıdır. HBsAg negatif hastalarda, PCR yöntemi kullanılarak karaciğer, periferik kan mononükleer hücreleri ve serumda HBV-DNA saptandığı Weinberger ve ark, Cabreziza ve ark, Marusawa ve ark. tarafından bildirilmiştir (67-69). Ancak viral DNA yükü okkült hepatitli hastalarda genellikle 104 genom/ml'den daha düşük saptanır ve bu değer HBsAg pozitif HBV enfeksiyonlu hastalardaki değerlerden de belirgin olarak daha düşüktür (67-69). Bu sebeple kullanılan HBV-DNA saptanmasının yolu duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerin kullanılmasıdır. Bizim çalışmamızda da, HBV DNA tetkiki, HBV QS-RG Real Time PCR (Qiagen ®) yöntemiyle çalışılmıştır. Bu testin linearite sınırları  $3,8-4,0 \times 10^9$  IU/ml olup testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir.

Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonu serolojik açıdan, seropozitif tip (Anti-HBc ve Anti HBs pozitif veya sadece Anti HBc pozitif) ve seronegatif tip (Anti HBc ve Anti HBs negatif) olarak sınıflanmaktadır. Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonlu bireylerde serum HBV DNA düzeyleri (<200 IU/ml) HBsAg pozitif kronik hepatit B hastaları ile karşılaştırıldığında oldukça düşük, hatta saptanamaz düzeylerde olmasına karşın karaciğer dokusunda HBV DNA saptanabilmektedir (45). Seropozitif ve seronegatif bireylerin oranı dörde bir gibidir (43). Bizim çalışmamızda da, çalışmaya dahil edilen hastaların %66,7 oranında seropozitiflik saptanırken, %33,3 hasta seronegatifti.

Okkült Hepatitis B virüs enfeksiyonunun prevalansı; o toplum için olan HBV endemi oranına, laboratuvar tanısı amacıyla kullanılan yöntemlerin özgüllüğü ve duyarlılığına bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, Doğu Asya gibi HBV'nin endemik olduğu bölgelerde yaşayan ve geçmişinde HBV teması olanlarda OBI prevalansı % 41-90 gibi yüksek oranda saptanmasına karşın, Kuzey Amerikada bu oranın %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir (70). Torbenson ve ark'nın 2002 yılında yayınladığı çalışmasının sonuçlarına göre, OHBVE prevalansının HBV'nin endemik olduğu bölgelerde ve özellikle kronik C hepatitli hastalar arasında yüksek olduğu görülmektedir

(44). Raimondo ve ark'nın çalışmalarında, HBsAg negatif, çoğunun HBV antikorları pozitif, karaciğer hastalığı olmayan, abdominal cerrahi sırasında karaciğer iğne biyopsisi veya karaciğer rezeksiyonu yapılan 98 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların 16'sında (%16) intrahepatik düzeyde HBV DNA varlığı saptanmıştır (71). Oluyunka ve ark, Candotti ve ark, Song ve ark ve Yuen ve ark'nın dört ayrı çalışmalarının sonuçlarına göre, kan donörlerinde OHBVE prevalansı, toplumun HBV endemi oranlarına bağlı olarak gelişmiş ülkelerde %1'in altında, buna karşın az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise %17 gibi yüksek düzeylere varan oranlarda saptanmıştır. (72-75). Torbenson ve ark ile Wong ve ark'nın çalışmalarına göre HBsAg negatif kronik C hepatitli hastalarda HBV DNA pozitiflik oranın Akdeniz civarı yaklaşık %30, Uzak Doğu Asya'da ise %50'nin üzerinde olduğu rapor edilmesine karşın, HCV negatif kronik karaciğer hastalarında veya kriptojenik kronik karaciğer hastalarında OHBVE prevalansı %20-30 arasında bulunmuştur (44,76).Türkiye'den yapılan ve 33 hemodiyaliz hastalarının değerlendirildiği Beşişik ve ark'nın çalışmasında da HCV-RNA pozitif, HBsAg negatif hastalardan 12 (%36,4) olguda OHBVE saptandığı ve bu hastaların tümünde HBV-DNA düzeyinin de 104 genom/ml'den küçük olduğu bildirilmiştir (77).

Bu sonuçlar kronik hepatit C'li vakalarda OHBVE'nun daha sık görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizin de HBV için orta endemik olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda literatür ile benzer oranların saptanması beklenirken, bunun saptanmamış olması hasta sayısı ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda, hastaların kronik Hepatit C taşıyıp taşımadıkları değerlendirilmemiştir.

Chaudhuri ve ark'nın çalışmasında yaş, cinsiyet ve karaciğer biyokimyasal tetkiklerinin OHBVE'nu tespit etmede yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 30853 kan donöründe antiHBs ve antiHBc (+)'liği olanlar da %27,2, izole antiHBc (+)'liği olanlarda ise %20,8 oranında HBV DNA(+)'liği tespit edilmiştir (78). Michalak ve ark'nın çalışmasında da, anti Hbs (+) olan tüm OHBVE'lu hastalarda AST ve ALT değerleri normal sınırlarda saptanmıştır (79). Yotsuyanagi ve ark'nın çalışmasında ise, OHBVE saptanan 19 hasta incelenmiş ve hepsinde karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (80). Tam tersi şekilde yapılan başka bir taramada ise Berasain ve ark, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik sebebiyle araştırdıkları 1000 hastanın %1,9'unda OHBVE saptamışlardır (81). Bizim

çalışmamızda ise taranan hastaların hiç birinde OHBVE olmamakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerinde de anormallik saptanmamıştır.

Okkült HBV enfeksiyonu oranı genel popülasyon içinde çok sık oranda görülmemektedir. Ayrıca duyarlı yöntemlere bağlı olarak ve endenik olduğu bölgeye bağlı olarak da sıklığı konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır (77). Bu açıdan bakıldığında yeterli duyarlı yöntemi kullanmak kadar, yeterli sayıda hastayı da taramanın gerçek pozitif sonuçlar yakalamak açısından önemli olduğu açıktır. Örneğin, Hindistan'da Duseja ve ark tarafından yapılan ve 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada OHBVE hiçbir hastada saptanmazken, Meksika'da 11240 kişinin trandıği Garcia-Montalva ve ark'nın çalışmasında OHBVE oranı %8,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda OHBVE pozitif olan hasta bulanamamakla birlikte, bunun tarama grubunun küçüklüğü ile ilgili olma ihtimali yüksektir.

Zhang ve ark'nın çalışmasına göre, HBV-PCR yöntemiyle yapılan seri çalışmalarda OHBVE'lu hastalardaki HBV-DNA düzeyinin düzensiz bir değişim gösterdiği bildirilmektedir (82). Çünkü Cabrizeza ve ark ile Cacciola ve ark tarafından yapılan çalışmalarda, OHBVE'lu hastalarda intrahepatik HBV-DNA'nın saptanma oranının serum HBV-DNA'ya göre daha sık olduğu tespit edilmiştir (69,83). Çalışmamızda, taranan hasta grubundaki HBV DNA'ların tek sefer çalışılmış olması da tüm hastalarda HBV DNA'yı negatif bulma durumumuzun bir açıklaması olabilir.

Bizim çalışmamızda saptanan negatifliğin diğer bir olası nedeni ise genotip farklılığı olabilir. Bununla ilgili çalışmamızda bir değerlendirme yapılmamıştır. Nükleotid dizi analizine göre hepatit B'nin A'dan F'ye kadar altı farklı genotipi tanımlanmış olup, genotip, hastalık aktivitesini ve tedaviye cevabı etkilemektedir. OHBVE'lu hastalarda en sık saptanan genotip %61 oranla D tipidir. HBs Ag pozitif hastalarda ise en sık tip A tipidir (67,84). Türkiye'de ise OHBVE'lu hastalarda en sık saptanan genotip ise D tipidir. Bu sebeple bizim çalışmamızda nadir saptanan diğer genotip sonuçları yanlış negatiflik sebebiyle yanlış sonuçlar da vermiş olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlıkları arasında, OHBVE tanısının intrahepatik ölçüm yerine serumdan yapılmış olması, tarama büyüklüğünün küçüklüğü, örneklerin tek sefer çalışılmış olması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, OHBVE gelişimine ilişkin moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna karşın mevcut bilimsel veriler, OHBVE’de viral faktörlerden ziyade konak faktörlerinin etkili olduğunu göstermektedir. Bu açıdan klinisyenlerin, OHBVE kontrolü ve yönetimi için, OHBVE riski yüksek hasta gruplarında, yüksek duyarlılığa sahip moleküler yöntemler aracılığı ile HBV DNA varlığına yönelik tarama testlerini yaptırması literatür eşliğinde önerilebileceği gibi, çalışmamızdan elde edilen verilerin riskli olarak tarif edilen bireylerde daha geniş bir hasta katılım sayısı ile değerlendirilmesi kendi coğrafyamızda, mevcut durumu değerlendirmek ve dünyadaki verilerle karşılaştırmak için yararlı olacaktır.



## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza toplam 99 HbsAg pozitif olan anne ve çocuğu dahil edildi.
- Çalışmaya alınan çocukların 50'si erkek (%50,5) ve 49'u kız (%49,5) idi.
- Çalışmaya dahil edilen çocukların yaşları 9 ay ile 15 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması  $6,4\pm 4,1$  yaş olarak saptandı. Ortanca yaş ise 5 yaş idi. Erkeklerin yaş ortalama değeri  $6,5\pm 4,1$  yıl, kızların ortalama yaşı ise  $6,3\pm 4,1$  yıl ve benzer idi ( $p=0,775$ ).
- Annelerin doğum yaptıkları zamanki yaşları 22,0 ile 40,0 arasında değişmekteydi ve ortalama değeri ise  $40\pm 30,6$  yıl idi. Ortanca değeri 30,0 yaş olarak saptandı.
- Sekiz annede (%8,1) gebelik sırasında Hbe Ag pozitif, 11 annede (%11,1) anti Hbe negatif saptandı.
- On annede (%10,1) gebelik sırasında HBV DNA pozitif idi.
- Doğumdan sonra 90 bebeğe (%90,9) HBV immunglobulin ilk 12 saatte yapılmışken, 9 bebeğe (%9,1) 12-24 saatte HBV immunglobulin yapılmıştı.
- Tüm çocuklarda Hbs Ag ve HBV DNA negatif iken, aşırıya yanıt oranı % 66,7 olarak saptandı.
- Dört çocukta ise (%4,0) Anti Hbc IgG ve Anti Hb e pozitifliği mevcuttu. Hbe Ag ve anti Hbc IgM pozitifliği saptanan hasta yoktu. Erkeklerde 17 hastada anti Hbs negatif iken, kızlarda 16 hastada anti Hbs negatif saptandı ( $p=0,887$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg.* 2013;27:128-134.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, et.al. Seroprevalence of hepatitis B and C virüs infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1020–1026.
3. Pan, C.Q., Duan, Z.P., Bhamidimarri, K.R., Zou, H.B., Liang, X.F., Li, J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10(5):452-9.
4. Liaw YF, Chu CM (2009) Hepatitis B virus infection. *Lancet* 373: 582–592.
5. Hollinger FB, Habibollahi P, Daneshmand A, Alavian SM. Occult hepatitis B infection in chronic hemodialysis patients: current concepts and strategy. *Hepat Mon.* 2010;10:199–204.
- 10.) Mu SC, Lin YM, Jow GM, Chen BF (2009) Occult hepatitis B virus infection in hepatitis B vaccinated children in Taiwan. *J Hepatol* 50: 264–272.
6. Pande C, Sarin SK, Patra S, Kumar A, Mishra S, et al. (2013) Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. *J. Viral Hepat* 20:801-810.
7. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral hepat.* 2002;9:243-57.
8. Oon GC. Viral hepatitis-the silent killer. *Ann Acad Med Singapore.* 2012;41(7):279-80.
9. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J* 2013; 10: 239-4.
10. Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013*, 1.baskı, İstanbul, İstanbul tıp yayınevi, 2013, 27-80.



11. Alhan E. Çocukluk çağında viral hepatitler. İstanbul: Medya Tower; 2007.
12. Özacar T, Sayner A. Hepatit B Virüsü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2017: s: 1670-1688.
13. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):285-303.
14. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):257-64.
15. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11: 685-706.
16. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M. Hepatitis B Virüs Replication. In: Lai CL, Locarnini S(eds). *Hepatitis B virüs*, London: International Medical Press; 2002:43-53.
17. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virüs replication. *J Gastroenterol* 2007;13(1): 48-64.
18. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in hepatitis B virüs assembly and infectivity. *J Virol* 1998;72(7):5573-8.
19. Zoulim F. New insights on hepatitis B virüs persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005;42:302-8.
20. Thio C, Hawkins C. Hepatitis B virus and Delta virus. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015; 1815-39.
21. Taşyaran, M. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli, E., Balık, İ. ed. *Viral Hepatit*, 2003.121-8.
22. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. ISBN:13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders
23. Alter, M.J., Margolis, H.S. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *The Medical Clinics of North America*, 1990;74(6):1529-41.

24. Kurtaran B. HepatitVirüslerinin bulaşma Yolları. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013 s: 129-131.
25. Yılmaz, H., Leblebicioğlu, H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2010;3(1):24-38.
26. Yamazhan T. HBV enfeksiyonunun bulaşma yolları Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2015S:22-27 ISBN: 987-605-66161-0-5.
27. Alter, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. Journal of Hepatology, 2003;39:64-9.
28. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C, Çelen MK, Köse Ş, Kuruüzüm Z, Örmen B ve ark. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2013; 26(Özel Sayı 1): 12-9.
29. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B virüs infection during Pregnancy: Transmission and prevention. Middle East J Dig Dis 2011; 3(2): 92-102.
30. Centers for disease control and prevention (CDC). Breastfeeding, Hepatitis B and C İnfections. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/disease/hepatitis.htm> (erişim tarihi 14.02.2018).
31. World Health Organization. Global hepatitis report 2017 ISBN 978-92-4-156545-5
32. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. ISBN:13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders.
33. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. Konuralp Tıp Dergisi 2012;4(2):54-58ISSN: 1309-3878.
34. Özer Etik D. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Kliniği. In: Boyacıoğlu A S. Ed. Kronik Hepatitler B, C, Delta 2014 ve Sonrası 2014: 42-51

35. Özacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2017: s: 1670-1688.
36. Tütüncü E. Hepatit Benfeksiyonu immünpatogenezi. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2015 S:28-40 ISBN: 987-605-66161-0-5.
37. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virüs principal antigens. Cell Mol Immunol2006;3(2):97-106.
38. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27 (Özel Sayı 1): 2-18.
39. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi. 2010; 3(1): 45-52.
40. Yapalı S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(1): 16-26.
41. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virüs infection. J Hepatol 2017;67:370-398.
42. Çelen MK, Tosun S. Editörler. Kronik Hepatit B: Dünü, Bugünü ve Yarını 2013
43. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008; 49: 652-7.
44. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis. 2002; 2: 479-86.
45. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2007; 46:160–70.
46. Fang Y, Shang QL, Liu JY, Li D, Xu WZ, Teng X, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. J Infect 2009; 58: 383–8.

47. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34: 94–203.
48. Ohba K, Kubo S, Tamori A, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis B surface antigen negative and anti-hepatitis C negative patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2004; 34: 842–8.
49. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712.
50. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion* 2008; 48: 1001-26.
51. Teresa Pollicino, Giovanni Raimondo. Occult Hepatitis B Infection. *Journal of Hepatology* 2014. 61:688–9.
52. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2016; 22(39): 8720-87.
53. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2014;147(1):143-51 e5.
54. Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1262-9.
55. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-7.
56. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol*. 2011;17(2):87-95.

57. Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Murad, M. H. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2016;63(1):261-83.
58. Borgia, G., Carleo, M.A., Gaeta, G.B., Gentile, I. Hepatitis B in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(34):4677.
59. Bzowej, N.H. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Current Hepatitis Reports*, 2012;11(2):82-9.
60. Tosun, S. Hepatit B Aşılması, Dünyadaki ve Ülkemizdeki Durum, 2009
61. Schillie, S., Murphy, TV., Fenlon, N., Ko, S., Ward, J.W. Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers. *MMWR Morb Mortal Wkly Report*. 2015;64(39):1118-20.
62. Stevens, C. E., Toy, P. T., Tong, M. J., Taylor, P. E., Vyas, G. N., Nair, P. V. et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *Jama*, 1985;253(12):1740-5.
63. Lee, C., Gong, Y., Brok, J., Boxall, E. H., Gluud, C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2006;332(7537):328-36.
64. Pollicino T, Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 5951-61.
65. Wong DK, Yuen MF, Poon RT, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Quantification of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 553-9.
66. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of Occult hepatitis B patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Microbiol* 2002, 40: 4068–71.
67. Weinberger KM, Bauer T, Bahm S, Jilg W. High genetic variability of the group-specific determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J General Viral* 2000;81:1165-74.

68. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individual with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31: 488-95.
69. Cabreziza M, Bartolome J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000;32:116-23.
70. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34: 204-6.
71. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48: 743–6.
72. Oluyinka OO, Tong HV, Bui Tien S, Fagbami AH, Adekanle O, Ojurongbe O, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Nigerian Blood Donors and Hepatitis B Virus Transmission Risks. *PLOS ONE* 2015; 6;10(7):e0131912.
73. Candotti D, Lin CK, Belkhiri D, Sakuldarnongpanich T, Biswas S, Lin S, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. *Gut* 2012; 61(12): 1744-53.
74. Song EY, Yun YM, Park MH, Seo DH. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a general adult population in Korea. *Intervirology* 2009; 52: 57–62.
75. Yuen MF, Lee CK, Wong DK, Fung J, Hung I, Hsu A et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut* 2010; 59(10): 1389-93.
76. Wong DK, Huang FY, Lai CL, Poon RT, Seto WK, Fung J, et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 829–36.
77. Beşışık F, Karaca Ç, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Hepatology* 2003;38:506-10.

78. Chaudhuri V, Nanu A, Panda SK, Chand P. Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR-amplified HBV DNA. *Transfusion* 2003; 43(10):1442-8.
79. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest.* 1994;93(1):230-9.
80. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology.* 1998;27(5):1377-82.
81. Berasain C, Betés M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JI, Civeira MP, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 2000;47(3):429-35.
82. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widell A, Nordenfelt E. Hepatitis B virus DNA in serum and liver is commonly found in chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology* 1993;17:538-44.
83. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatolog* 2000; 31:507-12.
84. Beşışık F, Akyüz F. Okult HBV enfeksiyonu. In:Cakaloğlu Y, Ökten A. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi 2003;77-89.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 11/04/2018  
**TOPLANTI NO** : 2018/08

#### **KARARLAR :**

- 21- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-121-11/04 Protokol no'lu "Hepatit B Taşıyıcısı Annelerden Doğan İmmünize Çocuklarda Occult Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Prevelansı" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Günür ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**