



C.Ü ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNE SON ON YILDA
BAŞVURAN HEMODİYALİZ HASTALARININ HEPATİT B VE HEPATİT C
SEROPREVALANSLARI

ÖZLEM KAPLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2013

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

C.Ü ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNE SON ON YILDA
BAŞVURAN HEMODİYALİZ HASTALARININ HEPATİT B VE HEPATİT C
SEROPREVALANSLARI

ÖZLEM KAPLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. M. ZAHİR BAKICI

SİVAS

2013

Bu tez cumhuriyet Üniversitesi Senato' sunun 24/ 09/ 2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Fen/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Klavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

C.Ü ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNE SON ON YILDA BAŞVURAN HEMODİYALİZ HASTALARININ HEPATİT B VE HEPATİT C SEROPREVALANSLARI

ÖZLEM KAPLAN

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. M. Zahir BAKICI

2013, 85 sayfa

Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları günümüzün önemli sağlık sorunlarındanır. Hemodiyaliz hastalarının, sık aralıklarla ve uzun süreli olarak hastanede yatma, invaziv girişimlerin çokluğu ve bağışıklık mekanizmalarındaki düşüklük nedeniyle bu enfeksiyonlarla karşılaşma riskleri daha fazladır. Ancak son zamanlarda enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin olması, uygun aşılama çalışmaları, her gün gelişen tedavi teknikleri sayesinde kan ve kan ürünlerine olan ihtiyacın; buna bağlı olarak da invaziv girişim ve hastanede yatışların azalması ile genel olarak dünyada ve ülkemizde HBV ve HCV enfeksiyonu sıklığında düşüş olduğu gözlenmektedir.

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine son on yılda başvuran hastaların Hepatit B ve C seroprevalanslarının bulunması amaçlandı. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesinde 01.01.2002-31.12.2011 tarihleri arasında hemodiyaliz tedavisi almış 3023 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 1696' sı erkek, 1327' si kadındı. HBsAg pozitifliği olan hasta sayısı 107 (% 3,5), Anti-HCV pozitifliği olan hasta sayısı 154 (% 5,1), her iki hepatit belirleyicisinin birlikte görüldüğü hasta sayısı ise 5 (% 0,2) olarak bulundu. HBV ve HCV enfeksiyonuna sahip hastalar; yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği nedeni ve yerleşim yeri kriterlerine göre gruplandırıldı. Çıkan sonuçlar SPSS 15 paket programında ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuç olarak kadınlarda hepatit C, erkeklerde hepatit B; KBY olanlarda Hepatit C, ABY olanlarda Hepatit B; şehir merkezinde yaşayanlarda hepatit C, şehir merkezi dışında yaşayanlarda hepatit B enfeksiyonlarının önemli

derecede daha sık görüldüğü ve istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte 60- 69 yaş aralığında hepatitler açısından yığılma olduğu saptandı.

Çalışmamızda hepatit B ve C seroprevalansı Türkiye ortalamasının altında, birçok Avrupa ülkesinin ortalamasına ise yakın bulunmuştur. Çıkan sonuçlar; etkin enfeksiyon kontrol önlemleri, uygun aşılama çalışmaları ve yakın hasta takibinin, hepatit enfeksiyonu sıklığını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz Hastaları, Hepatit B, Hepatit C, Seroprevalans

ABSTRACT

SEROPREVALANS OF HEPATIT B AND HEPATIT C İN HEMODIALYSIS PATIENTS WHO ADMITTED TO CUMHURİYET UNIVERSITY RESEARCH AND APPLICATION HOSPITAL DURING THE LAST TEN YEARS

Özlem Kaplan

Thesis of Post Graduate, Department of Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. M. Zahir Bakıcı

2013, 85 pages

Hepatitis B and Hepatitis C infections are significant health problems today. The exposure risk to this infections is higher for hemodialysis patients due to frequently and long periods of hospitalization, invasive procedures and deterioration of their immune system. However, the frequency of HBV and HCV infection declines overall in the world and our country due to recent effective infection control measures, appropriate immunization activities and advanced treatment techniques, which decreased the need for blood and blood products, invasive procedures and hospitalization time.

Our aim in this study was to detect the Hepatitis B and C seroprevalances in the patients who admitted to Cumhuriyet University Hospital Hemodialysis Unit in the last decade. The medical records of 3023 patients who received hemodialysis treatment in Cumhuriyet University Hospital Hemodialysis Unit between 01.01.2002-31.12.2011 were retrospectively reviewed. 1696 patients were male and 1327 were female. The number of patients with positive HBsAg is 107 (3.5%), anti-HCV 154 (5.1%) and 5 (0.2%) patients have HBsAg and anti-HCV poztivity together. Patients with HBV and HCV infections were classified according to their age, sex, cause of renal failure and place of residence criteria. Statistical Package for the Social Sciences 15 program was used to evaluate the results and chi-square was the test used. As a result, hepatitis C was higher in womens, chronic renal failures and among the patients who lives in the city center. Whereas hepatitis B was found higher in mens, acute renal failure patients and among those who lives in rural area. İnspite of the fact that there wasn't any statistical significancy, most of the patients were between 60-69 age group.

Hepatitis B and C seroprevalances in our study was lower then our national rate and close to the rates of many European countries. In conclusion we determined that effective infection controls, appropriate immunization and close follow of the patients decreases the Hepatitis infection rate.

Key words: Hemodialysis patients, Hepatitis B, Hepatitis C, Seroprevalance

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteğini ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım, hocam Prof. Dr. M. Zahir Bakıcı' ya, sabır ve ilgiyle çalışmamın her aşamasında yanımda olan Yard. Doç. Dr. Cem Çelik'e, istatistiksel değerlendirmelerimde yol gösteren Yard. Doç. Dr. Ziyet Çınar' a, beni her aşamada motive eden, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan Gönül Kaplan, Aysel Yılmaz ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Hepatit B.....	4
2.1.1 Hepatit B Virusü	4
2.1.1.1 Yapı	4
2.1.1.2 Genomun Yapısı	6
2.1.2 Replikasyon	7
2.1.3 Virusun stabilitesi	7
2.1.4 Bulaşma Yolları	7
2.1.5 Patogenez	9
2.1.6 Epidemiyoloji	9
2.1.7 Klinik Sendromlar	11
2.1.8 Laboratuvar Tanısı	14
2.1.9 Tedavi	17
2.1.10 Korunma	21
2.2 Hepatit C	22
2.2.1 Virusun Yapısı	23
2.2.2 Genomun Yapısı	23
2.2.3 Replikasyon	24
2.2.4 Virusun Stabilitesi	24
2.2.5 Bulaşma Yolları	24
2.2.6 Patogenez	26
2.2.7 Epidemiyoloji.....	27

2.2.8	Klinik Sendromlar	30
2.2.9	Tanı	30
2.2.10	Tedavi	33
2.2.11	Korunma	39
2.3	Hemodiyaliz	41
2.3.1	Böbrek Yetmezliği	42
2.3.1.1	Akut Böbrek Yetmezliği.....	42
2.3.1.2	Kronik Böbrek Yetmezliği	44
2.3.2	Hemodiyaliz Tanımı ve Tarihiçesi	46
2.3.2.1	Hemodiyaliz ve Hepatit B	48
2.3.2.2	Hemodiyaliz ve Hepatit C.....	49
3	GEREÇ VE YÖNTEM	53
4	BULGULAR	55
5	TARTIŞMA	61
6	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
	KAYNAKLAR	72
	ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil2.1. Hepatit B virusunun şematik gösterimi.....	5
Şekil2.2. Dünyada HBsAg prevalansı.....	11
Şekil2.3. Hepatit C virusunun şematik görünümü.....	23
Şekil2.4. Dünyada HCV prevalansı.....	27
Şekil4.1. Hasta sayılarının yıllara göre dağılımı	56
Şekil4.2. Hepatit-B ve C'li hasta sayılarının yıllara göre dağılımı.....	56
Şekil5.1. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCVpozitifliği.....	67
Şekil5.2. Hemodiyaliz hastalarında HBsAg pozitif.....	67

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo2.1. Kronik hepatit B tedavisinde kullanım onayı almış ilaçlar.....	20
Tablo2.2. Hepatit C' de serolojik göstergeler	31
Tablo4.1. Hemodiyaliz hastalarının son on yıldaki hepatit-B ve C oranları.....	55
Tablo4.2. Hepatit-B ve C görülme oranlarının cinsiyete göre dağılımı.....	57
Tablo4.3. Hepatit-B ve C oranlarının böbrek yetmezliği şekline göre dağılımı	58
Tablo4.4. Hepatit-B ve C görülme oranlarının yerleşim yeri kriterine göre dağılımı...	59
Tablo4.5. Hepatit-B ve C görülme oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı	60

KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
KBY	Kronik Böbrek Yemezliği
Anti HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBc	Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBe	Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkaleen fosfataz
AFP	Alfa- feto protein
CDC	Centers for Disease Control
DNA	Deoksiribo nükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
EIA	Enzyme Immuno Assay
ELİSA	“Enzim linked immüno sorbent assay”
GGT	Gama-glutamil transferaz
HCV	Hepatit C virüsü
HBV	Hepatit B virüsü
HBsAg	Hepatit B yüzey (surface) antijeni
HBcAg	Hepatit B kor (core) antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HSK	Hepatoselüler karsinoma
HBIG	Hepatit B Immunoglobulin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFN	İnterferon
Ig	İmmün globülin
US	Ultrason

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, önemli sağlık sorunlarından [1]. Dünyada 350- 400 milyon kişinin HBV ile, 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Tüm siroz vakalarının % 30'unu HBV, % 27'sini HCV oluştururken, tüm hepatosellüler kanser vakalarının % 53'ünden HBV, % 25'inden HCV sorumludur [2]. Serum hepatiti olarak bilinen hepatit B, DNA genomuna sahip bir Hepadnavirus tarafından oluşturulur. Yaklaşık 3 ay süren bir inkübasyon sürecinin ardından ikterik semptomlar gizlice ortaya çıkar. Hastaların % 5-10'unda kronikleşir ve primer hepatosellüler karsinom gelişimi ile ilişkilidir. HCV ise RNA genomuna sahip bir flavovirustur. HBV % 10 oranında, HCV ise % 70 oranında kronik enfeksiyona neden olur [3].

HBV yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBs pozitifliği oranlarına göre dünya düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu, Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ülkeleri ile Japonya orta endemisite bölgeleridir. Bu bölgelerde HBsAg pozitifliği; % 2-7 oranlarındadır [4]. Ülkemizde ise HBsAg pozitifliği; % 1,3-13,8 olarak belirlenmiştir [5]. Endemik bölgelerdeki insanlar, kronik hepatit virüslü annelerin bebekleri, damar içi uyuşturucu kullananlar, birden fazla homoseksüel ve heteroseksüel cinsel ilişki partneri olan insanlar, kan ve kan ürünleri tedavisi alan hemofili hastaları ve diğer hastalar, kan ile teması olan sağlık personeli, zihinsel özürülülerin bulunduğu yerlerdeki kişiler ve personel, hemodiyaliz hastaları ile kan ve organ alıcıları viral hepatitler açısından yüksek riskli gruplardır [3].

HBV ve HCV çevresel kontaminasyonla da bulaşabilmektedir. Buna ilişkin en önemli kanıt, kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda görülen yüksek HCV ve HBV prevalansıdır [6]. Hemodiyaliz hastaları immün sistemlerinin zayıf olması ve parenteral girişimin sık olmasına bağlı olarak HBV ve HCV ile sık karşılaşır [7, 8]. Hemodiyaliz programındaki hastalar, sürekli ayaktan periton diyalizi ve evde hemodiyaliz uygulanan hastalardan daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptir.

Hastalar arasında nozokomiyal bulaşı destekleyen bulgulara rağmen diyaliz ünitelerindeki HCV bulaşının kesin yolu bilinmemektedir [9,10].

HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı, diyaliz ve transplantasyonla tedavi edilen, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir [11,12].

Diyaliz nitelerinde HBV' nin en önemli bulaşma yolu, kontamine ekipmanlar, personelin el hijyenine uyum eksikliği ve birden fazla hastada kullanılan flakonlardır [13]. HBV' nin çevresel yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi (7 gün) nedeniyle çapraz kontaminasyon bulaşta önemli rol oynar. HBsAg diyaliz merkezlerinde klemplerde, diyaliz makineleri kontrol dğmelerinde ve kapı kollarında saptanmıştır [14]. Hemodiyaliz olgularında HBsAg ve anti-HCV pozitifliği çoğunlukla inaktif taşıyıcılık şeklindedir [15]. Kronik asemptomatik enfeksiyonların yüksek insidansı virüsün toplumda yayılımını kolaylaştırır [3].

Kronik hepatitin ortaya çıkma süresi dolmadan hastaların çoğu kaybedilmektedir. Transplantasyon ncesi ve sonrası immün-süpresif tedavi alan hemodiyaliz hastalarında inaktif olan HBV ve HCV aktifleşmekte ve hastalarda fulminant tablo izlenebilmektedir [16]. Hemodiyaliz hastalarında diyalize girme süresi uzadıķa HBV ve HCV prevalansının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir [17]. Diyalize girme süresi 5 yıldan daha az olan hastalarda HCV prevalansı ortalama % 12 iken, diyaliz süresi 5 yılı geçtiğinde % 37'ye çıkmıştır [14, 18]. Seroprevalansın artması ve yetersiz immün yanıt kronikleşme riskini arttıracaktır. 1992 yılından bu yana ABD' de 30 nozokomiyal HBV salgını olmuş ve bunların 10 tanesi hemodiyaliz ünitelerinde gerçekleşmiştir. En çok bulaş ilaç ampullerinin çoklu kullanımıyla olmuştur (% 30,3). ABD de 1994 yılındaki 5 salgının analizinde izolasyon, serolojik tarama, aşılamadaki yetersizlikler, personelin ekipman ve cihazları hastalarda ortak kullanması neden olarak saptanmıştır [19, 20].

Centers for Disease Control (CDC) tüm hemodiyaliz hastalarına hepatit B aşısı yapılmasını önermektedir. Rekombinant hepatit B aşısı; 0, 1, 2, 6 ncı aylarda çift doz yapılmalıdır (40mcg/ 2ml). Anti- HBs titresi en az 10 IU/ L olmalıdır. Yeterli titre oluşmamışsa 1 ve ya 2 doz daha yapılmalıdır [21]. TC. Sağlık Bakanlığınca 18.08.2007 tarihinde yayımlanan yönetmelikte, diyalize ilk defa başlayacak hastalarda son 1 ay içerisinde bakılmamışsa HCV için test yapılması önerilmektedir. Yönetmelikte hemodiyaliz hastalarının takibinde; HCV(-) olan hastalarda testin 3 ayda 1 kez, HCV(+) hastalarda ise yılda 1 kez tekrarlanacağı belirtilmiştir [22].

Türkiye’de hemodiyaliz hastası nokta prevalansı 2009 yılı verilerine göre; milyon başına 819 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliği % 4,4, anti- HCV pozitifliği % 9,8 oranlarındadır. Bu oranlar 2004 yılı verilerinde ise; HBsAg için % 4,9, HCV için %19,4’tür. Yıllar içerisinde hepatit seropozitifliğinde azalma olduğu görülmektedir [23].

Hemodiyaliz ünitelerindeki seropozitifliğin azalmasının nedeni, öncelikle hasta bakımı veren personelin koruyucu tedbirler konusunda eğitilmesi, temiz-kirli alanların ayrımı ve diyaliz merkezlerinde seronegatif her vakaya hepatit aşısının uygulanmasıdır [24].

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine 01.01.2002–31.12.2011 yılları arasında başvuran hastaların hepatit B ve hepatit C seroprevalanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT B

2.1.1 Hepatit B Virus (HBV)

Hepadnavirusların başlıca üyesidir. Bu ailenin diğer üyeleri arasında dağ sıçanı, sincap ve ördek hepatit virusları yer alır. Bu virusların doku tropizmi ve konakçıları kısıtlıdır. HBV yalnızca insanlarda ve şempanzelerde karaciğeri ve daha düşük oranda da böbrek ve pankreası enfekte eder [3].

2.1.1.1 Yapı

HBV küçük zarflı bir DNA virusudur. Spesifik olarak genomu küçük, çembersel, yalnızca 3200 nükleotidden oluşan, kısmi çift iplikli DNA içerir. Bir DNA virüsü olmasına karşın ters transkriptaz enzimi kodlar ve bir ara RNA molekülü aracılığıyla replike olur. Dane partikülü olarak adlandırılan virion 42 nanometre (nm) çapındadır. Virionlar bir zarflı virustan beklenmeyecek düzeyde stabildir. Etere, düşük PH'a, dondurma ve ılımlı düzeyde ısıtmaya dirençlidirler. Bu özellikler, bir kişiden diğerine bulaşı kolaylaştırırken, dezenfeksiyonu da zorlaştırır [3].

HBV viryonu; bir proteinkinaz, ters transkriptaz, ribonükleaz H etkinliğine sahip bir polimeraz ve genoma bağlı bir P proteini içerir. Bu yapı hepatit B "core" (özyapı) antijeni (HBcAg) tarafından oluşturulan ikozahedral bir kapsid ve hepatit B "sürface" (yüzey) antijeninin (HBsAg) 3 formundan oluşan bir zarf tarafından çevrelenir. Hepatit B e antijeni (HBeAg) protein dizisinin çoğunu HBcAg ile paylaşır; ancak hücre tarafından farklı bir biçimde işlenir, öncelikle seruma salgılanır, kendiliğinden (kapsid antijenine benzer biçimde) bir araya gelmez ve farklı antijenik determinantlar eksprese eder [3].

Enfekte kişilerde HBsAg içeren partiküller seruma salınır ve gerçek viryonlardan sayıca çoktur. Bu partiküller küresel ya da flamantöz olabilir. Bu yapılar immünojenik olup, HBV' ye karşı ilk yapılanan ticari aşılarda kullanılmışlardır.

Başlangıçta Avustralya antijeni olarak tanımlanan HBsAg, aynı gen tarafından kodlanan ve aynı çerçevede okunduğu halde farklı AUG başlangıç kodonlarından proteine çevrilen üç glikoproteinden oluşur [3].

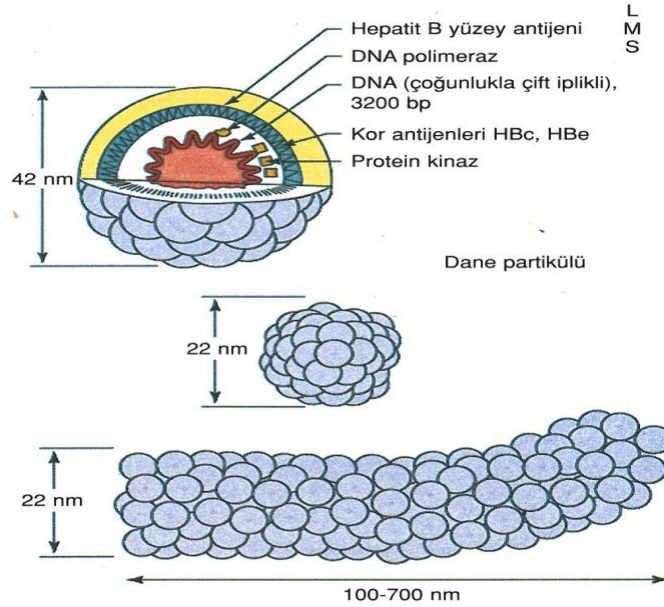
S glikoproteini(gp) : gp27; 24- 27kDa (kilodalton)

M glikoproteini: gp36; 33- 36kDa

L glikoproteini: gp42; 39- 42kDa

S glikoproteini M glikoproteinince tamamen kapsanır, o da L glikoproteinince kapsanır. Bu formların tümünün C ucu aminoasit dizileri aynıdır [3].

HBsAg partiküllerinin ana bileşeni S glikoproteinidir; bunlar kendiliğinden bir araya gelerek hücrelerden salınan 22 nm' lik küresel partikülleri oluşturur. Serumda bulunan flamantöz HBsAg partikülleri daha az miktarlarda da M ve L glikoproteinleri ile diğer proteinler ve lipitler içerir. L glikoproteini bir oryantasyonda virüsü karaciğer hücrelerindeki reseptörlere bağlarken, diğer bir oryantasyonda zarfı kapside bağlayarak virusun bir araya gelmesini sağlar. HBsAg glikoproteinleri gruba özgü ("a" diye adlandırılan) ve türe özgü ("d" ya da "y" ve "w" ya da "r") determinantlar taşır. Bu antijenlerin farklı kombinasyonları sonucu epidemiyolojik belirleyici olarak kullanılan sekiz HBV subtipi ortaya çıkar [3].



Şekil 2.1 Hepatit B virüsünün şematik gösterimi

2.1.1.2 Genomun Yapısı

Hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip olan HBV'nin genomu 3200 nükleotid içermektedir. Sirküler yapıdaki bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif polariteli ipçik tam bir halka oluşturur, pozitif polariteli ipçik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunur. Negatif ve pozitif ipçiklerin 5 ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutar. Her iki ipçik üzerinde "Direct repeats 1" (DR1) ve "Direct repeats 2" (DR2) olarak tanımlanan 10–12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif ipçigin 5 ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçigin 5 ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rc DNA) olarak adlandırılır. HBV, proteinleri sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır;

S Geni: Büyük (39 kDa), orta (31 kDa) ve küçük (24 kDa) yüzey proteinlerini kodlar.

C Geni: iki ayrı protein sentezletir. Bunlar 21 kD'luk çekirdek proteini (HBcAg) ve 30 aminoasitlik pre-C ürününü taşıyan 16 kDa'luk infektivite proteinini (HBeAg) kodlar.

P Geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

X Geni: X proteinini kodlar.

Bu gen bölgelerinden viral komponentlerin sentezi, dört ayrı mRNA aracılığıyla olur.

Bunlar;

1. 3.5 kb'lık mRNA: Negatif polariteli ipçikten sentezlenir, hem genom replikasyonu için kalıp görevi görür hem de precore/core ve polimeraz proteinlerini sentezletir.
2. 2.4 kb'lık mRNA: Üç ayrı başlangıç kodonunu içerir. Amino terminalindeki başlangıç kodonunda başlayan sentez ile preS1, preS2 ve S proteinlerini içeren L yüzey proteinini oluşturur. M yüzey proteini ise ikinci okuma kodonundan başlayarak sentezlenir, preS2 ve S proteinlerini içerir. S proteini en küçük protein olup üçüncü başlangıç kodonundan başlayarak sentezlenir.
3. 2.1 kb'lık mRNA: PreS2 ve S proteinlerini sentezletir.
4. 0.7 kb'lık mRNA: X proteinini sentezletir [25].

2.1.2. Replikasyon

Virus hücreye girdiğinde ilk yapacağı şey eğer savunma sistemini aşabilirse karaciğer hücrelerini enfekte etmektir. Replikasyonun ilk aşaması; HBV'nin hepatosite tutunması ve hücre içine girmesidir. Virus, karaciğer hücrelerinin zarına yapışır ve içine doğru hareket etmeye başlar [26].

Kor parçacığı içindeki DNA ve DNA polimerazı, karaciğer hücrelerinin çekirdeğine aktarır. Hepatit B, DNA hücre nükleusuna girdikten sonra messenger RNA'yı kullanarak yüzey (HBs) proteinleri, kor (HBc) proteini, DNA polimeraz, HBe protein, HBx protein ve diğer tanımlanmamış enzim ve proteinlerin yapımına neden olur. DNA polimeraz, karaciğer hücrelerine Messenger RNA'dan hepatit B DNA kopyalarını yaptırır. Hücre, virusun canlı kopyalarını bir araya getirir. Buraya kadarki işlemler boyunca virusun adaptasyonu karaciğer hücresi tarafından inşa edilmiş olur. Fazla sayıda yüzey proteini oluşturulduğundan bunlar birbirine yapışarak küçük küresel ve zincir gibi yapılar oluşturur. Bu da mikroskop altında görülen klasik "buzlu cam" görüntüsüne neden olur. Virüs kopyaları ve fazla miktardaki yüzey antijeni karaciğer hücrelerinden çıkar ve kana geçer. Kandan da diğer karaciğer hücrelerini enfekte ederek replikasyonuna etkili bir şekilde devam eder [26].

2.1.3. Virusun Stabilitesi

HBV, 30–32°C' de saklandığında en az 6 ay, -20°C' de ise 15 yıl infektivitesini kaybetmemektedir. Çok yoğun olmayan eter ve asit (pH: 2,4) etkisinde 6 saatte 98°C' de 1 dakikada veya 60°C' de 10 saatte infektivitesini yitirmektedir. Serum içerisindeki virusun infektivitesi doğrudan kaynatmakla 2 dakikada 121°C ve 0,5 atmosfer basınç altında 20 dakikada, 160°C' de kuru sıcak hava ile 1 saatte kaybolmaktadır. 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, % 0,1- 2 sıvı gluteraldehid, % 70 izopropil alkol, % 80 etil alkolde 2 dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir [27]. HBsAg % 2,5 sodyum hipoklorid varlığında 3 dakikada antijenik özelliğini ve infektivitesini yitirir [28].

2.1.4. Bulaşma Yolları

HBV enfeksiyonunun bulaşması yatay ya da dikey olabilir. HBV'nin bulaşma tarzı ve epidemiyolojisi ülkedeki endemisiteye ve yaşam kültürüne bağlıdır. Dikey bulaşma anne karnında transplasental, perinatal veya postnatal olabilir, sıklıkla perinataldır ve doğum sırasında enfekte kanın, amnios sıvısının yutulmasına, materno-fötal

mikrotransfüzyona bağlıdır. Dikey bulaşıcılık, çocuk yaş grubunda özellikle endemik bölgelerde önemlidir. Yatay bulaşıcılık ise temas ile olan bulaşma şeklidir. HBsAg dışkı, idrar, safra, gözyaşı, tükürük, semen, anne sütü, vajina salgısında da bulunur [29].

Parenteral Yol

Kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan kesici-delici aletler aracılığıyla bulaşma en önemli bulaşma yoludur. HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif olanlardan yapılan kan ve dokuların aktarımı ile de virüsün bulaşabildiği gösterilmiştir [27-29]. Transfüzyon ile HBV bulaş riski İngiltere’de 1:260.000, Kanada’da 1:153.000 ve ABD’de 1:205.000 olarak belirlenmiştir [30].

Cinsel Yol

Taşıyıcıların cinsel salgılarında HBV bulunur ve cinsel eşlerinin mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona neden olur. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır [31].

Perinatal Yol

Transplental (in utero), perinatal veya postnatal anne sütü ile bulaşma olabilir. İn-utero bulaşma %10-15 oranındadır. En sık doğum sırasında enfekte kan ve salgılar aracılığıyla bulaşma olmaktadır. HBeAg pozitif olan annelerden bulaşma daha yüksek orandadır [32].

Horizontal Yol

Özellikle Ortadoğu, Afrika ve Hindistan gibi endemisitesi yüksek olan bölgelerde aynı evde yaşayanlar arasında geçişler olduğu görülmüştür. Virusun tükürük ve idrarda bulunması, özellikle bu yollarla bulaşma olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif olgularda, idrarda HBV DNA pozitifliği % 91 oranında bulunmuştur [33].

Nozokomiyal Yol

Hastane ortamında HBV ile enfekte ekipmanların kullanımı, enfekte alanların uygun şekilde dezenfeksiyonunun yapılmaması, koruyucu önlemlere uyulmadan çalışma (özellikle hemodiyaliz ünitelerinde HBV ile enfekte kişilerin cihaz ve odalarının ayrılması) gibi nedenlerle de bulaş olabileceği düşünülmektedir [33].

2.1.5. Patogenez

Virus alındıktan sonra 3 gün içinde karaciğerde çoğalmaya başlar. Ancak enfeksiyöz doza, enfeksiyon yoluna ve kişiye bağılı olarak semptomlar 45 gün ya da daha uzun bir süre boyunca görülmeyebilir [3, 34].

Virus hepatositlerde minimal sitopatik etki oluşturarak çoğalır. Enfeksiyon uzun süre karaciğer hasarı (karaciğer enzimlerinde artma) ya da semptom oluşturmaksızın sürer. Bu süreçte HBV genom kopyaları hepatosit kromatinine entegre olur ve latent kalır. Hücresel bağışıklık ve yangı, enfekte hepatositleri ortadan kaldırarak semptomlara ve HBV enfeksiyonunun rezolüsyonuna yol açar. HBc antijenindeki epitoplara başlıca T-hücre antijenleridir. Enfeksiyona karşı yetersiz T-hücre yanıtı genellikle daha ılımlı olmasına, enfeksiyonun ortadan kaldırılamamasına ve kronik hepatit gelişimine neden olur. Antikorlar virusun karaciğere ulaşmasını engelleyerek ilk enfeksiyona karşı koruyucu olabilir. Enfeksiyonun daha sonraki aşamalarında, serumdaki yüksek HBsAg miktarları nötralizan antikorlara bağlanarak ve etkilerini bloke ederek antikorların enfeksiyonu önleme kapasitesini sınırlar. HBsAg ve anti-HBs arasında oluşan immün kompleksler aşırı duyarlılık tepkimelerine neden olarak vaskülit, artralji, döküntü ve böbrek hasarı gibi sorunlara yol açar [3,34].

İnfant ve küçük çocuklar gelişmemiş hücresel bağışık yanıtı sahip olup enfeksiyonu ortadan kaldırmada daha az başarılıdır. Ancak doku hasarı daha azdır ve daha ılımlı semptomlar gösterirler. Perinatal olarak enfekte olan infantların % 90 kadarı kronik taşıyıcı olur, bu kişilerde viral replikasyon uzun dönem sürer. Enfeksiyonun akut fazı boyunca karaciğer parankiması, özellikle hepatik lobulün santral veni etrafındaki hepatositlerde hücresel şişme ve nekrozdan oluşan dejeneratif değişiklikler gösterir. Enflamatuvar hücre infiltratı başlıca lenfositlerden oluşur. Enfeksiyonun rezolüsyonu, parankimanın rejenere olmasına olanak sağlar. Fulminan enfeksiyonlar, kronik enfeksiyonun aktifleşmesi veya delta ajanı ile koenfeksiyon kalıcı karaciğer hasarı ve siroza neden olur [3, 34].

2.1.6. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü B hepatiti taşıyıcılığının tüm dünyada 400 milyona ulaşacağını bildirmektedir. ABD’de yıllık yeni HBV enfeksiyonu 200.000-300.000 civarındadır; yılda 5.000 kişi bu enfeksiyondan dolayı kaybedilmektedir. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri 3 gruba ayrılır [35].

1. Yüksek Endemisite Bölgeleri

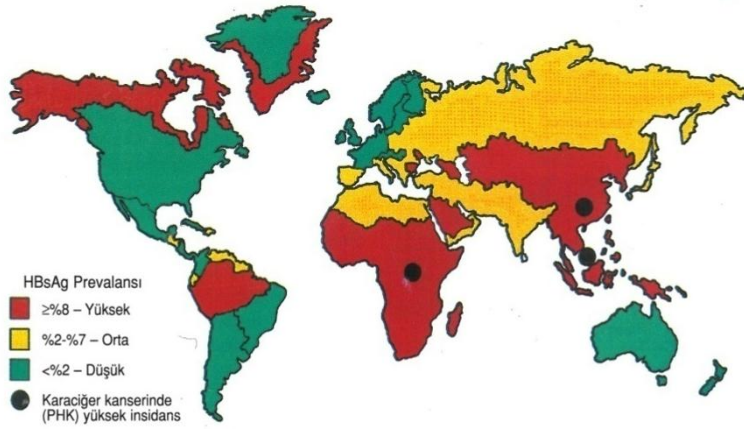
Toplumda HBsAg pozitifliği % 8'in üzerindedir. Dünya nüfusunun % 45' i bu bölgelerde yaşar. Japonya ve Hindistan dışında kalan birçok Asya ülkesi, Amazon bölgesi, Pasifik adaları, Avustralya ve Yeni Zelanda yerlileri bu grupta yer alır. Bu ülkelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski % 60'tan fazladır. Çoğu enfeksiyon, kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Bu toplumlarda tüm hastalar içinde, perinatal bulaşma gebelerdeki HBsAg pozitifliği oranına bağlıdır. Anne HBsAg ve HBeAg pozitif ise immünoprolaksi uygulanmadığı takdirde bebek % 70- 90 oranında enfekte olur. Anne HBsAg pozitif, HBeAg negatif ise bu oran % 5- 20'ye iner. HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri doğumda enfekte olmamışlarsa erken çocukluk döneminde yakın temas ile enfekte olurlar. Güneydoğu Asya ülkelerinde HBsAg pozitif annelerin % 35-50'si HBeAg pozitif olup çocuklukta kronik HBV enfeksiyonlarının %30-50'si perinatal yolla kazanılmıştır. Diğer bölgelerdeki HBsAg pozitif kadınların HBeAg pozitifliği düşük olup bulaşma daha çok erken çocukluk dönemine kaymıştır. Bu ülkelerde çocuklarda kronik enfeksiyon gelişmesi % 1-2 oranında olup perinatal bulaş olguların % 10- 20'sinden sorumludur [35].

2. Orta Endemisite Bölgeleri

HBsAg pozitifliği % 2-7 arasında olup dünya nüfusunun % 43'ü bu bölgelerde yaşar. Bu bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski % 20-60 olup, enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülür. Gebe kadınların % 2-7'si HBsAg pozitif olup bunların % 20'den az bir kısmı HBeAg pozitifdir. Kronik enfeksiyonların içinde perinatal enfeksiyon daha seyrekdir (%10-20). Kuzey Afrika ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Doğu Avrupa ve Rusya orta endemisite ülkeleri arasında yer alır [35].

3. Düşük Endemisite Bölgeleri

Toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2'nin altındadır ve dünya nüfusunun % 12'si bu bölgelerde yaşar. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ve Avustralya düşük endemisite ülkeleridir. Bu ülkelerde hayat boyunca HBV enfeksiyonuyla karşılaşma riski % 20'den azdır. Enfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür [35].



Şekil 2.2 Dünyada HBsAg prevalansı

Endemisitesi düşük olan bölgelerde enfeksiyon yatay bulaşır, yüksek endemik bölgelerde perinatal bulaşıcılık ön plandaysa da bu bölgelerde yapılan çalışmalar yatay bulaşmanın da önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle Güneydoğu Asya ve Japonya’ da perinatal bulaşma çok yaygındır. Ülkemizde hem dikey hem de yatay bulaşma önemlidir. Yatay bulaşma çocuklarda aile içi sıkı temasla olur. Zekâ özürülülerin devam ettiği okullarda da yatay bulaşma önemlidir [36].

HBV’nin bulaşması o ülkenin yaşam tarzına da bağlıdır, ülkemizde sünnet, kan kardeşliği önemli bulaşma yollarıdır. Cinsel yaşamın ergenlikte başladığı ülkelerde cinsel yolla bulaşma önem kazanmıştır. Ülkelerin bulaş yollarının bilinmesi HBV’ye karşı aşılama zamanını daha iyi ortaya koymaktadır [36].

2.1.7. Klinik Sendromlar

1.Akut HBV Enfeksiyonu

- I. İnkübasyon Dönemi: Etkenle temas ile sarılığın ortaya çıktığı ilk gün arasındaki 30–180 günlük süredir.
- II. Pre ikterik Dönem: Halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, karnın sağ üst kadranında ağrı, bazı vakalarda gribal enfeksiyona benzer belirtiler ve ateşin olduğu ortalama 3–10 günlük süredir.
- III. İkterik Dönem: Sarılık, açık renkli idrar, koyu renkli gayta, servikal lenfadenopati, deride kaşıntı izlerinin görüldüğü dönemdir. Bu dönemde çoğunlukla ateş düşer, baş ağrısı ve artralji azalır ya da görülmez. Fizik muayenede % 70 oranında hepatomegali ve % 20 oranında splenomegali gözlenir.

Fulminan hepatit ikterik hastaların yaklaşık % 1'inde ortaya çıkar ve fatal olabilir. Bu durum, daha ciddi semptomlar ve asit, kanama gibi ciddi karaciğer hasarı göstergeleri ile kendini belli eder.

IV. İyileşme Dönemi: Bu dönemde sarılık ve diğer semptomlar kaybolur, hasta birkaç hafta içinde kendisini iyi hisseder [37].

2. Kronik HBV Enfeksiyonu

Altı aydan uzun süre devam eden bütün HBV enfeksiyonları kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır.

3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı

Hepatit B virusunu taşımakla birlikte karaciğerde nekroz ve inflamasyonun bulunmadığı ve viral replikasyonun sonlandığı veya belirli limitlerin altında kaldığı hastaların durumu inaktif taşıyıcılık olarak tanımlanır. Bu tanım için gereken kriterler;

-HBsAg (+) ve 6 aydan uzun süreli

-HBeAg (-) / Anti HBeAg (+)

-HBV DNA < 2000 IU/ ml (104 kopya/ml)

-ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal

-Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulguların görülmemesi.

İnaktif taşıyıcılık selim bir klinik seyre sahip olmasına rağmen bu kişilerin bazılarında zaman içerisinde hastalığın aktifleştiği görülebilir. Bazı hastalarda ise zamanla HBsAg de kaybolup enfeksiyon tamamen sonlanabilir. İnaktif HBsAg taşıyıcıları için eskiden sağlıklı taşıyıcı veya asemptomatik taşıyıcı gibi ifadeler kullanılmaktaydı. Yanlış anlaşılmalara yol açabilen bu kavramlar günümüzde terk edilmiştir.

4.Kronik Hepatit

Aktif viral replikasyon bulguları (HBeAg ve / veya HBV DNA pozitifliği) ile birlikte karaciğerde belirgin bir inflamatuvar aktivitenin mevcut olduğu olgulardır. Kronik hepatitin, HBeAg nin pozitif veya negatif olmasına göre iki farklı formu mevcuttur.

1- HBeAg (+) Kronik Hepatit

-HBsAg (+) ve 6 aydan uzun süreli

-HBeAg (+)

-HBV DNA > 20 000 IU/ml (105 kopya/ml)

-Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği

-Karaciğer Biyopsisi: Belirgin inflamatuvar aktivite

2- HBeAg (-) Kronik Hepatit

-HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli

-HBeAg (-)/ Anti HBe (+)

-HBV DNA > 2 000 IU/ml (10⁴ kopya/ml)

-Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği

-Karaciğer Biyopsisi: Belirgin inflamatuvar aktivite

5. Kronik Hepatitin Akut Alevlenmesi

ALT seviyesinin öncesine göre en az iki kat artması ve normalin üst limitinin 10 kat üzerinde bulunması durumudur.

6. Reaktivasyon

İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş hepatiti olanlarda karaciğerdeki nekroinflamasyonun yeniden başlaması durumudur.

7. HBeAg Serokonversiyonu

Hepatit B' li hastada HBeAg' nin negatifleşip, anti HBe nin pozitifleşmesidir. Sadece HBeAg negatifleşip, anti HBe oluşmamışsa bu durum serokonversiyon olarak adlandırılmamalıdır.

8. Occult (Gizli) Hepatit B Enfeksiyonu

HBsAg (-) bir olguda HBV DNA nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında anti HBs ve anti HBc pozitifliği veya sadece anti HBc pozitifliği de görülebilir [38].

Kronik HBV Enfeksiyonunun Patogenezi ve Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

1- İmmun Tolerans Dönemi

Özellikle hastalığın perinatal bulaşma ile başladığı olgularda belirgin şekilde gözlenen bir evredir. Organizmanın virusa karşı gösterdiği immün tolerans viral replikasyonun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlar. Buna karşılık immün yanıt mekanizması üzerinden ortaya çıkacak olan karaciğer hasarı gelişmediğinden hastalığın biyokimyasal bulguları (ALT, AST) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunur.

2- İmmun Temizlik (Yanıt) Dönemi

Önceki evrenin yıllar- on yıllar sonrasında, virusa karşı gösterilen tolerans kırılmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla

ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir, bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg pozitif karaciğer sirozları).

3- İnaktif Dönem

İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV DNA (-) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür.

4-Reaktivasyon Dönemi

İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (İmmün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgularda ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik B hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinden olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur [39].

2.1.8. Laboratuvar Tanısı

1. Serolojik Tanı

HBV' nin üç major antijeni vardır;

- HBsAg: Hepatit B surface (yüzey) antijeni

- HBeAg: Hepatit B e antijeni

- HBcAg: Hepatit B c (core-çekirdek) antijeni. Kanda bulunmaz, karaciğer hücrelerinde bulunur.

HBV'nin üç major antikoru vardır;

- Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor

- Anti-HBe: Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor

- Anti-HBc: Hepatit B c antijenine karşı oluşmuş antikor. Akut dönemde oluşmuş ise Anti-HBc IgM, hastalığın akut dönemi geçtikten sonra ortaya çıkmış ise Anti-HBc IgG adı verilir.

HBsAg, akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren göstergedir. Virusa maruz kaldıktan sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilir ve 4-14 hafta kanda bulunabilir. Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir;

1. Hastalığın akut dönemidir.

2. Hastalığı gecirdikten sonra bağışıklık oluşmamıştır (sağlıklı taşıyıcılar, kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri).

Anti-HBs, iyileşme döneminde ortaya çıkar. Akut hepatit geçirildikten sonra % 10-15 olguda pozitifleşmeyebilir. Bağışıklığı yansıtır ve ömür boyu pozitif olarak kalır. Akut enfeksiyon geçirildikten sonra 6 ay içinde HBsAg kandan kaybolmaz ve anti-HBs oluşmaz ise kronikleşmeden şüphelenmek gerekir. Anti-HBs pozitifliği doğal yoldan virüsü almakla veya aşılama sonucunda elde edilir [40].

Anti-HBc, hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir göstergesidir. Bazı olgularda HBsAg hızla kaybolurken, anti-HBs oluşmaya başlamıştır. Akut dönemde iki test de negatif sonuç verebilir. Bu döneme pencere dönemi denir ki bu dönemde de anti-HBc IgM testi pozitiftir. Anti-HBc IgG testinin pozitif bulunmasının tek anlamı kişinin HBV ile temas ettiğini göstermesidir. Anti-HBc IgG enfeksiyonun en güvenilir göstergesi olduğundan HBV ile teması ortaya çıkartmak için mükemmel bir tarama testidir. Virus kanda temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu titresi azalmakla birlikte pozitif olarak kalır. Eğer testler sonucunda anti-HBs IgG negatif olarak bulunursa kişinin virüsle hiç karşılaşmadığını ve HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığını düşündürmelidir [40].

HBeAg, akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenir. Kanda bulunması virusun aktif olarak çoğaldığını ve yüksek derecede infektiviteyi yansıtır. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürmelidir. Anti-HBe'nin belirmesi ise infektivitenin gerilediğini ve virusun çoğalmasının durduğunu düşündürmelidir [40].

HBV DNA, viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. PCR yöntemi ile kalitatif (+/-), hibridizasyon yöntemi ile kantitatif (pg/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut evrede semptomlar başladığında genellikle kaybolur [40].

2. Direkt Tanı

HBV erişkin ve fetal hepatosit kültürlerinde üretilebilir fakat bu tanı yöntemi rutin kullanım için uygun değildir [41-43].

3. Moleküler Tanı

HBV infeksiyonunda, replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın gösterilmesi son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Bu amaçla kullanılan yöntemler, hibridizasyon ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri olarak iki başlık altında toplanabilir [41-43].

Hibridizasyon: Birbirine uyumlu şifreye sahip iki molekülün özgül olarak birleşmesi anlamına gelir. Hibridizasyon yöntemlerinde, DNA veya RNA'dan oluşturulmuş, çeşitli enzimler, antijenler, kemiluminesan bileşikler ya da radyoizotoplarla işaretlenmiş ve aranan hedef nükleik aside özgüllükle bağlanan dizilere sahip probalar kullanılır. HBV DNA'nın serumda gösterilmesi için kullanılan slot hibridizasyon yönteminde duyarlılık sınırı 10-500 pg/ ml (pg/ ml yaklaşık 105 kopya/ mL' ye eşdeğerdir), likit faz hibridizasyon yönteminde ise yaklaşık 1.6- 5 pg/ml' dir. Hibridizasyon tekniğinin duyarlılığının fazla olmaması nedeniyle, tanı koyma ve tedavi takibinde kullanımı sınırlıdır [41-43].

Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemleri (PCR): PCR (Polymerase Chain Reaction: Polimeraz zincir reaksiyonu) bilinen en eski amplifikasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem in vitro olarak DNA'nın hedef bölgesinin çoğaltılması ve çoğaltılan bölgenin jel elektroforezinde yürütülerek saptanmasıdır. HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR yöntemidir. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA

(10–50 kopya/ mL) tespit edilebilmektedir. Diğer taraftan hibridizasyon tekniğinde tespit edilebilen 1 pg/ mL, yaklaşık 105 kopya/mL'ye tekabül eder [41-43].

2.1.9. Tedavi

Riskli Gruplar;

- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü olanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zekâ ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler [44,45].

Serumunda HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada öncelikli olarak ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığı varlığını gösterecek ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, Total protein, albümin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı çalışılmalıdır. HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik testler (Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) yapılmalıdır. Karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır. Koenfeksiyon olasılığı nedeniyle anti- HCV, anti- HDV ve anti- HIV çalışılmalıdır. Hepatit A bağışıklığının belirlenmesi için Anti- HAV IgG araştırılmalıdır. Üst batin ultrasonografisi yapılmalıdır [46].

Akut Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi olmamakla birlikte semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, tranklizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı- elektrolit desteği yapılmalıdır [47].

İmmün yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları (Lamivudin, adefovir dipivoksil, famsiklovir) kullanılmamalıdır. Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/ dL' nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2- 3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastaneye yatırılarak izlenmelidir [47].

Hepatit B immünoglobulini, bulaşı izleyen 1 hafta içerisinde ve HBsAg (+) annelerin yenidoğan bebeklerine hastalıktan korumak ve iyileştirmek için uygulanabilir. Ağır akut B hepatitinde (T bilirubin > 10 mg/ dl + INR> 1,9) nükleozid analoglarının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. ALT, AST, alkalin fosfataz, bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanı hastanede yatış süresince haftada bir kez bakılmalı ve daha sonra değerler normale dönünceye kadar 2-4 haftada bir takip edilmelidir [47].

Akut Fulminant B Hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur. Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksekti [48].

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığında; Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir [48].

Hepatosellüler kanser (HSK) için; 6 ayda bir kez US ve AFP kontrolü ile izlem yapılmalıdır. Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır [48].

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

1- Sirozu Olmayan Hastalarda

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir.

1. ALT değeri normalin üstünde olan hastalar

2. ALT değeri sürekli normal olan hastalardan

A-Yaşı 35 veya üzerinde olanlar

B-İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST > ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite indeksi (HAI; Grade) 6 veya Fibrozu (Stage) 2 olan hastalara tedavi verilmelidir. ALT seviyesi normal olan olgularda 3- 6 ayda bir ALT kontrolü, 6- 12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır.

2- Sirozu Olan Hastalarda

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5- 6/ 6 olanlar) hastalarda ölçülebilir. HBV DNA' sını olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur [49].

Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa- 2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Tablo 2.1) [13, 14]. Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (-) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA'da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile % 25, % 40-44, % 21, % 67, % 60 ve % 76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile % 27 vakada sağlanabilirken bu oran oral antiviral kullananlarda % 16-20 oranlarında kalmaktadır.

Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile % 3 oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda % 1, adefovir ve telbivudin kullananlarda % 0, entekavir kullananlarda % 2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda % 3,2 oranında bildirilmiştir [50].

Tablo 2.1 Kronik hepatit B tedavisinde ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlar

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135- 180µg / haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/ kg/ haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/ gün	*
Adefovir	10 mg/ gün	*
Entekavir	0.5- 1 mg/ gün	*
Tenofovir	300 mg/ gün	*
Telbivudin	600 mg/ gün	*

*HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

Tedavi Yanıtı

1-Primer Yanıtsızlık

Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.

2-Kısmi Virolojik Yanıt

Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ ml azalma olması fakat bu azalmanın real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.

3-Virolojik Yanıt

İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.

4-Serolojik Yanıt

HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.

5-Biyokimyasal Yanıt

Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

6-Histolojik Yanıt

Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

7-Tam yanıt

Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

8-Tedavi Sonu Yanıt

Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.

9-Kalıcı Yanıt

Tedavi kesildikten 6- 12 ay sonra elde edilen yanıttır [50].

2.1.10. Korunma

Kan ve kan ürünleri ile HBV geçişi, donör kanlarının HBsAg ve anti- HBc varlığı yönünden taranması ile büyük oranda azaltılmıştır. HBV bulaşının önlenmesi için, HBV taşıyıcısı ile cinsel ilişkiden ve virüsün yayılımını kolaylaştıracak yaşam biçimlerinden kaçınmak gerekir[45, 51-53].

Tüm yenidoğanlar HBV' ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır. Adolesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır. HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır. HBV ile enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır. HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır. Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir. HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır. Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır [45, 51-53].

Aşılama

İnfantlar, çocuklar ve özellikle yüksek risk grubundaki insanlar için önerilmektedir. HBsAg (+) annelerin yenidoğanları ve kaza eseri deri ve ya mukoza yolu ile HBsAg (+) kişilerin kan ve sekresyonları ile temas eden kişiler için maruziyet sonrası aşılama bile yararlıdır. Annelerin aşılanması bebeklere ve daha büyük çocuklara bulaş olasılığını ve aynı zamanda kronik HBV taşıyıcılarının sayısını azaltabilir. Kronik HBV'den korunma primer hepatosellüler karsinom insidansını düşürecektir [45].

HBV aşıları subunit aşılardır. İlk HBV aşısı kronik enfekte kişilerden elde edilen insan plazmasındaki 22nm'lik HBsAg partiküllerinden üretilmiştir.

Genetik olarak düzenlenmiş olan bugünkü aşı, HBsAg için S geni içeren plazmidin bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* içerisine konulması ile üretilmiştir. Protein, partiküller oluşturacak biçimde kendiliğinden bir araya gelir ve bu immünojenitesini artırır. Aşı 0, 1 ve 6. aylarda veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda yetişkinlerde deltoid, bebeklerde uyluktan kas içine uygulanır. Herhangi bir aşı ile başlanan aşı programına diğer bir aşı ile devam edilebilir. HBV için bulaş riski olanlarda uygun aşılama ile etkin antikor düzeyi oluşup, oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi saptananlarda (>10 IU/ml) ilave hatırlatma dozlarına gerek yoktur. Aşılama sonrası kişilerin % 95' ten fazlası, koruyucu antikor geliştirir. Tek serotip ve konak kısıtlılığı immünizasyon programının başarılı olmasını sağlar [3].

Evrensel Korunma Önlemleri

HBV bulaşını sınırlamak için kullanılır. Tüm hastaların enfekte olduğu varsayılmalıdır. Eldiven, kan ve vücut sıvılarıyla uğraşıldığında gerekli olup, ayrıca koruyucu giysi ve gözlük de kullanılabilir. İğne ve kesici aletler için özel bir dikkat sarf edilmelidir. HBV ile kontamine materyal % 10' luk çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir; birçok zarflı virüsün aksine, HBV deterjanlar tarafından inaktive edilememektedir [51].

HEPATİT C

Hepatit C virusu, NANBH (ne- A, ne- B hepatit) olan bir kişinin kanı ile enfekte bir şempanzeden, viral RNA'nın izolasyonu ile 1989 yılında tanımlanmıştır. Kandan elde edilen viral RNA, ters transkriptaz ile DNA' ya çevrilmiş, proteinleri eksprese edilmiş ve NANBH' lı kişilerden elde edilen antikorlar daha sonra viral proteinleri saptamada kullanılmıştır. Bu çalışmalar halen hücre kültüründe üretilmeyen bu virüsü saptamada kullanılan ELİSA'nın, genomik yöntemlerin ve diğer testlerin gelişimine yol açmıştır [3].

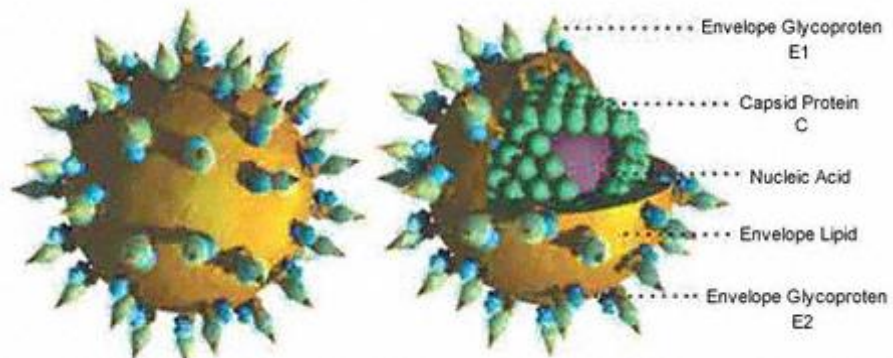
HCV, NANBH virüs enfeksiyonlarının başlıca nedenidir. Kanların HCV açısından rutin taranmasından önce ise transfüzyona bağlı hepatitlerin ana etkeniydi. Dünyada 170 milyondan, birleşik devletlerde 4 milyondan fazla HCV taşıyıcısı vardır. HCV, HBV'dekine benzer yollar ile bulaşır; ancak persistan kronik hepatit oluşturma potansiyeli daha fazladır. Kronik hepatit sıklıkla siroza potansiyel hepatosellüler karsinoma yol açar. HCV epidemisinin önemi laboratuvara dayalı tarama süreçlerinin gelişimi ile daha belirgin hale gelmiştir [3].

2.2.1. Virusun Yapısı

HCV, Flaviviridae ailesindeki Hepacivirus genusunun tek üyesidir. 30 ila 60 nm çapında, yaklaşık 6 nm boyunda küçük çıkıntıları olan lipoprotein bir kılıfa sahiptir. Bu kılıf ikozahedral simetrik 30- 35 nm çapında bir nükleokapsidi çevreler. Pozitif sarmal RNA içeren, küresel zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmesi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Deterjan ile işlem gören viriyon 33 nm' lik kor partiküllerinden oluşmaktadır. Elektron mikroskobu ile virüsün üzerindeki zarfı delerek çıkan, ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir [55].

2.2.2. Genomun Yapısı

HCV'nin genomu tek zincirli pozitif yönelimli bir RNA molekülüdür. 9100 baz uzunluğundadır ve tek bir protein kodlayıcı bölge, open reading frame (ORF) içerir. Bu ORF genomun büyük bir kısmını kapsamaktadır ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda bir poliprotein kodlar. HCV genomunun her iki ucunda 5 ve 3 translasyon olmayan (untranslated region, 5 UTR, 3 UTR) bölgeler bulunmaktadır. Genom bölgeleri yapısal proteinler olan kapsid (core: C) proteini, zarf proteinleri (E1, E2), p7 virioporin ile yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinleri kodlar [56]. Glikoprotein genlerindeki aşırı değişken bölgeler, aşırı bir mutasyon ve antijenik çeşitliliğe neden olur. Böyle bir değişkenlik aşı geliştirilmesini çok zor kılar. Dünyadaki dağılımı değişiklik gösteren 6 ana varyant grubu bulunur [3].



Şekil 2.3 Hepatit C virusunun şematik görünümü

2.2.3. Replikasyon

HCV yalnız insan ve şempanzeleri enfekte eder. Moleküler biyolojik yöntemler HCV ekspresyonunun ve replikasyonunun araştırılmasına olanak sağlamıştır [3].

HCV, hepatositler ve B lenfositler üzerinde eksprese edilen CD81 (tetraspanin) yüzey reseptörlerine bağlanır ve ayrıca kendisini düşük dansiteli lipoprotein veya çok düşük dansiteli lipoprotein ile kaplayabilir. Daha sonra hepatositlerin içerisine alınmak için lipoprotein reseptörlerini kullanır. Virus, diğer flaviviruslar gibi replike olur. Viryonun bir araya gelmesi ve tomurcuklanması endoplazmik retikulumda olur. HCV proteinleri, tümör nekrotizan faktör reseptörü ve proteinkinaz R' ye bağlanarak apoptoz ve interferon alfa etkisini inhibe eder. Bu olaylar konak hücrenin ölmesini engeller ve persistan enfeksiyonu kolaylaştırır. HCV' nin tek replikasyon yeri karaciğer değildir. Periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve olasılıkla kemik iliğinde de replike olmaktadır [3, 56, 57].

2.2.4. Virusun Stabilesi

İnfeksiyözitesi +4°C 'de göreceli -70°C de kesinlikle stabildir. İnfekte plazmanın inaktivasyonu için 100°C'de 5 dakika, 82°C de 72 saat ısıtılma, pastörizasyon, eter, kloroform, formalin veya solvent/ deterjan ile muamele gibi yöntemler gereklidir [58]. Serbest klor iyonu ihtiva eden ve içerisinde 5600 ppm sodyum hipoklorid bulunduran çözeltiler HCV partiküllerini 10 dakikada % 92 inaktive etmektedir. İyotlu germisidler HBV ve HCV' ye karşı sınırlı etkilidir. Dört değerli amonyum bileşiği olan zefirol bu viruslara karşı etkili değildir, gluteraldehitin etkisi sınırlıdır. Alkol bazlı dezenfektanlar sekresyonlardaki virusları inaktive edebilir [28].

2.2.5. Bulaşma Yolları

HCV'nin başlıca bulaşma yolu parenteral olup, bu yol vakaların %50'sinden fazlasından sorumludur. Non parenteral yolla bulaşmalar tanımlanmasına rağmen, % 30 vakada bulaşma yolu açıklanamamıştır [59-60].

Parenteral Bulaşma

Kan ve kan ürünleriyle bulaşma en iyi tanımlanmış bulaşma şekillerinden biridir. Anti-HCV taramaları yapılmadan önce en önemli bulaşma bu yolla olmaktadır. Şimdiki risk oranı her transfüze edilen 103. 000 üniteye 1'in altına düşmüştür. Plazma kaynaklı pıhtılaşma faktörleri, preparatları solvent/ deterjan ya da ile inaktivasyon işlemleri

uygulanmaya başladıktan sonra bu yolla bulaş hemen tamamen ortadan kalkmıştır. İntravenöz immunoglobulin preparatlarıyla bulaşma bildirilmiş; fakat intramusküler immunoglobulin preparatlarıyla bulaşma ilişkisi kurulamamıştır. Hemodiyaliz hastaları anti-HCV prevalansının yüksek olduğu hastalardır. Solid organ transplantasyonları ile HCV bulaşması iyi belgelenmiştir. Öte yandan damarsız bir organ olan korneanın naklinde HCV bulaşmamaktadır. Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV enfeksiyonu % 80' lere varan oranda bütün dünyada yüksektir. Ülkemizde de bağımlıların yarısından fazlasında anti- HCV pozitif bulunmuştur [59- 60].

Nonparenteral Bulaşma

Bilinen parenteral risk faktörlerini taşımayan sporadik veya toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyonlu olgulardaki enfeksiyondan sorumludur. HCV enfeksiyonun cinsel yolla bulaşabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir. Ancak bu tür bulaşmanın başlangıçta sanıldığı gibi çok etkin olmadığı anlaşılmıştır. HCV'nin vertikal/ perinatal bulaşma oranı ortalama % 6 dolaylarındadır [61].

Öteki Bulaşma Yolları

HCV enfeksiyonu belgelenmiş hastaların idrar, dışkı ve vagina sekresyonlarında HCV RNA gösterilememiştir. Kimi çalışmalar aile içi bulaşmaya ilişkin veriler sağlamışken başka çalışmalarda bu ilişkinin etkinliği gösterilememiştir [61].

HBV gibi HCV' ninde aile içi bulaş, özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde birçok çalışmada bildirilmiştir. Aile içi bulaşma gösteren çalışmaların ortak özelliği, indeks hasta ile temas süresinin artması ile bulaşma riskinin artmasıdır. İspanya'da anti- HCV pozitif 225 hastanın 530 aile bireyinde HCV enfeksiyonu sıklığı % 4,9 olup, bu oran kan verenlerdeki prevalansı aşmaktadır. İtalya'da seropozitif hemodiyaliz hastalarının aile üyeleri arasında anti- HCV sıklığı %7 bulunmuştur. Bu yüksek oranların aksine, Japonya'da ailelerinde hasta bulunan 1442 öğrencinin tümü anti- HCV seronegatif bulunmuştur [57- 62]. Ülkemizde de anti-HCV seropozitif bireylerin ailelerinde seropozitifliğe rastlanılmamıştır.

HCV ile infekte bir kaynaktan perkutan temas sonrasında ortalama anti-HCV serokonversiyonu insidansı % 1,8 (% 0- 7) olarak bildirilmiştir. HCV ile infekte hastalarıyla iğne batması teması olan sağlık personelinin % 3-8'ine HCV bulaşmaktadır [63].

HCV, yeniden kullanılan iğne ve şırıngalar ya da akupunktur gibi geleneksel sağlık teknikleri ile iyatrojenik olarak bulaşabilmektedir. Örneğin Mısır'da oldukça yaygın olan şistosomiyasis tedavisinde kullanılan ilacın (antimuan bileşiği)

uygulamasında kontamine iğnenin diğer hastalara da kullanılması önemli bir bulaşma yolu olmuştur [63].

HCV-RNA seviyesi $<10^6$ ml olan annelerden doğan bebeklerde maternal- fetal HCV bulaşması söz konusu değil iken HCV RNA seviyesi $>10^6$ kopya/ ml olan annelerden doğan bebeklerde bulaşma riski % 36'ya kadar yükselmektedir. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde HCV enfeksiyonu riski artmamaktadır. HCV enfeksiyonlu hastalarda hastaneye yatış öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir. Hastadan hastaya bulaşma olabilir. Bu yolla bulaşma nedeniyle hematoloji ve pediatrik onkoloji kliniklerinde HCV enfeksiyonunun salgın haline geldiği bildirilmiştir [62,64].

Çevrenin infeksiyöz virus için rezervuar olabileceğine dair kanıtlar vardır. Çevresel kaynaklardan bulaşmayı destekleyen deneysel bir çalışma da vardır. Bu çalışmada kuruyup oda ısısında bir süre bekleyen kanda HCV infektivitesinin devam ettiği gösterilmiştir [62,64].

2.2.6. Patogenez

HCV'nin hücre içinde kalabilme becerisi ve konak hücre ölümünü engellemesi persistan enfeksiyonu kolaylaştırır. Ancak karaciğer hastalığı hayatın ilerleyen dönemlerinde oluşur. Hücresel bağışık yanıt, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasından olduğu gibi doku hasarından da sorumludur. Karaciğer biyopsilerindeki lenfosit infiltrasyonu, inflamasyon, portal ve periportal fibroz ve lobüler nekrozun boyutu hastalığın ciddiyetini derecelendirmek için kullanılabilir. HCV enfeksiyonu sırasında oluşan sürekli karaciğer onarımı ve hücre çoğalmasının indüksiyonu primer hepatosellüler karsinom gelişiminde özellikle sirotik karaciğerlerde predispozan faktörlerdir [65].

HCV' ye karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir ve şempanzelerde deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlardan elde edilen bulgular, HCV'ye bağışıklığın yaşam boyu olmayabileceğini göstermektedir [3]. HCV'ye özgül antikorlar genellikle enfeksiyonun 7-31. haftalarında saptanabilmektedir. HCV enfeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla enfekte olabilecekleri gösterilmiştir. İnsanlarda HCV enfeksiyonlarının yüksek oranda (% 80) kronikleşiyor olması da bağışık yanıtın yetersiz kaldığının bir başka kanıtıdır [65].

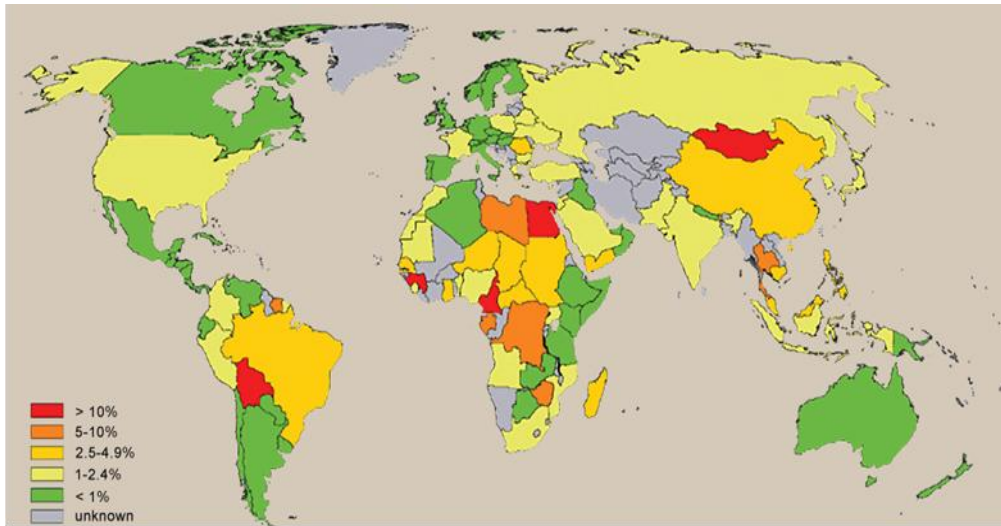
2.2.7. Epidemiyoloji

Dünyada HCV infeksiyonu prevalansının yaklaşık % 2,2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu da dünyada yaklaşık 130 ila 170 milyon kişinin HCV pozitif olduğunu gösterir [66].

Tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı %1'den düşüktür. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika'da yer alır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'dan (% 15- 20) bildirilmiştir [67].

Düşük prevalansı olan ancak nüfusu büyük gelişmiş ülkelerde örneğin Almanya'da prevalans % 0,6, Kanada'da % 0,8, Fransa'da % 1,1, Avustralya'da % 1,1' dir. Düşük, fakat biraz daha yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nden (% 1,8), Japonya'dan (%1,5- 2,3) ve İtalya'dan (% 2,2) bildirilmiştir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1,9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır [68].

Gelişmekte olan ülkeler arasında prevalans oranları yönünden önemli farklılıklar vardır. Örneğin dünya nüfusunun beşte birini barındıran Çin'de prevalans % 3,2, bir diğer kalabalık ülke olan Hindistan'da % 0,9'dur. 70 milyonluk bir ülke olan Mısır'da ise prevalans yaklaşık % 15- 20'dir [68].



Şekil 2.4 Dünyada HCV prevalansı

Ülkemizde 2000- 2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti- HCV pozitiflik oranı ortalama % 0,54'tür. Bu verilere bakıldığında donörlerde anti- HCV pozitiflik oranı % 1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun'dur. 1990'lı yılların verisiyle 2000'li yıllarda elde edilen

veriler karşılaştırıldığında donörlerdeki prevalans oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği % 1,15'tir. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da % 1,03-1,75 arasında, Erzurum'da % 1,2, İzmir'de % 1,3 ve Tokat'ta % 2,1 olduğu görülmektedir [5, 69].

HCV enfeksiyonu coğrafya'ya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (% 1- 1.9) yer almalarına karşın yaş spesifik HCV prevalans paternleri yönünden oldukça farklıdır [67].

ABD'de en yüksek prevalans, bütün HCV- pozitif olanların üçte ikisini tutacak şekilde 30-49 yaşları arasındadır. 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki gruplarda prevalans ortalamasının altındadır. Bu da Avustralya'dakine benzer şekilde, HCV bulaşının çoğunun son 20-40 yıl içinde ve daha çok genç erişkinler arasında gerçekleştiğini göstermektedir. Bu tür epidemiyolojik özellik taşıyan ABD, Avustralya ve Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde çeşitli risk faktörü taşıyan gruplar arasında prevalans yönünden büyük değişkenlikler vardır [67].

Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe tedrici olarak artmaktadır. Bu ülkelerde ve bizim ülkemizde anti-HCV pozitif olanların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir ve bu da uzak geçmişte örneğin 40-60 yıl önce HCV enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu tür paterni olan ülkelerin çoğunda coğrafi bölgeler arasında prevalans açısından büyük farklılıklar olabilir. Örneğin İtalya, Japonya ve Çin'de bazı hiperendemik bölgeler vardır ve bu bölgelerdeki yaşlı popülasyonda HCV prevalansı genel prevalansın 20 katına kadar çıkabilmektedir [70, 71]. Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir [5].

Dünyadaki en yüksek HCV prevalansının görüldüğü Mısır'da prevalans yaşla birlikte artar, ancak bütün yaş gruplarında yüksektir. Bu patern, bölgeler arasında genel ortalama prevalans değerleri arasında farklılıklar görülebilmesine karşın, uzak geçmişteki yüksek HCV riskinin halen devam ettiğini gösterir [67].

Ülkemiz nüfusunda ise, HCV seroprevalansı % 0,0-1,8 arasında değişir, bu oranın kan donörlerinde yaklaşık % 0,5 olduğu bildirilmiştir [36,72]. Sağlık çalışanlarındaki anti- HCV seroprevalansı kan donörlerinden daha yüksektir. HCV'nin

enfekte hastadan sağlık çalışanına bulaşması belgelenmiştir. Bu bulaşma yolu, özellikle virusun endemik olduğu bölgelerde sağlık çalışanları için oldukça ciddi bir sorundur. [73].

Çocuk sağlığı açısından, HCV prevalansı ülke ve kıtalar arasında anlamlı farklılıklar gösterir. Gana'da 6-18 yaş gurubundaki 803 sağlıklı çocukta oran % 5,4 iken İspanya, Brezilya gibi ülkelerde % 0'dır [74]. HCV enfeksiyonu her yaş grubunda görülür. Sıklık yaşla birlikte, özellikle 30 yaşından sonra artar. Avustralya'da kan veren genç erişkinlerde; 30-34 yaşlarında ve her iki cinste, prevalans pik yapmaktadır. Yurdumuzda sağlıklı erişkinlerdeki HCV prevalansı % 0–2,1 arasındadır [36, 75, 76].

Riskli Guruplar

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- “Human immunodeficiency virus” (HIV) ve hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olanlar

- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- Hepatit C virusu (HCV) ile enfekte anneden doğan bebekler (Doğumdan 18 ay sonra)

- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları
- Günde > 50 g alkol kullanma alışkanlığı olanlar
- Alkolik karaciğer hastaları
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Şişmanlık [52, 77-79].

Gelişmiş ülkelerde son birkaç dekad boyunca yeni HCV enfeksiyonlarının başlıca kaynağı İV uyuşturucu kullanımınıdır [80]. Gelişmekte olan ülkelerde ise güvenli olmayan terapotik enjeksiyonların ve transfüzyonun başlıca geçiş yolu olduğu tahmin edilmektedir [69].

2.2.8. Klinik Sendromlar

Akut Hepatit

Akut HAV ve HBV enfeksiyonlarına benzer. Ancak inflamatuvar yanıt daha az yoğun ve semptomlar daha ılımlıdır. ALT yükselmeleri genelde 4. haftadan sonra görülür. Başlangıçta hastalık çoğunlukla asemptomatiktir (> % 70); fakat kronik persistan hastalığın gelişimine neden olur. Predominant semptom kronik yorgunluktur. Olguların % 15'inde ise enfeksiyonun ortadan kalkması ve iyileşmeye giden bir yol izler. Sarılık, olguların % 20'sinden azında görülür. Serum transaminazları dalgalanma gösterir ve yaklaşık hastaların % 40' ında normalleşir; ancak bu normalleşme virustan temizlenme anlamına gelmez. Sonuçta hastaların %15–20' si tam olarak iyileşir. Az sayıda olguda tabloya purpura, ürtiker, deri döküntüleri, artralji ve serum hastalığı benzeri belirtiler eklenebilir. Olayın akut hepatit evresinde yakalanması tedavi açısından çok avantajlı bir noktadır. Çünkü akut hepatit devresinde tedavinin etkinliği %80'in üzerindedir. Akut enfeksiyondan sonra genel olarak fulminan hepatit gelişmez. Ancak kronik hepatit B enfeksiyonlarında gelişen akut hepatit C'nin fulminan hepatit için önemli bir risk oluşturduğu yönünde kanıtlar elde edilmiştir [3, 81-83].

Kronik Persistan Hepatit

Enfekte kişilerin % 70'inde görülür. Kronik persistan hastalık, 10 ile 15 yıl içerisinde sıklıkla kronik aktif hepatite, 20 yıl sonra ise siroz (kronik olguların %20'si) ve karaciğer yetmezliğine (Siroz olgularının %20'si) ilerler. Kronik hepatit C'de transaminaz düzeyleri genellikle normal düzeylerin 3 katını geçmez. Serum bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri ise genellikle normal sınırlardadır [84].

Ağır Karaciğer Hasarı

HCV' nin neden olduğu karaciğer hasarı alkol, bazı ilaçlar ve sirozu kolaylaştıran diğer hepatit virüsleri ile şiddetlenebilir. HCV kronik enfekte hastaların % 5'e kadar varan bir kısmında 30 yıl sonra hepatosellüler karsinom gelişimine yol açar [3].

2.2.9. Tanı

Günümüzde hepatit C tanısı için kullanılan iki test bulunmaktadır. Bunlar virüse karşı oluşan antikoru gösteren Anti HCV ve Viral RNA'nın (HCV RNA) araştırılmasıdır [3, 85-87]. Burada Anti HCV (+) olmasının hepatit B deki Anti HBs pozitifliği gibi bir anlamı bulunmamaktadır. Anti HCV pozitifliği hastalığa karşı bağışıklığın değil, virüs ile karşılaşmış olmanın göstergesidir. Aktif bir enfeksiyonun varlığı ise HCV RNA pozitifliği ile gösterilir [37].

Tablo 2.2 Hepatit C' de serolojik göstergeler

	(1)	(2)	(3)
Anti HCV	+	+	-
HCV RNA	+	-	+

(1): Hepatit C enfeksiyonu (Kronik veya akut)

(2): Geçirilmiş hepatit C, Tedavi sonrası iyileşmiş hepatit C, yalancı (+) Anti HCV

(3): Akut HCV enfeksiyonu-erken evre-, Bağışıklığı yetersiz bireyde HCV enfeksiyonu, yalancı (+) HCV RNA

Serolojik Tanı

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinan ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir. Serokonversiyon, enfeksiyonun 7. İle 31. haftalarında ortaya çıkar. ELİSA, normal donörlerden alınan kanların taranmasında kullanılır.

Antikor viremili kişilerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar veya hemodiyaliz yapılanlarda her zaman saptanmayabilir [88, 89].

Tamamlayıcı Doğrulama Testleri

Bir kişide ELISA pozitifliği, ALT yüksekliği ve parenteral bir risk faktörünün varlığı, aksi kanıtlanmadıkça aktif HCV enfeksiyonunu gösterir. Bu kişilerde bir sonraki aşamada (yönlendirme ve tedavi vb.) serumda HCV-RNA testi aranması önerilmektedir. Özellikle düşük derecede HCV enfeksiyonu riski olan kan vericilerinde, yanlış pozitifliğe sık rastlandığından, antikor özgüllüğünün doğrulanması gerekmekte ve ek testlere başvurulmaktadır. Bunun için ELISA testlerinin geliştirilmesi ile koşut olarak doğrulama testleri de geliştirilmiştir. Bu testler de, bugün üç kuşaktan oluşmaktadır. Bunlardan en çok bilineni RIBA; "recombinant immunoblot assay"dir [90].

Kalitatif Testler

HCV RNA'nın tespitinde RT- PCR testi kullanılmaktadır, ticari olarak yarı otomatik Amplicor ve tam otomatik COBAS Amplicor HCV testi mevcuttur. İlkinin duyarlılık ve özgüllüğü % 95'e % 100, ikincisinin % 96' ya % 100 bulunmuştur. VERSANT HCV testinde duyarlılık % 100 özgüllük ise >% 98 bulunmuştur [91].

HCV-RNA Miktarının Kantitatif Belirlenmesi

HCV enfeksiyonu tanısındaki yöntemlerden (ELISA ile anti-HCV, PCR ile HCV-RNA, serum ALT-AST miktarları, histopatolojik yöntemler) kullanıma en son girmiş olanı

serum/plazma HCV-RNA miktarının saptanmasıdır. Özellikle kronik HCV enfeksiyonunun gidişinin ve tedavinin izlenmesinde önem kazanmıştır [91].

Dallanmış Problar-Branched DNA (Quantiplex HCV-RNA, Chiron Diagnostics)

Bu test bir işaret (signal) çoğaltma yöntemidir. Burada çoğalan nükleik asitler değil onlara bağlanan "işaretler"dir [91].

Kantitatif PCR

Amplicor HCV Monitor testi (Roche Diagnostic Systems), PCR temelinde çalışır. Birçok RNA virusu gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virus topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virusların toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" olarak adlandırılır [91].

Karaciğer Biyopsisi

Hepatit C'de tedaviye başlanmadan önce, gereksiz olduğunu savunan görüşler olmakla birlikte karaciğer biyopsisi yapılmaktadır. Biyopsi karaciğerdeki hastalık aktivitesini ve daha da önemlisi fibroz derecesini (stage) gösterir. Fibroz derecesi prognostik öneme sahiptir. Örneğin karaciğerinde fibroz bulunmayan, yani fibroz derecesi sıfır olan bir hastada, hepatit C'nin siroza ilerleme riski, yok denilecek kadar azdır. Buna karşılık biyopside siroz bulunanlarda (Stage 4) tedaviye yanıt, olmayanlara göre daha düşüktür. Ayrıca siroz olanlarda, varsa, karaciğer mikro mimarisindeki değişikliklerde, ortaya konulabilmektedir. Biyopside, bunların dışında, varsa yağlanma derecesi, safra yollarında hasar olup olmadığı ve varsa demir birikimi konusunda da fikir edinilmektedir. Yağlanma, hepatit C'de sık rastlanan bir patolojik bulgudur. Karaciğer biyopsisinde Metavir 2 ya da Ishak 3 skorları üzerinde fibrozisin olması, gelecekte ilerleyici karaciğer hasarının gelişmesi ve HCV enfeksiyonu tedavisinin gerekliliği ile ilgili önemli belirteçlerdir [92-94].

HCV enfeksiyonunda çeşitli ekstrahepatik bulgular görülebilmektedir. Mikst kriyoglobulinemi ve vaskülit görüldüğünde, deri bulgularının yanı sıra özellikle böbreklerde olmak üzere iç organ hasarı da olabilir. Bu hastalarda hastalığın dönemine bakılmaksızın HCV tedavisi planlanmalıdır [87].

2.2.10. Tedavi

Akut hepatit C'li hastaların yaklaşık % 55-85'inde kronik hepatit C, bu hastaların da % 5-20'sinde 20-25 yıllık bir süreç içinde siroz gelişmektedir. HCV ilişkili siroz gelişen hastalarda 10 yıllık süreçte hepatoselüler karsinoma gelişme riski % 30 civarındadır.

Bu da yıllık riskin % 1-2 civarında olduğunu gösterir. Buna karşın akut hepatit C tanısı alıp iyileşenlerde uzun süreli karaciğer komplikasyonları görülmemektedir [95].

Primer Amaç

HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir.

İkincil Amaçlar

- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- Hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek [94].

Tedavinin uygun olduğu grup

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/ mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- Karaciğer hastalığı kompanze olanlar (Total serum bilirubin > 1,5 g/dl, INR<1,5, albumin< 3,4 g/dl, trombosit > 75000, ensefalopati ya da asit yok)
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar (Hb erkeklerde >13g, kadınlarda >12g, nötrofil sayısı: >1500, kreatinin <1,5 mg/dl)
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar
- ALT yüksekliği
- Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis: Metavir <2, Ishak >3

Tedavi Seçiminde Özellik Taşıyan Guruplar

- 18 yaş altı
- Sürekli normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtızsız/ relaps gelişen olgular

- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut hepatit C (AHC) enfeksiyonu
- HIV ile koenfeksiyon
- Kronik renal hastalık
- Dekompanse siroz
- Karaciğer transplant alıcıları
- Karaciğer biyopsisinde fibrozis olmayan ya da hafif fibrozisi

olan hastalar (metavir < 2, Ishak <3) [96].

Tedavinin Kontrendike Olduğu Hastalar

- Majör kontrol edilemeyen depresyon
- Renal, kalp veya akciğer transplantasyonu
- Otoimmün hepatit
- Tedavi edilmemiş hipertroidi
- Gebe ya da kontrasepsiyona uygun olmayan hastalar
- Zemindeki ciddi hastalıklar-hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı diabet, obstrüktif akciğer hastalığı, <3 yaş
- Kullanılan ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu [86].

Tedaviye Yanıt

1-Hızlı Virolojik Yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

2-Erken Virolojik Yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin negatifleşmesidir.

3-Yavaş Virolojik Yanıt: HCV-RNA'nın onikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.

4-Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

5-Kalıcı Virolojik Yanıt: Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir.

6-Tam Yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın 2 logaritmadan az düşmesidir.

7-Kısmi Yanıt: HCV- RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat 24. haftada pozitif kalmasıdır.

8-Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

9-Tedavi Altında Alevlenme (Breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir [94, 97].

Kalıcı Virolojik Yanıtı Olumlu Etkileyen Faktörler

Tedavi öncesi dönem

- 40 yaşın altında olmak
- Kadın cinsiyet
- Vücut ağırlığının 75 kg'dan az olması
- GGT düşüklüğü
- Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması
- Genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon
- HCV-RNA düzeyi ≤ 600.000 IU/mL olması

Tedavi dönemi

- Hızlı virolojik yanıt alınması
- Erken virolojik yanıt alınması
- Hastanın tedaviye uyumlu olması [98].

Ülkemizde FDA tarafından onaylanmış olan oral antiviraller kullanıma girmediği sürece kronik hepatit C enfeksiyonunun günümüzdeki optimal tedavisi pegile interferon ile ribavirin kombinasyonudur. Pegile interferonlar, interferon (Peg IFN) molekülünün bir polietilen glikole bağlanmasıyla oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşan molekülün renal klerensi azalmış, yarılanma süresi uzamıştır [87].

Ülkemizde lisanslı 2 ürün bulunmaktadır. Bunlar 12-kd-peginterferon alfa-2b ve 40-kd peginterferon alfa-2a'dır. Yarılanma sürelerinin uzun olması nedeniyle haftada tek doz subkütan enjeksiyon olarak uygulanırlar. Büyük, randomize ve kontrollü çalışmalarda, peginterferon (haftada bir kez) + ribavirin kombinasyonu kalıcı viral yanıtın, interferon (haftada 3 kez) + ribavirin kombinasyonundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Peg IFN alfa-2b kiloya göre doz belirlenerek (1,5 µg/kg) 800 mg ribavirin ile; Peg IFN alfa-2a ise 180 µg sabit dozda, ribavirin ise yüksek dozlarda (<75kg hastalarda 1000 mg, >75kg hastalarda 1200 mg) kullanılmıştır. Mevcut Peg IFN moleküllerinin tedavi yanıtları ve istenmeyen etkiler benzerdir. HCV genotip 2 ya da 3 ile infekte kişilerde 6 aylık tedavi süresi yeterli bulunmuştur [87].

Etkinlik ve Yanıt

Peg IFN + ribavirin kombine tedavisinde yanıtı belirleyen faktörler genotip, başlangıç HCV-RNA düzeyleridir. Hastanın tedavi öncesindeki özellikleri ve erken virolojik yanıtın oluşup oluşmaması kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörlerdir. Tüm prospektif çalışmalarda tedaviye yanıtı etkileyen en önemli faktörün genotip olduğu gösterilmiştir. Genotip 2 ve 3'de kalıcı yanıt oranları diğer genotiplerden daha yüksektir. Tedavi öncesinde HCV RNA düzeyinin düşük olması, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, köprüleşme fibrozu ya da sirozun olmaması tedaviye yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir [28].

Genotip 1 infeksiyonunda kalıcı viral yanıt % 42- 46 arasında değişirken, genotip 2 ve 3'de oranlar % 76- 82 arasında değişmektedir. Peg IFN alfa- 2a ile yapılmış bir çalışmada genotip ve viral yükün yanıtta etkisi birlikte araştırılmıştır. Genotip1 ile infekte olup, yüksek viral yükü ($> 2 \times 10^6$ kopya/ ml, > 800000 IU/ ml) olan hastalarda kalıcı viral yanıt % 41 olarak bulunurken, viral yükü düşük ($< 2 \times 10^6$ kopya/ml) olan genotip1 hastalarında yanıt % 56 olarak görülmüştür. Buna karşın genotip 2 ya da 3 ile infekte ancak viral yükü yüksek hastalarda kalıcı viral yanıt % 74, viral yükü düşük olan genotip 2 ve 3 hastalarında ise kalıcı viral yanıt % 81 olarak bulunmuştur [28].

Tedavinin 12. haftasında başlangıç HCV-RNA düzeyinde en az 2 logaritma azalma olduğunda, kalıcı viral yanıtı ulaşma % 65 oranında gerçekleşmektedir. Bu hastalara erken virolojik yanıtı hastalar denilmektedir. Buna karşılık erken virolojik yanıtı olmayan hastalarda kalıcı viral yanıt % 97 oranında gelişmemektedir [28].

İstenmeyen Etkiler

Peg IFN + ribavirin kombinasyonunda istenmeyen etkiler IFN + ribavirin kombinasyonu ile benzerdir. Hastaların % 75'inde en az 1 ya da daha fazla yan etki görülmektedir. IFN tedavisinde nötrojeni, trombositopeni, depresyon, hipotroidizm ve hipertroidizm, huzursuzluk, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları, görme bozuklukları, zayıflama, kas ağrıları, baş ağrısı, bulantı- kusma, ateş, uykusuzluk, işitme kaybı, kulakta çınlama, interstisyel fibrozis ve saçlarda incelme görülebilir. Daha az olarak gribe benzer semptomlar ve depresyon görülebilmektedir. IFN kullanımında intihar teşebbüsü, miyokard infarktüsü, sepsis ve stroke gelişebileceği ve ölüme sonuçlanabileceği raporlar arasındadır. İstenmeyen etkiler tedavinin başlangıcında daha ciddi olabilir. Asetaminofen gibi analjezikler (> 2 g/ gün), nonsteroid anti- inflamatuvar ilaçlar, antidepresanlar ve bazen büyüme faktörleri kullanılabilir. Ribavirin ilişkili

anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntü, sinüzit, doğum defektleri veya gut gelişebilir. Tedavi boyunca ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar hastanın gebe kalmaması önerilmelidir. Büyüme faktörleri, epoetin ve G-CSF ribavirin ve IFN yan etkilerine karşı kullanılabilir. Halen rutin kullanımlarıyla ilgili öneriler bulunmamaktadır [28].

İzlem

Tedavi Öncesi İzlem

- HCV ile birlikte hepatit A virusu (HAV), HBV ve HIV enfeksiyonları HCV enfeksiyonunun seyrini ağırlaştırabileceği için tedaviye başlamadan önce HAV, HBV ve HIV serolojileri bakılmalı, HAV ve HBV için seronegatif olanlar aşılmalıdır.
- Başlangıçta temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, otoantikolar, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi) yapılmalıdır.
- Kadın hastalara gebelik testi yapılmalıdır.
- Psikiyatrik, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları açısından değerlendirmeye hasta temelinde karar verilmelidir.

Tedavi Süresince İzlem

- Her vizitte detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı iki, dört, altıncı haftalarda ve sonrasında da dört hafta aralıklarla yapılmalıdır.
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dört haftada bir çalışılmalıdır.
- Tedavinin başında ve tüm hastalarda dördüncü haftada HCV-RNA bakılmalıdır. Dördüncü haftada negatif olmayanlarda onikinci haftada, yavaş virolojik yanıt olanlarda yirmidördüncü haftada HCV-RNA testi tekrarlanmalıdır. Tedavi seyrinde ALT yükselmeleri olursa HCV-RNA testine tekrar bakılmalıdır.
- Ribavirinin teratojenik etkisi tedavi kesildikten sonra altı ay daha sürdüğü için kadın ve erkek hastaların tedavi süresince ve tedaviden sonraki ilk altı ayda gebelikten korunmaları sağlanmalıdır.
- Tiroid fonksiyon testlerine üç ve altıncı aylarda bakılmalıdır. Tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu varsa tetkik periyodları değiştirilebilir

Tedavi Sonrası İzlem

- Tedavi sonu yanıt alınmış ise kalıcı viral yanıtı değerlendirmek açısından yirmidördüncü haftada HCV-RNA testi yapılmalıdır. Nükslerin %98'i ilk 3 ay içinde olduğu için tedavi sonrasında 3. ayda HCV-RNA tayini yapılması hata sayılmaz.
- Sirozu ve ileri fibrozu olan hastalarda altı ayda bir ultrasonografi yapılmalı ve alfafetoprotein düzeyi saptanmalıdır [94, 99].

Tedavi Verilmeyen Hastalarda İzlem

Tedavi verilen hastalardaki tedavi öncesi değerlendirmelerin tümü bu hastalar için de geçerlidir. Her altı ayda bir tam kan sayımı ve transaminaz düzeylerine bakılmalıdır. İzlemin sıklığı ve şekli tanıda saptanan hepatitin şiddetine bağlıdır. ALT düzeyinde herhangi bir yükselme durumunda diğer potansiyel nedenler araştırılmalıdır. Daha önceki biyopside fibrozis bulguları olmayan hastalarda karaciğer biyopsisi hastalığın takibinde kullanılabilir. Böyle hastalarda ALT düzeyinde yükselme veya fibroza eğilimi artıran başka bir faktör yoksa beş yıldan önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilmez.

Transaminaz düzeyi normal ve karaciğer biyopsisi yapılmayan olgularda transaminaz düzeyleri artarsa, özellikle de tedavi düşünülüyorsa biyopsi yapılmalıdır. Sirozu olan olgular dekompanseasyon ve HSK açısından mutlaka izlenmelidir. Bu açıdan belirlenmiş bir protokol olmamakla birlikte, üç- altı ayda bir abdominal ultrasonografi yapılmalı ve alfa-fetoprotein düzeyi saptanmalıdır. Ayrıca her bir- dört yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması önerilmektedir [100].

Tedaviye Yanıtsız Hastalar

Bu hastaların yeniden değerlendirilmesinde önceki tedavi, tedavi yanıtı ve konak faktörleri gözden geçirilmelidir. Bu gruptaki hastalar primer cevapsız hastalar ve nüks hastalar olmak üzere iki grupta incelenebilir [95].

1-Tedaviye Yanıtsız ya da Kısmi Yanıtlı Hastalar

IFN alfa monoterapisine yanıtsız hastalarda Peg IFN + ribavirin kombinasyonu uygulandığında kalıcı yanıt % 25–40 arasında değişmektedir. IFN + ribavirin kombinasyonunda yanıtsızlık durumunda ise Peg IFN + ribavirin tedavisine yanıt % 10 civarındadır. Bir çalışmada bu grup hastalarda kalıcı yanıtın sadece parsiyel yanıtlı hastalarda oluşabileceğine dikkat çekilmiştir. Cevapsız hastalarda kalıcı yanıt yoktur. Genotip 1 dışındaki genotiplerle infeksiyon, düşük HCV-RNA, fibrozis derecesinin düşük olması yanıtı arttıran faktörlerdir [95].

2-Nüks hastalar

Bu hastalarda genellikle yeniden tedaviye yanıt alınabilir. Ribavirinsiz IFN tedavileri sonunda nüks geliştiğinde, INF alfa + ribavirin kombinasyonu ile olguların % 50'sinde 24 haftanın sonunda kalıcı yanıt alınabilir. Genotip 2 ve 3, düşük viral yük yanıtı arttıran faktörlerdir. Peg IFN + ribavirin tedavilerindeki nükslerle ilgili çalışmalar tamamlanmamış olmakla beraber, yeniden tedavide optimal yanıtın alınması için optimal tedavi seçeneğinin başlanması gerekmektedir [95].

Hepatoselüler Karsinom Açısından Tarama

Hepatit C'ye bağlı siroz gelişenlerde, % 1-3 oranlarında hepatoselüler karsinom gelişme riski vardır. HSK gibi semptomlarla tanı konulduğunda, beklenen ortalama sağ kalımın 2 ay olduğu bir hastalık karşısında başarılı olabilmek için tek yol tümörü küçük boyuttayken saptayabilmektir. Bunu alfa- fetoprotein ile taramayla elde etmek mümkün değildir, tek yol görüntülemedir ve pratik olan görüntüleme yolu ultrasonografidir. Ancak buradaki ultrasonografi klasik bir ultrasonografi değildir. Tümüyle karaciğer üzerine yoğunlaşılmalı ve detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Bir lezyon saptandığında trifazik spiral BT ve çift kontrastlı (gadolinium ve super- paramagnetik demir oksid- endorem) MR ile lezyon ileri tetkike tabi tutulmalıdır. Gerektiğinde ince iğne biyopsisi uygulanmalıdır. Tümörün 2 cm'nin altında olması halinde tüm tedavi metodları (Transplantasyon, rezeksiyon, alkol enjeksiyonu, radyofrekans, kemoembolizasyon) çok başarılıdır. Beş cm'nin üzerine çıktığında ise hemen hepsi etkisiz hale gelmektedir. İki ayda bir ultrasonografik kontrol ile tümörlerin hemen tümü 5 cm'nin altındayken yakalanabilir [93].

Hepatit C Tedavisi İçin Yeni Geliştirilen İlaçlar

Günümüz hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçların gerek yan etkileri gerekse kalıcı virolojik yanıt oranlarının istenilen düzeyde olmaması, tedavide yeni ilaç arayışlarının devam etmesine yol açmaktadır. Günümüzde üzerinde araştırma yapılan ilaçlar albuferon- α (faz III), viramidin(faz III), HCV proteaz inhibitörleri/HCV polimeraz inhibitörleri (faz I/II), diğer küçük moleküller (Ribozimler, siRNA, antisense moleküller) (faz I/II), "Caspase" inhibitörleri (faz I/II), tedavi amaçlı aşı (E1y-protein aşısı, IC-41 peptid aşısı)vb.'dir [101].

2.2.11. Korunma

- HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral temastır. Bu nedenle kan ve kan ürünleri (İmmunglobulin ve pıhtılaşma faktör konsantreleri de dahil), doku ve organ vericilerinde EIA yöntemi ile anti- HCV araştırılması gerekir.
- Enfekte olanlar, HCV enfeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir.
- HCV ile enfekte kişi ile aynı evde yaşayan bireylerin traş malzemesi, diş fırçası ve tırnak makası gibi kanla bulaş olasılığı olan kişisel malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda uyarılmaları gerekir.

- Sağlık çalışanlarında HCV bulaş riski normal popülasyondan yüksek değildir. Tüm tıbbi girişimlerde yalnızca standart izolasyon önlemlerine uyulması HCV'den korunmak için yeterlidir.
- HCV ile temas sonrasında uygulanabilecek temas sonrası profilaksi aracı yoktur veya immunglobulin ya da interferon uygulanması önerilmez. Temaslı ve kaynak olan kişide anti- HCV araştırılmalı, eğer kaynaktan pozitiflik saptanırsa temaslı kişide ikinci-sekizinci haftalar arasında HCV- RNA testi, üç ve altıncı aylarda anti- HCV ve ALT bakılmalıdır.
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ortak enjektör ve iğne kullanımı ile HCV bulaşı olabileceği konusunda uyarılmalıdır. HCV'nin diğer bulaş yolları konusunda da bilgi verilmelidir.
- HCV'nin seksüel temasla bulaş olasılığı düşük olduğu için tek eşli heteroseksüellerde kondomla korunma önerilmemektedir, ancak çok eşlilerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla birlikte HCV'den de korunmak için kondom kullanılması önerilir.
- HCV ile enfekte hastaların eğer bağışık değil iseler HAV ve HBV virüslerine karşı aşılanmaları önerilir.

HCV' nin perinatal bulaş olasılığı yaklaşık % 2'dir. Enfekte kadınlarda gebelik kontrendike değildir. Doğum şeklinin (normal doğum ya da sezeryan) bulaş olasılığı ile ilişkisi yoktur, ancak fetal skalp monitörizasyonu ve membran rüptüründen sonra doğumun gecikmesi bulaş olasılığını arttırdığı için bunlardan kaçınmak gerekir. Gebelik sırasında interferon ve ribavirin kontrendikedir. Emzirme ile HCV bebeğe bulaşmaz. HCV ile enfekte anneden doğan bebeklere doğumdan sonra ikinci- altıncı aylarda HCV- RNA, 18 aydan sonra da anti- HCV bakılmalıdır. Daha erken anti-HCV bakılması transplasental transfer nedeni ile yanlış test pozitifliğe yol açabileceği için önerilmez.

- Operasyon öncesi rutin olarak anti- HCV testinin yapılması önerilmemektedir [21, 102-104].

Kaza sonucu sağlıklı bir insana iğne batması ile bulaş riski % 3 oranında olmasına rağmen, özellikle sağlık personelinin uzun süre HCV' li hastalarla teması nozokomiyal bulaşı gündeme getirmiştir. Bulaş veya maruz kalmada kandaki viral yük önemlidir. Maruz kalma durumunda olguların ikinci haftada HCV-RNA, 3. Haftada ALT ve anti-HCV testleri mutlaka izlenmelidir. Maruz kalmanın sonunda 1 hafta ile 6 ay içerisinde anti- HCV pozitifliği saptanabilir. Herhangi bir olguda akut HCV tanısı konulmuş ise

yapılan interferon tedavisi ile % 90 oranında kronikleşme önlenir. Maruz kalma durumunda HCV virüsü 3- 6 ay içerisinde % 20–25 spontan temizlenmeye gidebilir. Tüm kronik viral hepatit etkenleri gibi HCV’de dış ortama dayanıklı olup buzdolabında 7-10 gün infektif özelliğini korur. Halen % 40–50 oranlarında bulaş yolu açıklanamayan kronik HCV olguları vardır.

Hastane ortamında her hasta viral hepatitler ve HIV açısından bulaştırıcı kabul edilerek kullanılan malzemeler tıbbi atık olarak değerlendirilip yok edilmelidir. HCV’li kan ile bulaşmış yüzeylerin 1/10 oranında sulandırılmış çamaşır suyu ile 10 dakika beklendikten sonra yüzey temizleyicileri ile silinip temizlenmesi uygundur [28].

Bağışıklama

Koruyuculuğu ve güvenilirliği kanıtlanmış bir HCV aşısı henüz üretilmemiştir. Bu nedenle kronik C hepatiti ve siroz, hepatosellüler karsinoma gibi riskleri önlemek henüz olası değildir. Bu nedenle HCV’ ye karşı koruyucu önlemler alınması şimdilik aşılanmanın önünde yer almaktadır [36, 105].

Başlangıçta transfüzyona bağlı hepatit C enfeksiyonunu önlemek için standart immün serum globulini verilerek yapılan pasif immünoprofilaksi başarısız olmasına rağmen yeni geliştirilen invitro nötralizasyon ve kronik enfeksiyonun erken döneminde, serumda yüksek konsantrasyonda nötralizan aktivitenin gösterilmesi temas sonrası profilaksi için hiperimmün globülin geliştirilmesini sağlayabilir. Şüphesiz profilaksinin esas hedefi güvenli ve etkili bir aşının geliştirilmesidir. Şempanzelerde prototip glikozilat E1/E2 multimerik aşı güçlü bir etki göstermiş, ancak hümmoral immün yanıt geçici kalmıştır. Ümit verici bir gelişme de virüsün antijen proteinlerinin kodlandığı bir veya daha çok geni kapsayan çıplak plazmid DNA aşılardır. Bu aşılar, taşıyıcı vektöre gerek olmaksızın enjekte edilebilirler, hem hümmoral hem de hümmoral immün yanıtı uyarırlar [36, 105].

HEMODİYALİZ

2.3.1. Böbrek Yetmezliği

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan her biri yaklaşık 120-150gram ağırlığında olan organlardır. Böbreğin makroskopik incelemesinde en dışta fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medulla bulunur. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir [106].

Böbreğin Temel Fonksiyonları

1. Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum...
2. Metabolik artık ürünlerin atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin...
3. İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4. Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi
 - Renin- anjiotensin sistemi
 - Renal prostaglandinler
 - Renal kallikrein-kinin sistemi
5. Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı: Eritropoietin, D vitamini...
6. Peptit hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7. Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin...
8. Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması.

Böbrek yetmezliğinde, böbreğin bu temel fonksiyonlarında bozulmalar olur ve değişik adaptif sistemler devreye girer. Böbrek yetmezliği akut veya kronik olabilir [106].

2.3.1.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

Genel tanımıyla, azotlu atıkların (Üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişim olarak tanımlanmaktadır. ABY böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile idrar atılımının başarısızlığıyla sonuçlanan ve buna bağlı olarak kan üre azotu (BUN: Blood urea nitrogen) ve serum kreatinin miktarının artmasıdır.

ABY tanısı için kullanılan bu tanımlar kalitatif olup, henüz kantitatif bir tanım bulunamamıştır. ABY serum kreatinin konsantrasyonunda başlangıç noktasından 0,5 mg dL veya daha fazla artış ya da hesaplanan kreatinin klirens değerinden % 50 düşüş ile açıklanmaktadır. Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle, erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı olarak yükselmesi durumu ABY olarak adlandırılabilir [107,108].

ABY böbreğin glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ani düşme, aynı zamanda serum kreatinin ve kan üre azotunun artması olarak tanımlanır. Ancak, ABY için evrensel bir tanım bulunamamıştır ve hâlâ tartışılan bir konudur [107,108].

Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri

Genel olarak ABY nedenleri pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenebilir. Pre-renal faktörler filtrasyon hasarına neden olan renal hipoperfüzyon ile ilişkilendirilir. Bu nedenler böbreğin yeterince kanlanması engellendiği durumlardır. Pre-renal faktörler ABY nedenlerinin en büyük bölümünü, yaklaşık % 60-70'ini oluşturmaktadır. Pre-renal faktörlerin iyileştirilememesi durumunda pre-renal ABY, iskemik akut tübüler nekroza neden olur. Düşen perfüzyon basıncı, aferent arteriyoller daralma, eferent arteriyoller genişleme, glomerüler hidrostatik basıncın düşmesine neden olur. Ayrıca renal perfüzyon basıncının düşmesine neden olan faktörler arasında hipovolemiye neden olan kusmalar, kanamalar, fazla diüretik kullanımı, geniş yanıklar, glukozüri, peritonit, akut pankreatit, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, sepsisler, kanın pompalama gücünün yetersiz olduğu durumlar sayılabilir [107,108].

Renal ABY nedenleri, böbrek dokusunun nefrotoksik nedenler ya da böbrek hastalıkları nedeniyle hasara uğramasıdır. Bunlar arasında glomerulonefrit, travma, ateroskleroz, küçük ve büyük damarların iltihaplanması, nefrotoksinler, ağır metaller, antibiyotikler, anestezipler bulunmaktadır [107,108].

ABY'nin post-renal nedenleri ile genellikle pre-renal nedenlerden daha az karşılaşılır, bununla beraber tedavi edilebilirler. Bunlar intra-renal (tübüler) ve ekstra-renal olarak iki grupta incelenebilir. Çözülemeyen kristal maddelerin veya proteinlerin tübüllerde çökmesi intratübüler iyon hızının düşmesine neden olur. Buna karşılık, ekstrarenal toplayıcı sistemde (renal pelvis, ureter, uretra) meydana gelen obstrüksiyonlar post-renal ABY gelişimine neden olur. Post-renal nedenler arasında ise üretral obstrüksiyon, prostat hipertrofisi, uretra ağzını tıkayan mesane tümörü, mesane boynu darlığı ya da bilateral böbrek ve ureter taşları, ameliyat sırasında ureterin kesilmesi ve ya bağlanması, retroperitoneal fibrozis sayılabilir [107,108].

Kritik hastalıklar, büyük cerrahi girişimler de ABY nedenleri arasındadır; örneğin, travmatik yanıklar, sepsis kanser, kalp hastalıkları ve karaciğer yetmezliği sayılabilir. Geçen birkaç yılda yapılan çalışmalar yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ABY ile sıklıkla karşılaşıldığını göstermiştir [107,108].

ABY bilindiği üzere çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. Çoklu organ yetmezliği 2 ayrı yönden ele alınabilir. İlk hasarın böbrekte meydana gelmesi (renal sebepler) akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Meydana gelen ABY sonucu oluşan fizyolojik düzensizlikler daha sonra diğer organ fonksiyon bozukluklarına neden olarak çoklu organ yetmezliğine neden olur [107,108].

Herhangi bir organda meydana gelen hasar (örn. kardiyovasküler hastalıklar) fizyolojik düzensizliğe neden olarak renal disfonksiyona ve böylece akut böbrek yetmezliğine, aynı zamanda diğer organ hasarlarına neden olabilir. Bu olay günümüzde organ “cross-talk” olarak adlandırılır [107, 108].

2.3.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik- endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir [109].

Tanı

Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme veya kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur; sorun akut- kronik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısıdır. Kronik böbrek yetmezliği tanısında pratikte en çok kullanılan yöntem radyolojik olarak böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir. Amiloidoz, diyabetik nefropati, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, böbreğin infiltratif hastalıklarında kronik böbrek yetmezliği olmasına rağmen böbrekler küçülmemiş olabilir. Böbrekler küçükse, kronik böbrek yetmezliğinde orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik inceleme amiloidoz dışında orjinal böbrek hastalığı hakkında bilgi vermekte yetersiz kalır; bu nedenle tanı ve ayırıcı tanıda biyopsinin yeri çok sınırlıdır [109].

Klinik Özellikler

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir [109].

Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5–10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar [109].

Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri

Sıvı-Elektrolit Bozuklukları

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi.

Sinir Sistemi

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar.

Gastrointestinal Sistem

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit.

Hematoloji- İmmünoloji

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma.

Kardiyovasküler Sistem

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı.

Pulmoner Sistem

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

Cilt

Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz

Metabolik- Endokrin Sistem

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi.

Kemik

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit.

Diğer

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri [109].

2.3.2. Hemodiyaliz Tanımı ve Tarihçesi

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır [110].

Deneysel olarak ilk hemodiyaliz uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz uygulaması ise 1944 yılında Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada yarı geçirgen membran olarak sellülöz asetat membran ve antikoagülan olarak heparin kullanılmıştır. İlk periton diyalizi uygulaması ise 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir. Otuz-kırk yıl önce, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır. Kronik böbrek yetmezliği medikal tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesi ile vasküler girişim yolu yaratmada sağlanan başarılar da bu hastalarda yaşam süresi ve kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur [110].

Hemodiyaliz İşlemi

Hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (Erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200–600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılırlar. Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu sağlanmalıdır. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde kullanılan en yaygın yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları başlıca iki tanedir;

- 1.Arteriyovenöz greft
- 2.Arteriyovenöz fistül

Arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak önkol ve kol kullanılır. Açılan fistülün olgunlaşıp kullanılabilir hale gelmesi için ortalama 2- 3 hafta beklemek gerekir [110].

Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekebilir. Antikoagülasyon hasta için risk taşıyorsa sistem sık serum fizyolojik ile yıkanarak diyaliz yapılabilir. Diyaliz membranının (diyalizer) bir yüzünde hastanın kanı diğer yüzünde ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Membranlar hollow fiber (içi boş kapillerler) veya parallel plate (paralel tabakalar) yapısında olabilirler. Membranların kimyasal içeriği sellülöz, substituted sellülöz, sentetik sellülöz veya sentetik olabilir [110].

Sellülöz membranlar en ucuz membranlardır; ancak diyaliz işlemi esnasındaki bazı yan etkilerden ve diyaliz amiloidozundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Sentetik membranlar daha etkin diyaliz yapılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle günümüzde sentetik membranların kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Her diyaliz seansında ayrı diyalizer kullanılmaktadır, aynı diyalizer ile ikinci bir diyaliz yapılmamaktadır. Ancak yeniden kullanım (Reuse) uygulaması ile bir diyalizerle birden fazla diyaliz yapmak olanağı vardır.

Hemodiyaliz makinesinin çeşitli fonksiyonları vardır;

- **Kan pompası:** Diyalizere yeterli ve dengeli kan akımı gelmesini sağlar
- **Diyalizat hazırlanması:** Su sisteminden gelen su (Bir diyaliz işlemi esnasında yaklaşık 150–200 litre su harcanır) ile konsantre diyalizati uygun oranlarda karıştırır
- Monitörler aracılığı ile sistemin değişik kısımlarında basınç, kondaktivite ve ısıyı ölçer, hava dedektörü aracılığı ile sisteme kaçmış havayı saptar
- Heparin pompası, bikarbonatlı diyaliz, sodyum ayarlaması, ultrafiltrasyon kontrolü ve tek iğne ile diyaliz gibi seçenekler sunar.

Diyaliz esnasında kullanılan suyun steril olması zorunlu değildir ancak saflaştırılmış su olması gereklidir. Hasta kanı ile temasa geçen, hazırlanmış diyalizatta bakteri sayısı mililitrede 2000 koloniden az olmalıdır. Diyalizatlar içerdikleri tampon maddeye göre ikiye ayrılırlar; asetat ve bikarbonat. Hemodiyaliz işlemi esnasındaki hipotansiyondan

sorumlu tutulan faktörlerden birisi asetattır. Bikarbonat diyalizi daha fizyolojiktir. Günümüzde bikarbonat diyalizi tercih edilmektedir [110].

2.3.2.1. Hemodiyaliz ve Hepatit B

Bazı hasta gurupları HBV enfeksiyonu yönünden toplumun diğer kesimlerine göre daha fazla risk altındadır. Bu yüksek risk guruplarından birisini de hemodiyaliz hastaları oluşturur. Türk Nefroloji Derneğinin 2007 yılı verilerine göre HBs Ag (+) diyaliz hastası oranı % 4,9 dur (Bu oran 1991 yılında % 15 idi). Orandaki azalmanın başlıca nedenleri, evrensel temizlik kurullarına uyumun artması, aşılama programları ve eritropoietin tedavisi ile kan transfüzyonlarının azalmasıdır. 2007 yılında saptanmış olan % 4,9 oranı ülkemizdeki genel ortalama dan çok farklı değildir. Bu rakamlar ülkemizde diyaliz hastalarının hepatit B virüs enfeksiyonunu çoğunlukla diyaliz tedavisine başlamadan önce aldığını göstermektedir [111,112].

Hemodiyaliz hastalarının yüksek risk altında olmalarının önemli nedenlerinden birisi, yeterli temizlik yapılmayan hemodiyaliz makineleridir. HBV'nin çevresel yüzeylerde 7 günden uzun süre canlı kalabilmesi bu şekilde dolaylı inokülasyonu kolaylaştırmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de HBs Ag (+) hastaların oda ve makinelerinin ayrılması HBV enfeksiyonu riskini azaltmıştır. Ancak sık parenteral enjeksiyon ve zaman zaman kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerekmesi enfeksiyon riskindeki artışa katkıda bulunmaktadır. Diyaliz hastaları için HBV enfeksiyonunun önemi kronikleşme olasılığının yüksek olmasıdır. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların % 5-10' unda kronik enfeksiyon gelişirken diyaliz hastalarında kronikleşme oranı % 80 lere ulaşabilir [111,112].

Son yıllarda üzerinde konuşulan kavramlardan biriside gizli (occult) hepatit B enfeksiyonudur. HBs ve antHBs 'nin negatif olduğu hastalarda occult hepatit B enfeksiyonu olabilir. Bu hastalarda anti- HBc bakılır. Anti- HBc IgM pozitifliği akut olan enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc IgG pozitifliği ise gizli hepatit B enfeksiyonunu gösterir. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda diyaliz hastalarında occult hepatit B sıklığı % 0- 58 oranında değişmektedir. Ülkemizde yapılan üç farklı çalışmada ise occult hepatit B sıklığı % 3, % 15, % 36 bulunmuştur [111,112].

Diyaliz hastalarında hepatit tedavisi oldukça zordur. İlaç seçenekleri interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir; ancak diyaliz hastalarında yeni ilaçların kullanımıyla ilgili bilgi sınırlıdır. Kronik hepatit B'de kullanılan tüm

tedavilerin sınırlı başarı oranı ve yüksek maliyete sahip olması enfeksiyondan korunmanın önemini artırmaktadır. Bu nedenle aşılama ihmal edilmemelidir [111, 112].

Aşılama

Hepatit B aşısı, hemodiyaliz hastalarında immün sistem baskılandığı için çift dozda (Ülkemizde bulunan dozlar 20 mikrogram/1ml' dir) kas içine yapılmalıdır. Tercih edilen kas deltoid kasıdır. Aynı gün peşpeşe her iki deltoid kasa 20 mikrogram (Toplam 40 microgramlık) aşı yapılır. Aşılama hastaların %33-92' sinde koruyucu olabilmektedir. Diyaliz öncesi dönemde yapılan hepatit B aşısının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Koruyucu anti- HBs titresi 10U/ litredir. Bu değer altında rapel hepatit B aşısı yapılmalıdır [112-114].

Rapel aşı yeniden aşılama şeklinde de olabilir (0. 1. 2. ve 6. aylarda 40 mikrogram). Anti-HBs titresine 4 doz aşı bittikten 1-2 ay sonra bakılmalıdır; yanıtız hastalarda yeniden 4 çift doz daha yapılabilir. Hepatit B aşısı ile yetersiz bağışıklık sağlanmış ve ya aşılanmamış hemodiyaliz hastalarına kaza ile HBsAg(+) kan verilir ve ya hepatit B virüsü içeren materyal hastanın mukozası ile temas ederse, tek doz, hepatit B virüsüne özgü immunglobulin verilmelidir [112-114].

2.3.2.2. Hemodiyaliz ve Hepatit C

Son yıllarda HCV enfeksiyonunun nozokomiyal bir enfeksiyon olduğuna dair veriler giderek artmaktadır. Hemodiyaliz ünitelerinde bu virusun nozokomiyal yol ile bulaşması da önem taşımaktadır. Olası bulaşma yolları; sağlık çalışanlarının elleri, araç ve gereçlerin ortak kullanımı, çoklu doz içeren ampul ya da flakonların hastalarca paylaşılmasıdır. Nozokomiyal geçişi düşündüren bulgular; bir merkezde hemodiyaliz uygulanan hastalarda ev hemodiyalizine göre daha yüksek anti- HCV prevalansı, hemodiyaliz hastalarında periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek anti-HCV pozitifliği, aynı diyaliz ünitelerinde bazı viral alt tiplerin daha çok olması ve HCV prevalansı yüksek olan merkezlerde insidansında yüksek olmasıdır [22, 23, 115].

Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyon prevalansı oldukça yüksektir. HCV'nin toplumdaki prevalansı % 0,3-1,6 iken hemodiyaliz hastalarında %10-65 düzeylerine kadar yükselebilmektedir. Bunun nedeninin daha çok kan transfüzyonu, kan ürünleri ile bulaşmış iğne batması ve nozokomiyal bulaş olduğu düşünülmektedir. HCV enfeksiyon insidansı ise dünyanın çeşitli bölgelerinde % 0.4- 6.2 arasında değişmektedir. HCV enfeksiyonu varlığının hastaların toplam ve kardiyovasküler mortalitesini artırdığı düşünülmektedir. Değerlendirmeye 11580 diyaliz hastasının alındığı bir meta-analizde

anti-HCV varlığının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu; kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranını artırdığı bildirilmiştir. HCV pozitifliği olan hemodiyaliz hastalarında eş zamanlı olarak HBV ve HIV enfeksiyon sıklığıda artmakta ve bu hastalardaki klinik gidişatı olumsuz etkilemektedir [22, 23, 115].

Diyaliz hastalarında kan transfüzyonu yapılması, transfüzyon sayısı, diyaliz tipi ve hemodiyalize giriş süresinin uzunluğu HCV enfeksiyonunun artışıında oldukça önemli risk faktörleridir. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV prevalansı ile kan transfüzyon sayısı arasında direkt ilişki bulunmuştur. Diyalize giriş süresi uzadıkça HCV enfeksiyon sıklığının artışı nozokomiyal geçişin indirekt göstergesi olabilir [22, 23, 115].

HCV Enfeksiyonunda Tanı

Serum ALT Ölçümü

Tanısal değeri kronik böbrek hastalığı olanlarda özellikle de hemodiyaliz hastalarında düşüktür. Çünkü bu hastalarda ALT değerleri çoğunlukla sağlıklı kişilerden daha düşük düzeydedir. HCV ile enfekte olan bir hemodiyaliz hastasında yükselmiş olan ALT düzeyleri sağlıklı kişiler için tanımlanan normal referans aralığında olabilir. Bu nedenle ALT değerinin normal sınırlar içerisinde olsa bile beklenmeyen yüksekliklerinde HCV enfeksiyonu araştırılmalıdır.

Anti-HCV Antikoru

Hemodiyaliz hastalarında immün sistemin baskılanmasına bağlı olarak immün cevabın bozulması, yeterli anti- HCV antikoru oluşumunu önleyebilir.

HCV-RNA Ölçümü

Viral yükün kantitatif olarak belirlenmesi, enfeksiyon prognozu ile ilgili bilgi verir. Viral yükü yüksek hastalar tedaviye daha iyi yanıt verir; ancak bu hastalarda relaps riski de daha yüksektir. Hemodiyaliz hastalarında HCV- RNA ölçümü için kan örnekleri, heparin varlığına bağlı yanlış pozitif sonuçları önlemek için diyaliz öncesi alınmalıdır.

Karaciğer Biyopsisi

Hemodiyaliz hastalarında heparin kullanımı ve üremiye bağlı olarak kanama riski artmaktadır. Yakın zamanda önerilen fibrotest, karaciğer biyopsisine alternatif olarak önerilen non invaziv bir testtir. Serum alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein-A1, total bilirubin, gamaglutamil transpeptidaz ve alanin aminotransferaz ölçümlerinin kombinasyonundan oluşur ve karaciğer fibrozisinin derecesini değerlendirmede kullanılabilir.

Diyaliz Merkezleri Hakkında 18 Ağustos 2007 tarihinde yayınlanan yönetmelik, diyalize ilk defa başlayacak hastalarda son 1 ay içerisinde bakılmamışsa HCV için test yapılmasını önermektedir. Yönetmelik hemodiyaliz hastalarının takibinde testin HCV(-) olanlarda 3 ayda bir, HCV(+) olanlarda ise yılda 1 kez tekrarlanmasını önermektedir. 2008 yılında yayınlanan KDIGO-HCV klavuzu ise hemodiyaliz hastalarında tanı için prevalansın yüksek olduğu yerlerde HCV-RNA virüs yükünün, düşük olduğu yerlerde ise anti-HCV testinin kullanılmasını önermektedir. Bu klavuza göre HCV(-) hastaların her 6–12 ayda bir EIA ile tekrar değerlendirilmesi, açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan tüm hastaların ise HCV-RNA ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bir hemodiyaliz ünitesinde ortaya çıkan yeni HCV enfeksiyonunun nozokomiyal olduğundan şüphelenilmesi durumunda temas ihtimali olan tüm hastaların HCV-RNA ile değerlendirilmeleri önerilmektedir [22, 23, 115].

Tedavi

Kronik hepatit C’de güncel standart tedavi pegile interferon+ribavirin kombinasyonudur. Ribavirin böbrekten metabolize olmaktadır ve hemodiyaliz hastalarında kullanımı farmakokinetik nedenlerle kontrendikedir. Ayrıca ribavirin en önemli yan etkisi olan hemolitik anemi riski bu hastalarda daha yüksektir. Hemodiyaliz hastalarında kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde haftada 3 kez standart interferon kullanılmasıyla ilgili çalışmalarda alınan sonuçlar genel popülasyona benzemektedir. Ancak hemodiyaliz hastalarının interferona toleransı normal popülasyona göre daha kötüdür [22, 23, 115].

Korunma

HCV enfeksiyonundan korunmanın en iyi yolu bulaşmaya karşı tedbir alınmasıdır. HCV’ ye yönelik bir aşı yoktur ve spesifik immunglobulini bulunmamaktadır. Klavuzlar, makine ve hastaların ayrılmasını önermemektedir. Bunun nedeni virüsün enfekte serumda düşük titrelerde bulunması ve oda sıcaklığında hızla inaktive olmasıdır. Ülkemizde ise T.C Sağlık Bakanlığı’na hazırlanan Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik kapsamında HCV(+) hastalar için ayrı makineler kullanılması zorunluluğu bulunmaktadır. Hemodiyaliz ünitelerinde, hastaların serolojik takibi, EPO kullanımı ve renal anemiyi önleyici önlemler ile kan transfüzyon sayısının azaltılması HCV bulaşma riskinin azaltılmasında önemlidir. HCV-RNA(+) hastanın kanı ile temas sonrası bulaşım riski yüksektir. Bu nedenle sağlık personelinin de belirli aralıklarla taranması gerekir.

HCV bulaşından sonra profilaksi amacıyla immunglobulin uygulanmasının HCV enfeksiyonunu önlemede yararı yoktur. Ayrıca antiviral ajanların profilaksideki yeriyle

ilgili yeterli veri olmadığı için kemoprofilakside önerilmez. Sağlık personelinin HCV ile temasından sonra hemen ve 6. ayda anti-HCV bakılmalı, 1. Ayın sonunda HCV-RNA incelenmelidir. Haftada bir ALT takibi yapılarak, akut hepatit tespit edilirse interferon tedavisi düşünülmelidir [22, 23, 115].

Evrensel Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

- Diyaliz istasyonlarında hasta ile ekipmanlara dokunulduğunda veya hasta bakımı sırasında tek kullanımlık eldivenler kullanılmalıdır.
- Bir hastadan başka bir hastaya geçerken veya diyaliz istasyonundan ayrılırken eldivenler çıkarılmalı ve eller yıkanmalıdır.
- Diyaliz istasyonlarında bulunan gereçler ya tek kullanımlık olmalı ya da başka bir hastaya kullanılmadan veya temiz bir alana getirilmeden önce uygun şekilde dezenfekte edilmelidir.
- Kolayca dezenfekte edilmeyen gereçler her hasta için özel olmalıdır.
- İlaçlar diyaliz istasyonlarının dışında, ayrılmış temiz bir alanda hazırlanmalıdır.
- Multidoz flakon kullanımında hasta dozları temiz bir alanda hazırlanmalı, ilaçlar hastalar arasına taşınmamalıdır.
- Diyaliz istasyonu her hastadan sonra temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
- İğneler kapalı, kırılması mümkün olmayan kutulara atılmalıdır
- Kullanılan setler, diyaliz istasyonundan uzaklaştırılırken olabildiğince iyi sarılmalı ve su geçirmeyen bir kutu içerisinde taşınmalıdır [22, 23, 115].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine, 01.01.2002-31.12.2011 tarihleri arasında başvuran 3023 hastanın Hepatit B ve C test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesini kapsamaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız veriler hemodiyaliz ünitesi hasta kayıt defterleri ve Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvar sonuçları değerlendirilerek elde edilmiştir. Mükerrer hastalar tekrar değerlendirilmeye alınmamış, ancak test sonuçlarında zaman içerisinde farklılıklar oluşan hastalar ayrıca belirtilmiştir.

Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen kan örnekleri, aynı gün birkaç saat içerisinde çalışılarak HBsAg ve anti-HCV testleri sonuçlandırılmıştır. Düşük pozitif değerlerde çıkan örnekler ise aynı cihazda ya da farklı cihazlarda tekrar çalışıldığında pozitif çıkan örnekler pozitif sonuç olarak, negatif çıkan örneklerde negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir.

HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV testleri: Abbott AxSYM ve Architect makro ve Best 2000, Triturus mikro ELİSA cihazlarında Abbott ve Biokit marka test kitleri kullanılarak, üretici firma çalışma prosedürlerine göre çalışılmıştır.

Best 2000 ve Triturus test kitlerinin çalışma prensibi: insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit B ve C virüs antikorlarının immünoenzimatik yöntem (EIA) tekniği ile kalitatif ve/veya kantitatif tespitine dayanmaktadır.

Abbott AxSYM test kitinin çalışma prensibi, insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit B ve C virüs antikorlarının mikropartikül enzim immünoassay (MEIA) tekniği ile kalitatif ve/veya kantitatif tespitine dayanmaktadır.

Abbott Architect test kitinin çalışma prensibi ise, insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit B ve C virüs antikorlarının kemilüminesans mikropartikül enzim immünoassay (CMIA) tekniği ile kalitatif ve/veya kantitatif olarak tespitine dayanmaktadır.

HCV doğrulama testi: Auto-Lia 2 cihazında, Innogenetics marka Inno-Lia HCV Score test kitleri kullanılarak çalışılmıştır. HCV doğrulama testi Line Immunoassay (LIA) yöntemi ile çalışılmaktadır. İnsan kan serumu veya plazmalarının test edilmesinde yaygın olarak kullanılan ELISA tarama testlerinde yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir.

ELISA tarama testleri sonucunda pozitif çıkan örneklerin tekrar kontrol veya teyit edilmesi amacıyla kullanılan hassasiyeti yüksek bir testtir.

HBsAg doğrulama testi: Grifols-Triturus tam otomatik mikro ELISA cihazında Monolisa HBsAg Ultra Confirmatory test kiti kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmamızda tüm pozitif olgular, böbrek yetmezliği tablosunun akut ya da kronik oluşu, yaş aralıkları, cinsiyet ve yerleşim yeri kriterlerine göre gruplandırılmış, çıkan sonuçlar SPSS 15 paket programında ki-kare testi uygulanarak istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır.

2002 yılında 10-19 yaş aralığında anti- HCV 'si pozitif bir hastaya rastlanmış; ancak bu yaş aralığı istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. 2004 yılı mayıs ayında, Hepatit- B ve C açısından negatif KBY olan bir erkek hasta, aynı yılın Eylül ayında Anti-HCV pozitif olarak tanımlanmış; 2010 yılında HBsAg pozitif, KBY olan bir erkek hasta 2011 yılında negatif olarak tanımlanmıştır. Her iki hasta da istatistiksel anlamlılığa sahip olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

BULGULAR

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine 01.01.2002-31.12.2011 yılları arasında başvuran, 1696' sı erkek, 1327' si kadın toplam 3023 hastanın Hepatit B ve C açısından değerlendirilmesi sonucunda; 33 bayan ve 74 erkek hastada Hepatit-B; 75 bayan ve 79 erkek hastada Hepatit-C pozitifliğine rastlanmıştır.

Hepatit- B pozitifliği oranları bayan hastalarda % 1,1, erkek hastalarda % 2,4'tür. Hepatit-C pozitifliği ise bayan hastalarda % 2,5, erkek hastalarda % 2,6 oranlarındadır. Belirtilen tarihler arasındaki Hepatit- B ve C'nin görülme sıklığı toplamı, Hepatit-B için % 3,5, Hepatit- C için % 5,1, hem Hepatit-B hem de Hepatit-C'nin birlikte görüldüğü olgular için % 0,2 olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

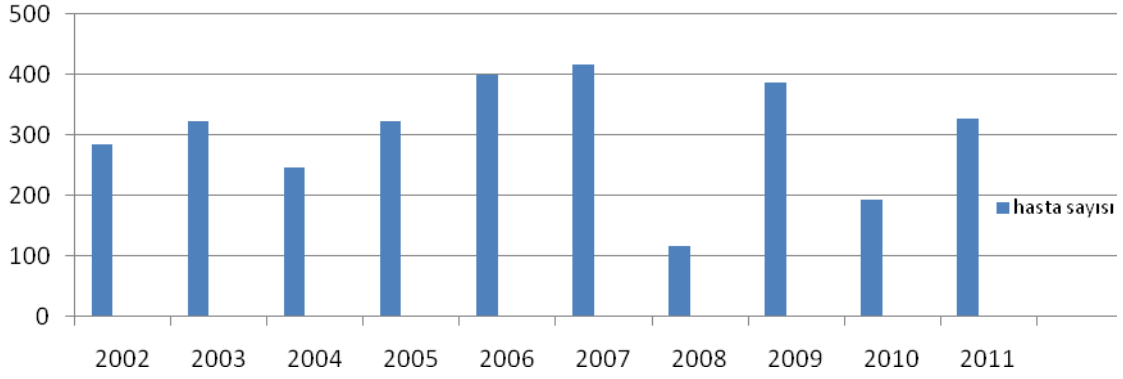
Tablo 4.1 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hastaların son on yıldaki Hepatit B ve C oranları

Serolojik durum	Toplam sayı	Oran (%)
Hepatit B	107	3.5
Hepatit C	154	5.1
Hepatit B +Hepatit C	5	0.2
Seronegatiflik	2762	91.2
Toplam	3028	100,0

Hepatit B ve C pozitifliğinin birlikte görüldüğü 5 hasta istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

Hemodiyaliz Ünitesine 01.01.2002- 31.12.2011 tarihleri arasında başvuran hasta sayılarının yıllara göre dağılımı grafikte gösterilmiştir. (Şekil 4.1).

Hasta Sayısı

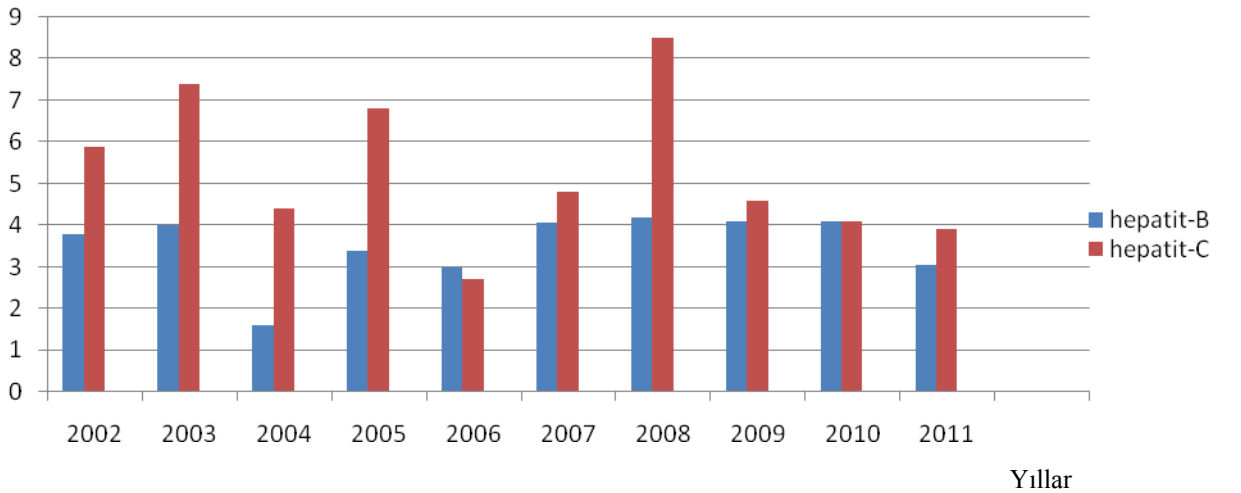


Yıllar

Şekil 4.1 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hasta sayılarının yıllara göre dağılımı

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının 01.01.2002- 31.12.2011 tarihleri arasındaki Hepatit-B ve C pozitifliğinin yıllara göre dağılımı grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.2).

Hasta sayıları(%)



Yıllar

Şekil 4.2 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hepatit B ve C'li hasta sayılarının yıllara göre yüzdelik dağılımı

Çalışmamızda, Hepatit B ve C oranlarının cinsiyete göre dağılımı SPSS 15 paket programında ki-kare testi yapılarak incelenmiş, sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Buna göre kadınlarda Hepatit-C, erkeklerde ise Hepatit-B pozitifliğinin daha çok görüldüğü sonucuna varılmaktadır (p=0.004)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hastalardaki hepatit B ve C oranlarının cinsiyete göre dağılımı

Hastalar	Hepatit B		Hepatit C		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	33	30.6	75	69.4	108	100.0
Erkek	74	48.4	79	51.6	153	100.0
Toplam	107	41.0	154	59.0	261	100.0

($\chi^2=8.30$, $p=0.004$, $p<0.05$)

Çalışmamızda, böbrek yetmezliği tablosu ile hepatit göstergeleri arasındaki bağlantı istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır. Sonuçlara göre KBY olan hastalarda hepatit-C pozitifliğine, ABY olan hastalarda ise hepatit-B pozitifliğine daha sık rastlanmaktadır (p=0.023) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hastalardaki Hepatit B ve C oranlarının böbrek yetmezliği tablosuna göre dağılımı

Böbrek Yetmezliği Tablosu	Hepatit B		Hepatit C		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KBY	68	36.0	121	64.0	189	100.0
ABY	37	51.4	35	48.6	72	100.0
Toplam	105	40.2	156	59.8	261	100.0

($\chi^2=5.14$ p=0.023 p<0.05)

Çalışmamızda yerleşim yerlerine göre pozitif olgular şehir merkezinde yaşayanlar ve şehir merkezi dışında yaşayanlar olmak üzere kategorize edilmiş, şehir merkezinde yaşayanlarda Hepatit-C, şehir merkezi dışında yaşayanlarda Hepatit-B' ye daha sık rastlanmış, bu da istatistiksel olarak önemli bulunmuştur($p=0,008$). (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hastalardaki Hepatit B ve C görülme oranlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı

Yerleşim Yeri	Hepatit B		Hepatit C		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Şehir merkezi	51	34.0	99	66.0	150	100.0
Şehir merkezi Dışı	56	50.5	55	49.5	111	100.0
Toplam	107	41.0	154	59.0	261	100.0

($\chi^2=7,13$ $p=0,008$ $p<0,05$)

Çalışmamızda Hepatit B ve C pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış; ancak 60-69 yaş aralığında sıklığın arttığı görülmüştür. (p=0.162) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesine başvuran hastalardaki hepatit B ve C görülme oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Hepatit B		Hepatit C		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20- 29	-	-	7	4.5	7	2.7
30- 39	7	6.5	12	7.8	19	7.3
40- 49	13	12.1	22	14.3	35	13.4
50- 59	20	18.7	27	17.5	47	18.0
60- 69	36	33.6	56	36.4	92	35.2
70- 79	26	24.3	28	18.2	54	20.7
80+	5	4.7	2	1.3	7	2.7
Toplam	107	100.0	154	100.0	261	100.0

($\chi^2=9.21$ p=0.162 p>0.05)

TARTIŞMA

Hepatit B ve C enfeksiyonları, tüm dünyada yaygın olarak görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek sağlık sorunlarından. Hemodiyaliz hastaları çevresel kontaminasyon, immün sistemlerinin zayıf olması ve parenteral girişimin sık olmasına bağlı HBV ve HCV ile daha yüksek oranlarda karşılaşılırlar. Ayrıca hemodiyaliz programındaki hastaların, sürekli ayaktan periton diyalizi ve evde hemodiyaliz uygulanan hastalara göre enfeksiyon riski daha yüksektir.

Çalışmamızda, 01.01.2002–31.12.2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi hastalarında, hepatit-B ve C görülme oranları yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği tablosu ve yerleşim yeri kriterlerine göre gruplandırılarak incelenmiştir.

Türkiye’de Hepatit-B ve C seroprevalansları çoğunlukla kan donörlerini kapsayan çalışmalarda araştırılmıştır. Öyle ki HBV ve HCV seropozitiflik oranlarını en iyi gösteren tarama grubunu kan donörleri oluşturur. Dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de donör kanlarına Hepatit-B, Hepatit-C, AIDS ve sifiliz etkenlerine yönelik tarama testlerinin uygulanması zorunludur. Ülkemizde 1983 yılında yürürlüğe giren 2857 sayılı kan ve kan ürünleri kanunu ile kan merkezlerinde HBsAg, sifiliz ve sıtma etkenlerinin taranması zorunlu kılınmıştır. Daha sonra Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelgelerle bu taramalar listesine 1987 yılında anti-HIV, 1996 yılında da anti-HCV testleri eklenmiştir. Bu nedenle bugüne kadar yapılmış pekçok çalışmada kan donörlerindeki oranlar baz alınmıştır [5].

Ülkemizde 1989-1999 yılları arasında kan merkezlerinde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği % 5,2 bulunurken, 2000–2005 yıllarında bu oran ortalama % 2,97 olarak saptanmıştır. Kan donörleri dışındaki popülasyonda HBsAg pozitiflik oranı % 1,3–13,8 arasında değişmekle birlikte, ortalama % 7,6 olarak bildirilmiştir [5].

Temiz ve arkadaşları 2004–2006 yılları arasında, Diyarbakır’da Dicle Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran 75691 kan vericisinde HBsAg pozitifliğini % 2,75, anti-HCV pozitifliğini ise % 0,55 bulmuşlardır [116]. Güzelant ve arkadaşları, 2007–2008 tarihleri arasında, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi kan bankasına başvuran 4700 donörde HBsAg prevalansını % 1,48, anti-HCV prevalansını da % 0,10 bulmuşlardır [117].

Yakut ve arkadaşlarının Ankara' da, 2000–2009 yılları arasını kapsayan, 104011 kan bağışçısı üzerinde yaptıkları çalışmada, HBsAg pozitifliği % 1,96, anti- HCV pozitifliği % 0,59 olarak bulunmuş ve sonuç olarak HBsAg pozitifliğinde azalma olduğu, anti- HCV pozitifliğinde ise değişme olmadığı belirtilmiştir [118].

Çalışmamızdaki; Hepatit-B (%3,5) ve Hepatit-C (%5,2) pozitifliği kan donörlerine oranla daha fazladır. Kan donörlerinin çoğunlukla genç ve sağlıklı bireyler olması; hemodiyaliz hastalarının ise, ileri yaş, sekonder kronik hastalıklar, daha çok invaziv girişim, kan ve kan ürünleri nakli, nozokomiyal bulaş ve bağışıklık sistemlerinin zayıf olması neticesinde hepatit B ve hepatit C başta olmak üzere pek çok enfeksiyon hastalığına daha yatkın olmalarının çalışmamızdaki yüksekliğin nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında cinsiyete yönelik çalışmalara sık rastlanmamakla birlikte yapılan diğer çalışmaların daha çok kadınları, özellikle de gebeleri kapsadığı göze çarpmaktadır. 2004 yılında Tekeroğlu ve arkadaşlarının, Malatya' da 18–45 yaş grubu kadınlarda yaptığı çalışmada, HBsAg pozitifliği % 3,8, anti-HCV pozitifliği ise % 1,3 olarak bulunmuştur [119]. Şanlıurfa' da Tekay ve arkadaşları 2006 yılında Kadın- Doğum polikliniği hastalarında % 5,1 olarak HBsAg pozitifliğini, % 0,9 olarak da anti- HCV pozitifliğini belirtmişlerdir [120]. Madendağ ve arkadaşları 2007 yılında Ankara' daki obstetrik ve jinekolojik hastalarda HBsAg pozitifliğini % 2,6, anti- HCV pozitifliğini % 0,15 bulmuşlardır [121]. Kurdoğlu ve arkadaşları Van ilindeki kadınlarda 2009 yılında HBsAg pozitifliğini % 1,54, anti- HCV pozitifliğini ise % 0,54 olarak bildirmişlerdir [122].

Gebelerde yapılan çalışmalarda ise; 2007 yılında Kölgeliler ve arkadaşları, Adıyaman'da 660 gebede % 4,7 oranında HBsAg pozitifliği, % 1,1 oranında da anti- HCV pozitifliği saptamışlardır [123]. Aynı yıllarda, Karaca ve arkadaşları, İstanbul' da HBsAg ve anti-HCV pozitifliklerini sırasıyla, % 4,7 ve % 1,3 olarak bulmuşlardır [124]. Gönen tarafından yapılan 2011 tarihli çalışmada Tokat-Erbaa Devlet Hastanesine başvuran 1028 gebenin değerlendirilmesinde; HBsAg pozitifliği % 3,3, anti-HCV pozitifliği ise % 0,6 olarak bulunmuştur [125]. Tunç ve arkadaşlarının 01.06.2008-31.05.2009 tarihleri arasını kapsayan Siirt ilinde, kadın ve erkeklerin birlikte incelendiği, 29227 hastadan oluşan bir çalışmada; HBsAg seroprevalansı % 10, (% 39

kadın, % 61 erkek) Anti-HCV seroprevalansı ise, % 0,6 (% 55 kadın, % 45 erkek) olarak bildirilmiştir [126].

Çalışmamızdaki, hemodiyaliz hastası popülasyonunda HBsAg pozitifliği bayanlarda % 1,1, erkeklerde % 2,4 iken Anti-HCV pozitifliği bayanlarda % 2,5, erkeklerde % 2,6 çıkmıştır. Seropozitiflik HBsAg için % 3,5 olup vakaların, % 30,6' sını bayan, % 69,4'ü erkektir. Anti-HCV seropozitifliği ise % 5,1 olup hastaların % 48,4' ü bayan, % 51,6'sını erkektir. Bu oranlar; HBsAg pozitifliği için Tekay, Kölgeliler ve Karaca'nın çalışmalarından düşük iken, Madendağ'ın çalışmasından yüksek, Tekeroğlu ve Gönen'in çalışmalarına yakındır. Bayan-erkek oranları açısından ise Siirt'te Tunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir. Anti-HCV pozitifliği açısından bakıldığında tüm çalışmalarda elde edilenlerden daha yüksek bir oran göze çarpmaktadır. Hepatit-C pozitifliğinde erkek cinsiyetin, hepatit-B pozitifliğinde kadın cinsiyetin risk faktörü sayıldığı bilinmekle birlikte çalışmamızda kadınlarda hepatit C, erkeklerde ise hepatit B'nin istatistiksel olarak anlamlı boyutlarda daha sık görüldüğü bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarının genellikle birden fazla kronik hastalığa sahip olmaları nedeniyle immün sistemlerinin zayıf olması, uzun süreli hastanede yatış süreçlerinde pek çok kez invaziv girişime maruz kalmaları, kadınlarda doğum, kürtaj gibi olayların, erkeklerde ise sünnet, kan kardeşliği, birden fazla cinsel partnerle birlikte olmanın bu sonucu doğurabileceği düşünülmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında yaş kriterinin incelendiği çalışmalara sık rastlanmamakla birlikte Ankara'da yapılan farklı bir çalışmada 1997–1998 yılları arasında 3515 sağlıklı birey tarandı. HBV seroprevalansı % 5,5, anti-HCV ise % 0,5 olarak bulundu. HBV erkeklerde % 30,1, kadınlarda ise % 18,2 idi. Kadınlarda 46–50 yaş, erkeklerde 51–55 yaş aralığında en yüksek değerler bulundu. Anti-HCV pozitifliğinin ise yaş ve cinsiyete göre değişmediği gözlemlendi. Yine Ankara'da 1997-2001 yılları arasında 4196 kişiyi kapsayan bir çalışmada; HBsAg kadınlarda % 1,9 anti-HCV % 0,3, erkeklerde HBsAg % 4,7 anti-HCV % 0,6 olarak bulunmuştur. Tüm bireylerin HBsAg pozitifliği, 40-49 ve 50-59 yaşlarında artış göstermiştir. Barut ve arkadaşları 2006 yılında, Tokat ve Amasya illerinden 174 hasta ile yaptıkları çalışmada HBsAg seropozitifliğini % 5,7, anti-HCV seropozitifliğini % 6,7 olarak bulmuşlar; hasta yaşı ile HBV ve HCV enfeksiyonu göstergeleri arasında bir korelasyon saptamamışlardır [127]. Aynı tarihte Karaca ve arkadaşları, İstanbul'da yaptıkları çalışmada, kronik hepatit C'li hastaların 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdiklerini

bulmuşlardır. Barut ve arkadaşlarının 2008 yılında Tokat'ta yaptıkları bir çalışmada anti-HCV pozitif olguların yaklaşık üçte ikisinin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır [128]. Yıldırım ve arkadaşlarının 2009 yılında Karadeniz bölgesinde; 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim bölgesinden 1095 kişilik bir popülasyonda anti-HCV prevalansı % 2,1 olarak bulunmuş; yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artmaya başladığı, 50-59 yaş grubunda % 4,2, 60- 69 yaş grubunda % 3,4, 70-79 yaş grubunda ise % 7,1 olarak saptanmıştır [69]. Enginyurt ve arkadaşları, Ordu'da yapılan 01.01.2010-19.07.2011 tarihlerini kapsayan araştırmalarında 59 kişilik HBsAg pozitifliği olan hasta grubunda (37 erkek 22 kadın) 40- 49 yaş aralığında yığılma olduğunu bildirmişlerdir [129].

Çalışmamızda hepatit göstergeleri ile yaş aralıkları arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamış, ancak 60-69 yaş aralığında yığılma olduğu saptanmıştır. Bu durum ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda 50 yaş üstünde seropozitifliğin artması yönündeki sonuçlarla uyumludur. Hemodiyaliz hastalarının çoğunlukla ileri yaşlarda olmalarının, yaşla birlikte immün sistemlerindeki zayıflamanın hastanede yatış ve hemodiyaliz süresi uzadıkça da hepatit enfeksiyonu ile daha çok karşılaşma risklerinin çalışmamızdaki 60- 69 yaş aralığındaki yığılmayı anlamlı kılacağı düşünülmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında yerleşim alanlarının incelendiği çalışmalara sık rastlanmakla birlikte yapılan farklı çalışmalara bakıldığında; Asan ve arkadaşlarının Tunceli'de 2010 yılında 6478 kişilik bir popülasyonda yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliği % 4,22, anti-HCV pozitifliği ise % 0,95 bulunmuştur. HBsAg kadınlarda % 3,50, erkeklerde % 4,99; anti-HCV kadınlarda % 0,92, erkeklerde % 0,98 olarak belirtilmiştir. HBsAg seropozitifliği 50-59 yaş grubunda, anti-HCV ise 70 yaş üstünde yığılma göstermiştir. Çalışmada HBsAg pozitifliği kent merkezinde % 4,66, kırsal alanda % 3,52'lik oranlarla sonuç olarak önemli bulunmuş; anti-HCV pozitifliği ise kent merkezinde % 1,07, kırsal alanda % 0,76 oranlarıyla önemsiz bulunmuştur [130]. Yerleşim bölgesinin değerlendirildiği bir başka çalışma ise 2011 yılında Kandemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Mersin ilinde, 2800 kişiyi kapsayan bu çalışmada; HBsAg pozitifliği % 4,1 idi. Bu oran kentsel bölgede % 3,6, kırsal bölgede % 6,8 olarak bildirilmiştir. Anti-HCV prevalansı genel popülasyonda % 1,1 olarak bulunmuş, kentsel ve kırsal bölgeler için ise oranlar birbirine çok yakın olarak bildirilmiştir [131].

Çalışmamızda; şehir merkezinde yaşayan hastalarda Hepatit C, şehir merkezi dışında yaşayan hastalarda ise Hepatit B istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Sonuçlar HBsAg pozitifliği açısından Kandemir ve arkadaşlarının

çalışmasıyla, anti- HCV pozitifliği açısından ise Asan ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Ulaşım olanakları ve imkanlar neticesinde sağlık kurumlarına daha sık gitme, daha uzun süreli hastanede yatış, dolayısıyla da daha çok invaziv girişime maruz kalma şehir merkezindeki yüksekliği; kentte yaşayan popülasyona oranla daha fazla çok eşlilik, cinselliğe erken yaşta başlama, aile yapısının geniş olmasına bağlı horizontal geçiş, kan kardeşliği gibi birtakım sosyal paylaşımlar, tıbbi müdahalelerin uygun olmayan koşullarda ve sağlık personeli olmayan kişilerce yapılması da (doğum, sünnet ve diğer kanamalı vakalarda koruyucu-bariyer önlemlerin alınmaması vb.) şehir merkezi dışındaki yüksekliğin nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Kronik hastalarda hepatit B ve C görülme sıklığına yönelik çalışmaların çok olmamasıyla birlikte; Biçmen ve arkadaşları İzmir’de akciğer patolojisi olan hastalarda HBsAg pozitifliğini genel popülasyona benzer bulmuşlar, anti-HCV pozitifliğini ise % 1,8 olarak saptamışlardır [132]. Afyon bölgesinde Altındış ve arkadaşları 2000 yılında, 189 KOAH’lı hastada rastladıkları anti-HCV seropozitifliği oranı çok yüksek olup, bu değer % 39,1’dir [133]. Okan ve arkadaşlarının Gaziantep’te tip 2 diyabeti olan 237 hastada yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliği % 5,9, anti-HCV pozitifliği % 7,1, her ikisi birlikte % 0,4 olarak bulunmuştur. Oranlardaki yükseklik dikkat çekicidir [134]. Bolu’da 2003 yılında Şencan ve arkadaşlarının, kronik hepatit ve hemodiyaliz hastalarının dışarıda bırakıldığı 134 kronik hastayı kapsayan çalışmasında; HBsAg pozitifliği oranı % 7,5, anti-HCV pozitifliği oranı % 5,2 bulunmuştur. Sonuç olarak kronik hastalığı olanlarda HBV ve HCV görülme sıklığının kan donörlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır [135].

Çalışmamızda hastalar, böbrek yetmezliği tablosuna göre (ABY-KBY) incelenmiş, KBY olan hastalarda anti-HCV pozitifliği, ABY olan hastalarda ise HBsAg pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ülkemizdeki çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının bu şekilde gruplandırılmasına rastlanmamıştır. Çalışmamız, kronik hastalıklardaki çalışmalarla anti-HCV pozitifliği açısından benzer, HBsAg pozitifliği yönünden düşüktür. Bu sonuç kronik diyaliz hastalarının belirli aralıklarla taramalarının yapılması ve uygun aşılama çalışmaları ile toplumdaki diğer bireylere oranla hepatit-B’ye karşı bağışıklanmalarının daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarının incelendiği çalışmalara bakıldığında; Sırmatel ve arkadaşları, 2000–2003 yıllarını kapsayan 289 hemodiyaliz hastasının tarandığı bir çalışmada, HBsAg prevalansını % 8,7, anti- HCV prevalansını % 14,9, her

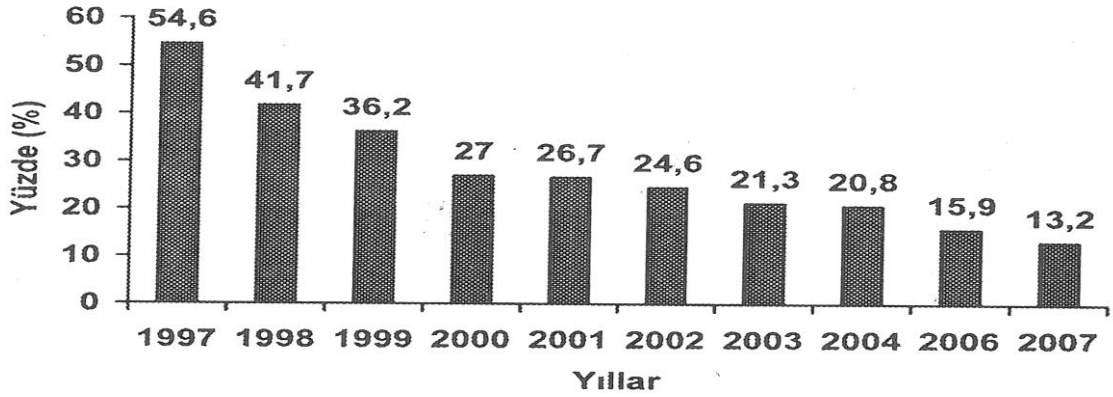
ikisinin birlikte görülme oranını ise % 0,8 olarak bulmuşlar, yaş ve cinsiyet açısından ise anlamlı sonuçlar elde edememişlerdir. Ancak hemodiyalize girme süresi uzadıkça anti- HBS ve anti- HCV pozitifliğindeki artışı anlamlı olarak bildirmişlerdir Türk Nefroloji Derneğinin 2002 yılı verilerine göre hemodiyaliz hastalarında HCV seroprevalansı % 24,6'dır [28].

2004 yılında yapılan araştırmalara göre Türkiye'de HBsAg seropozitifliği;

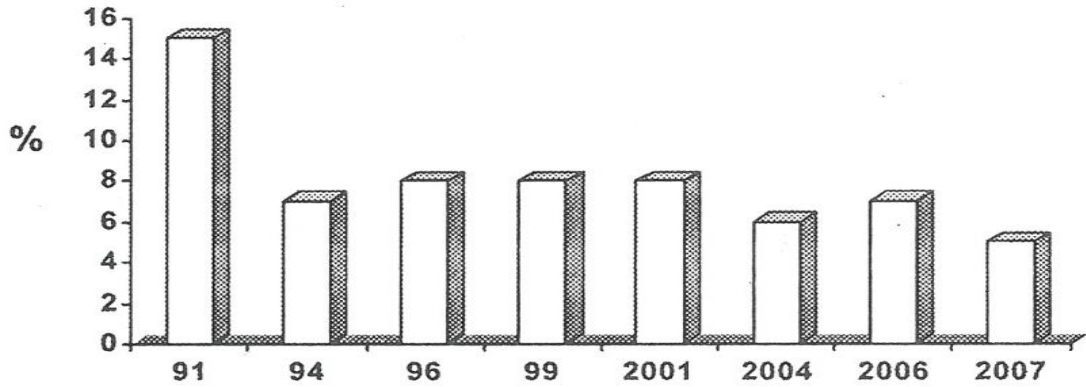
- Asker donörlerde % 7,4
- Kan merkezlerinde % 5,1
- Sağlık kurumlarında % 0,7- 1,3
- Sivil donörlerde % 5,2
- Normal popülasyonda % 6,8
- Sağlık personelinde % 4,8
- Hemodiyaliz hastalarında %10,1
- Genelev kadınlarında % 9,6
- Berber ve kuaförlerde % 12.26 olarak bulunmuştur [23].

Kadanalı ve arkadaşlarının 2004 yılında Erzurum'da yaptıkları 59 hemodiyaliz hastasını kapsayan çalışmalarında HBsAg pozitifliği % 6,8, anti-HCV pozitifliği % 81,4, her ikisinin birlikte görülme oranı ise % 4 olarak bulunmuştur [136]. Bahçebaşı ve arkadaşlarının Düzce'de 1996-2004 yılları arasında diyalize girmiş 73 hastayı kapsayan çalışmasında hepatit B oranı % 4,1, hepatit-C oranı % 13,7 olarak bulunmuştur [137]. 2000-2005 yıllarını kapsayan çalışmalarda; anti-HCV seroprevalansını Yılmaz ve arkadaşları % 41, Tekeroğlu ve arkadaşları % 52, Şanlıdağ ve arkadaşları % 21,8 olarak bulmuşlardır [138-140]. 2007 yılında Arabacı ve arkadaşları, Çanakkale'de dört farklı diyaliz merkezinden 226 hastayı taradıkları çalışmalarında; A, B, C merkezlerinde HBsAg seroprevalansını sırasıyla, % 7,21, % 5,66, % 2,38 olarak bulmuşlar, D merkezinde ise HBsAg'ye rastlamamışlardır. Anti-HCV seroprevalansı ise, A merkezinde % 9,27, B merkezinde % 15,09, C merkezinde % 11,90, D merkezinde % 5,88 bulunmuştur [24]. Kaygusuz ve arkadaşlarının 2007 tarihli çalışmasında 62 kişilik hemodiyaliz hastası popülasyonunda (28 kadın, 38 erkek) HBsAg pozitifliği % 8,1 olarak bildirilmiştir [141].

Türk Nefroloji Derneğinin 1991–2007 tarihlerini kapsayan, hemodiyaliz hastaları ile ilgili veri grafikleri aşağıdadır [23].



Şekil 5.1 Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitifliği



Şekil 5.2 Hemodiyaliz hastalarında HBsAg pozitifliği

2008 yılında, Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin Sağlık Bakanlığı izni ile toplum genelinde yürüttüğü epidemiyolojik bir çalışmaya göre ise HBV pozitifliği % 2,46 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre en yüksek oran % 4,1 ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde saptanırken en düşük oran % 1,7 ile Karadeniz bölgesinde bulunmuştur. Aynı yıl hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalara göre HBsAg seropozitifliği % 4,8 ile % 8,7 arasında değişmektedir. Yine 2008 yılında Ocak ve arkadaşları ise Hatay' da 105 hastalık bir çalışmada HBsAg pozitifliğini % 2,8 olarak bulmuşlardır [142]. Sırmatel ve arkadaşlarınının 2008'de Gaziantep'te yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliği % 8,7 olarak bulunmuştur. Aynı tarihlerde HBsAg ve anti-

HCV birlikteliğini, Sırmatel ve arkadaşları % 0,8 ve Arabacı ve arkadaşları % 1,3 olarak bildirmişlerdir [17, 24].

Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı verilerine göre hemodiyaliz hastası nokta prevalansı; milyon başına 819 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliği % 4,4, anti-HCV pozitifliği % 9,8 olarak bulunmuştur. Evirgen ve arkadaşlarının Hatay'dan 2009 yılında 801 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmaya göre; HBsAg pozitifliği % 3,6, anti-HCV pozitifliği % 9,5, hem HBsAg hem de anti-HCV pozitifliği ise % 0,6 olarak bulunmuştur [18].

Çalışmamızda HBsAg pozitifliği % 3,5, anti-HCV pozitifliği % 5,1 ve HBsAg ve anti-HCV pozitifliğinin birlikte görülmesi ise % 0,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranlar HBsAg' ye göre anti-HCV pozitifliğinin yüksekliği yönünden diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, seropozitiflikler açısından genel olarak düşüktür.

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde hemodiyaliz sürecinde hepatit enfeksiyonunun gelişmesine rastlanmamış, hastaların ya geldiklerinde hepatit enfeksiyonuna sahip oldukları ya da diyaliz ünitesine hepatit tanısı almış olarak döndükleri gözlenmiştir. Ünite kurulduğundan bu yana hepatit B ve C'li hasta makinelerinin ayrılması, çalışan sayısının elverdiği ölçülerde, seropozitif hastalara bakım veren sağlık personelinin ayrılması, makine ve çevre dezenfeksiyonunun uygun şekilde ve etkin yapılmasına özen gösterilmesi, hepatit göstergelerinin belli aralıklarla takip ediliyor olması, aşılama konusunda hassasiyet gösterilmesi, tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi eritropoietin ve demir tedavisiyle birlikte hastanede yatma, kan ve kan ürünü naklinin azalması, bilinçlendirme eğitimlerinin etkin yapılmasının bu durumda etken olabileceği düşünülmektedir.

Dünyada, hemodiyaliz hastalarının incelendiği çalışmalara bakıldığında anti-HCV pozitifliğini; Mahmood ve arkadaşları Mısır'da 1999 yılında 133 hastada % 60, Diouf ve arkadaşları Senegal'de 15 hastada % 80 olarak bildirmişler; Daw ve arkadaşları 2002 yılında Libya' da 200 hastadan oluşan bir popülasyonda, bu oranı % 20,5 olarak bulmuşlardır. Dai ve arkadaşlarının 2002 yılında Tayvan'da, 85 hastayı kapsayan çalışmalarında anti-HCV pozitifliği % 24,7, Sivapalasingam ve arkadaşlarının Amerika' da 227 hastayı içeren çalışmalarında % 23,3 bulunmuştur [143]. Aynı tarihte Hinrichsen ve arkadaşlarının 2796 hastayı kapsayan Almanya'daki çalışmalarında ise sonuç % 7 çıkmıştır. [144].

Kalantor-Zadeh ve arkadaşları 2007 yılında Amerika' da, 1590 hastadan oluşan çalışmalarında hepatit-C görülme oranını % 12 olarak kaydetmişlerdir [145]. Jadoul ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir Avrupa çalışmasında Belçika hastalarında anti-HCV prevalansı 1991'de % 13,5 iken, 2004' de % 6,8' e, Fransa' da % 42' den % 30' a, İsviçre' de % 16' dan % 9'a, İtalya'da % 28' den %16' ya, İngiltere' de % 7' den % 3' e ve Macaristan' da % 26' dan %15'e gerilediği, fakat bunun aksine İspanya'da %5'den % 12' ye ve Polonya'da % 42'den % 44'e doğru bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu düşüşleri eritropoietin kullanımına bağlı olarak kan transfüzyonu ihtiyacının azalmasına ve anti-HCV test duyarlılığının artışına bağlamaktadırlar [146].

Dünyada hemodiyaliz hastalarında HBsAg oranlarının araştırılmasına yönelik çalışmalara bakıldığında; Burdick ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları Japonya, Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinden oluşan 7 ülkeyi kapsayan çok merkezli kesitsel çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında HBV prevalansı ortalama % 3 (% 0- 6,6) olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın detayları incelendiğinde HBV prevalansı diyaliz ünitelerinin % 75'inde % 0-5 arasındadır. Aynı tarihlerde Johnson ve arkadaşlarının Asya-Pasifik ülkelerini kapsayan çalışmalarında HBV seropozitifliği %1,3-14,6 arasında bulunmuştur.

Dünya genelinde normal toplumdaki HBV enfeksiyonlarının %75' den fazlası Asya-Pasifik ülkelerinde yaşamaktadır. Çin'de Cao ve arkadaşlarının 2007'de 88 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmaya göre HBV enfeksiyonu insidansı % 37,5 olarak saptanmıştır. Brezilya' da 2006 yılında Moreira ve arkadaşlarının çalışmasında HBsAg pozitifliği % 2,4-10 olarak bulunmuş, 2010 yılında ise yine Moreira ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oranın % 15,4 yükseldiği görülmüştür [147-150].

Çalışmamızda HBsAg seropozitifliği % 3,5 bulunmuştur. Bu oran Avrupa ülkeleri, Amerika ve Japonya'yı kapsayan çalışmaların sonuçlarından yüksek, Asya- Pasifik ülkelerini kapsayan çalışmalardaki sonuçlardan düşüktür. Anti-HCV seropozitifliği ise % 5,1 oranıyla tüm dünyadaki oranların altında bulunmuştur.

Sivas ilinde ve hastanemizde yapılmış çalışmalara bakıldığında; Candan ve arkadaşları 2002 yılında berber ve kuaförleri kapsayan 176 kişilik çalışmalarında anti-HCV seropozitifliğini % 4,2, anti-HBs seropozitifliğini %2,8 bulmuşlardır [151]. Alim ve arkadaşları 2009 yılında 129 belediye temizlik işçini değerlendirdikleri çalışmalarında, HBsAg seropozitifliğini % 3,87, anti-HCV seropozitifliğini % 0,77

olarak saptamışlardır [152]. Çabuk ve arkadaşları 2003-2007 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen toplam 105096 kan örneğinden 238 inde anti-HCV seropozitifliğini % 1.9 bulmuşlardır [153]. Poyraz ve arkadaşları 1992 yılında 68 hemodiyaliz hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında HBsAg pozitifliğini % 13.6 olarak saptamışlardır. Çalışmamızdaki % 3,5'lik HBsAg ve % 5,1'lik anti-HCV oranları geçmişten günümüze hastanemizdeki aşılama çalışmalarının ve koruyucu önlemlerin etkin bir şekilde yürütüldüğünü düşündürmektedir [154].

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, 01.01.2002- 31.12.2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde tedavi görmüş 3023 hastanın, hepatit-B ve hepatit-C oranları araştırılmış, çıkan sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

-HBsAg 107 hastada (% 3,5), Anti-HCV 154 hastada (% 5,1), her iki hepatit belirleyicisinin varlığı ise 5 hastada (% 0,2) pozitif bulundu.

-Çalışmaya alınan hastaların 1696'sı erkek, 1327'si kadındı.

-Kadınlarda hepatit C, erkeklerde Hepatit B ' nin daha çok görüldüğü istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p= 0.004$).

-Çalışmaya alınan seropozitif olgulardan 189 hasta KBY, 72 hasta ise ABY tanısıyla diyalize alınmıştı.

-KBY olan hastalarda Anti-HCV, ABY olan hastalarda HBsAg pozitifliğine daha sık rastlandığı saptandı ($p= 0.023$)

-Çalışmadaki seropozitif olguların, 151'i şehir merkezinde, 110'u şehir merkezi dışında yaşıyordu.

-Yerleşim yerine göre yapılan istatistiksel analizde ise; kentte yaşayanlarda Hepatit C, taşrada yaşayanlarda ise Hepatit B'nin daha çok görüldüğü saptandı ($p= 0.008$).

-Yaş dağılımı ile Hepatit B ve C seroprevalansı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı; ancak 60- 69 yaş aralığında bir yığılma olduğu görüldü.

Hepatit B ve C seroprevalansının; diyaliz merkezlerinin enfeksiyon kontrol önlemlerini etkin bir şekilde uygulaması, sağlık çalışanı ve personelin düzenli eğitimlerle bu konularda bilgilendirilmesi, seropozitif hastalara bakım veren personel ve ekipmanların ayrılması, hastaların serolojik takip ve aşılanmalarının yapılmasında gereken hassasiyetin gösterilmesi, hasta takip ve tedavisinin etkin bir şekilde yapılarak hastaneye yatışların azaltılması, bulaş yolları ve hijyene yönelik hemodiyaliz hastaları ve yakınlarının bilgilendirilmesi ve daha geniş çaplı eğitimlerle halkın bilinçlendirilmesi durumunda daha düşük sonuçlara ulaşabileceğine inanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] CDC-Viral Hepatitis B url (2002) : <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/b/index.htm>
- [2] Kantarçeken, B. (2009). Kronik Hepatit B Doğal Seyir, Viral Hepatit Dergisi, 1-22
- [3] Murrey, PR., Rosenthal, KS., Pfaller, MA. (2010). Tıbbi Mikrobiyoloji, 645-659
- [4] Mandell, GL., Bannet, JE., Dolin, R. (2010). Principles and Practice of Infectious Diseases, Churcill Livingstone, 259-86
- [5] Mıstık, R.(2007). Türkiyede Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınlarının İrdelenmesi, Viral Hepatit Dergisi,1, 8-53
- [6] Kidney Disease. (2008). Improving Global Outcomes, KDIGO-Clinical Practice Guidelines for the Prevention, diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease, Kidney İnt., 73, 1-99
- [7] Huang, CC.(1997). Hepatitis İnpatients With end-stage Renal Disease, J Gastrol. Hepatol., 12, 236-41
- [8] Pereira, BG.(1999). Hepatitis C İnfection in Dialysis, Acontinuing Problem. Artificial Organs, 23,51-60
- [9] McLaughlin, KJ., Cameron, SO., Good, T., McCrudden, E., Ferguson, JC. (1997). Nozokomial Transmission of Hepatitis C Virus Within a British Dialysis Center, Nephrol. Dial. Tranplant., 12, 304-9
- [10] Iwasaki, Y., Esumi, N., Hosokowa, N., Yanai, M. (2000). Ossasional İnfection of Hepatitis C Virus Occuring in Haemodialysis Units Identified by Sorial Monitoring of the Virus İnfection, J Hosp Infect, 45, 54-61
- [11] Fabrizi, F., Takkouche, B., Lunghi, G., Dixit, V., Messa, P., Martin, P. (2007). The Impact of Hepatitis C Virus İnfection on Survival in Dialysis Patient, Meta-Analysis of Observational Studies, J. Viral Hepat., 14, 697-703
- [12] Barut, HŞ., Göral, Ö. (2009). Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi, Klimik Dergisi, 22(2), 38-43

- [13] Akpolat, T., Yavuz, M., Utaş, C., Özener, C. (2001). CAPD: A Control Strategy to Prevent Spread of HCV Infection in end Stage Renal Disease, *Prerit. Dial. Int*, 21, 77-9
- [14] Parlar, E. (2008). Diyaliz Hastalarının Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrolü, Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi, 60, 121-129
- [15] Tokars, JI., Miriam, LF., Mathew, JA., Arduino, J. (2004). National Surveillance of Dialysis-Associated Diseases in the States 2001: *Seminars in Dialysis*, 17, 310-19
- [16] Gane, E., Pilmore, H. (2002). Management of Chronic Viral Hepatitis Before and After Renal Transplantation, *Transplantation*, 74, 427-37
- [17] Sırmatel, F. (2008). Hemodiyaliz Hastalarında Viral Hepatit B ve C seroprevalansı, *Türk Journal of Infection*, 22(1), 28-8
- [18] Evirgen, Ö., Mahsereci, E., İnci, M. (2010). Hatay ili Hemodiyaliz Hastalarında HBV, HCV seroprevalansı ve Hepatit B Aşılmasıyla Oluşan Antikor Cevabının Değerlendirilmesi, *Viral Hepatit Dergisi*, 16(2), 57-63
- [19] Tonelli, M., Wiebe, N., Hemmelgarn, B., Klarenbach, S., Field, C., Manns, B., Thadhani, R., Gill, J. (2009). Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis, *Biomedcentral Med*, 19, 7-25.
- [20] (CDC). (1996) . *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45, 285-9
- [21] CDC. (2001). Recommendations for Preventing Transmission of Infection Among Chronic Haemodialysis Patients, *MMWR Reomm Rep*, 50, 1-43
- [22] Pişkinpaşa, SV., Arıcı, M. (2008). KDIGO''Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C Önleme, tanı, değerlendirme, Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzu'', *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 17(3), 89-91
- [23] National Hemodialysis Transplantation and Nephrology Report of Turkey. (2009), 2-88.
- [24] Arabacı, F., Oldaçay, M. (2009). Çanakkale ilinde Farklı Diyaliz Merkezlerinde Tedavi Gören hastalarda Hepatit B, C seroprevalansı ve Hepatit Kronikleşme Oranları, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(4), 161-167.

- [25] Seeger, C., Mason, WS. (2000). Hepatitis B virus biology, *Microbiol. Mol. Biol. Rev*, 64, 51-68.
- [26] Akan, E. (1994). Viral hepatitler, Genel ve özel viroloji, Saray Kitabevleri İzmir, 3, 502-549.
- [27] Vyas, GN., Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999, 35.
- [28] Sirmatel, F. (2007) *Viral Hepatitler ve Korunma*. Bilimsel ve Güncel Tıp Dergisi 3(2), 6-9.
- [29] Kara, İ H.(2008). Acute Viral Hepatitis B, *Türk Aile Hek Derg*, 12(1), 39-43
- [30] Knutsson, M., Kidd-Ljunggren, K. (2000). Urine From Chronic Hepatitis B Virus Carriers: Implications For Infectivity, *J Med Virol*, 60, 17-20.
- [31] Altuglu, I., Sayiner, AA., Erensoy, S., Zeytinoglu, A., Bilgiç, A. (1998), Diagnosis of Human İmmunodeficiency Virus type 1 and 2 in a Turkish Blood Donor Population, *Int J Infect Dis* , 2, 202-4.
- [32] Hollinger, FB. (1996) Hepatitis B Virus. In: Fields, BN., Knipe, DM., Howley, PM ve ark., *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2738.
- [33] JC,Wasmuth. (2009). Hepatitis B Epidemiology, Transmission and Natural History, *Hepatology*,50(2), 227-42.
- [34] Lunn, ER., Hoggarth, BJ., Cook, WJ. (2000) Prolonged Hepatits B surface Antigenemia After Vaccination, *Pediatrics*, 105, E81.
- [35] Mahoney, FJ. (1999). Update on Diagnosis, Manegement, and Prevention of Hepatitis B infection, *Clin Microbiol Rev*, 12, 351-66
- [36] Çullu, F. (2002). *Çocukluk Çağında A, B, C, Hepatitleri*, Viral Hepatit Kitabı, Editörler: Balık I, Tekeli E. Ankara.
- [37] Sonsuz, A. (2007). Kronik Hepatit B ve C, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 58(1), 79-90
- [38] Viral Hepatitler ve Viral Hepatitlerden Korunma Dr Özgür Satılmış
www.ayancikdevlethastanesi.gov.tr/viralhepatit.pps.

- [39] Özdemir, S. (2004). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. Sempozyum Dizisi, 143-149
- [40] Tabak, F. (2002). Akut Hepatitler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 28, 43-55
- [41] Ireland, JH., O'Donnell, B., Basuni, AA., ve ark. (2000). Reactivity of 13 In vitro Expressed HBsAg Variants in 7 Commercial Diagnostic Assay. Hepatology, 31,1176-82.
- [42] Stuvyer, L., Van Geyt, C., De Gendt, S., ve ark. (2000). Line Probe Assay for Monitoring Drug Resistance in Hepatitis B virus- Infected Patients During Antiviral Therapy, J Clin Microbiol, 38, 702-7.
- [43] Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Lioriot M-A et al. Persistence of Hepatitis B virus DNA demonstrated by polymerase chain reaction in serum and liver After loss of HBsAg induced by antiviral therapy. Ann. Intern Med. 1990,112, 227.
- [44] Lok, AS., McMahon, BJ. (2007).Chronic Hepatitis B, Hepatology, 45(2), 507-539.
- [45] Mast,EE.,Weinbaum,CM.,Fiore,AE.,ve ark.(2006).A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Infections of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults, MMWR Recomm Rep, 55 (RR-16), 1-33.
- [46] Lindh,M., Uhnoo, I., Blackberg, J.,ve ark.(2008).Treatment of Chronic Hepatitis B Infection: an Update of Swedish Recommendations, Scand J Infect Dis,40(6-7):436-450
- [47] Curry, MP., Chopra, S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett, JE., Dolin, R., ve ark. (2005). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1426-1441.
- [48]Anand, AC., Nightingale, P., Neuberger, JM. (1997). Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure: an Assessment of The King's Criteria, J Hepatol, 26, 62-68.
- [49] Liaw,YF., Leung,N., Kao,JH.,ve ark.(2008). Asian-Pacific Consensus Statement on The Management of Chronic Hepatitis B:a Update, Hepatology International, 2, 263-283.
- [50] Özgenç, F. Kronik HBV ve Kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisi 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu Kitabı,183-186
- [51] 3. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. (2011). Viral Hepatitle Savaşım Derneği

- [52] Beasley, RP., Hwang, LY., Lee, GC., ve ark. Prevention of Perinatally Transmitted Hepatitis B Virus Infections With Hepatitis B Virus Infections With Hepatitis B Immune Globulin and Hepatitis B Vaccine, *Lancet*, 2(8359), 1099-1102
- [53] Tan, J., Degertekin, B., Wong, SN., Husain, M., ve ark.(2008). Tenofovir Monotherapy is Effective in Hepatitis B Patients With Antiviral Treatment Failure to Adefovir in The Absence of Adefovir-Resistant Mutations, *J Hepatol*, 48, 391-8.
- [54] Lauer, GM., Walker, BD. (2001). Hepatitis C Virus Infection, *N Engl J Med*, 345, 41- 52.
- [55] Akuta, N., Suzuki, F., Sezaki, H., ve ark. (2006). Predictive Factors of Virological Non-Response to Interferon-Ribavirin Combination Therapy forPatients Infected With Hepatitis C Virus of Genotype 1b and High Viral Load, *J Med Virol*, 78(1), 83-90
- [56] Moradpour, D., Blum, HE. (2004). A Primer on The Molecular Virology of Hepatitis C, *Liver Int*, 24, 519-25.
- [57] Thomas, DL., Ray, SC., Lemon, SM. Hepatitis C. In: Mandell, GL., Bennett, JE., Dolin, R, ve ark. (2005). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 1950-81.
- [58] Clark, B. (1997). Molecular Virology of Hepatitis C Virus, *J Gen Virol*, 78, 2397-410
- [59] Pereira, BJG., ve ark. (1995). A Controlled Study of Hepatitis C Transmission by Organ Transplantation, *Lancet*, 345: 484-7.
- [60] Ackerman, Z., ve ark. (2000). Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus: A Systematic Review, *J Viral Hepat*, 7, 93-103.
- [61] Cerny,A., Chisari, FV. (1999).Pathogenesis of Chronic Hepatitis C: Immunological Features of Hepatic Injury and Viral Persistence, *Hepatology*, 30: 595-601.
- [62] Williams, IT., Perz, JF., Bell , BP. (2004). Viral Hepatitis Transmission in AmbulatoryHealth Care Settings, *Clin Infect Dis.*, 38(11), 1592-8.
- [63] Mohamed, MK., Abdel-Hamid, M., Mikhail, NN., ve ark. (2005). Intrafamilial Transmission of Hepatitis C in Egypt, *Hepatology*,. 42(3), 683-7.
- [64] Kamili, S., Krawczynski, K., McCaustland, KA., Li, X., Alter, MJ. (2007).The Infectivity of Hepatitis C Virus After Drying and Storing at Room Temperature, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(5), 519-24.

- [65] Reherman, B. (2000). Interaction Between the Hepatitis C Virus and The Immune System, *Semin Liver Dis.*, 20, 127-41.
- [66] Lavanchy, D. (2009). The Global Burden of Hepatitis C, *Liver Int.*, 29, 74-81.
- [67] Alter, MJ. (2007). Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection, *World J Gastroenterol.*, 13(17), 2436-41.
- [68] Shepard, CW., Finelli, L., Alter, MJ. (2005). Global epidemiology of Hepatitis C Virus Infection, *Lancet Infect Dis.*, (9), 558-67.
- [69] Yıldırım, B., Barut, S., Bulut, Y., ve ark. (2009). Seroprevalence of Hepatitis B and C Viruses in The Province of Tokat in the Black Sea Region of Turkey: A Population-Based Study, *Turk J Gastroenterol*, 20(1), 27-30.
- [70] Di Stefano, R., Stroffolini, T., Ferraro, D., ve ark (2002). Endemic Hepatitis C Virus Infection in A Sicilian Town: Further Evidence for Iatrogenic Transmission, *J Med Virol*. 2002, 67(3), 339-44.
- [71] Okayama, A., Stuver, SO., Tabor, E., ve ark.(2002). Incident Hepatitis C Virus Infection in A Community-Based Population in Japan, *J Viral Hepatol*, 9(1), 43-51.
- [72] Mıstık, R., Balık, I. (1998). Türkiyede Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi: Bir Metaanaliz, Kılıçturgay, K (Editör). *Viral Hepatit Birinci Baskı*, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği.
- [73] Suzuki, K., Mizokami M., Lau, S., ve ark. (1994). Confirmation of Hepatitis C Virus Transmission Through Needlestick Accident by Molecular Evolutionary Analysis. *J Infect Dis*, 170, 1575-8.
- [74] Martinson, FE., Weigle., KA, Mushahwar IK., ve ark. (1996). Seroepidemiological Survey of Hepatitis B and C Virus Infections in Ghanaian Children, *J Med Virol*, 48, 278-83.
- [75] Yousefi, AR., Arslantürk, A., Bingöl, N., Akdenizli, MA., Ommety, R. (1999). Non Donör Populasyonda Anti HCV seroprevalansı, IX Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, Antalya, 186.
- [76] Şener, HŞ., Günal, Ö. (2009). Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi, *Klinik Dergisi*, 22(2), 38-43.
- [77] Karaca, C., Cakaloglu, Y., Demir, K., ve ark. (2006). Risk Factors for The Transmission of Hepatitis C Virus Infection in The Turkish Population, *Dig Dis Sci*, 51(2), 365-9.

- [78] Barut, S., Erkorkmaz, U., Yuce, S., Uyeturk, U. (2008). Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV Pozitif Hastalarda Risk Faktorlerinin Analizi, Mikrobiyol Bülteni, 42(4), 675-80.
- [79] Armstrong, GL., Wasley, A., Simard, E.P., ve ark. (2006). The Prevalence of Hepatitis C Virus İnfection in The United States, 1999 Through 2005, Ann Intern Med, 144(10), 705-14.
- [80] Alter, MJ. (2002). Prevention of Spread of Hepatitis C, Hepatology, 36, 93-8.
- [81] Şentürk, H. (2002). Hepatit C, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 28, 79-85
- [82] Chu, CM.(1999). Fulminant Hepatic Failure in Acute Hepatits C: İncurred Risk in Chronic Carriers of HB, Gut, 45, 481-2.
- [83] Di Bisceglie, AM. (2000). Natural History of Hepatits C. İts İmpact on Clinical Management, Hepatology, 31, 1014-8.
- [84] Matsumara, H. (2000). Natural Course of Progression of Liver Fibrosis in Japanese Patients With Chronic Liver Disease Type C A Study of 527 Patients at One Establishment, J Viral Hepat, 7, 268-75.
- [85] Consensus Statement on The Prevention And Management of Hepatitis B and Hepatitis C in The Asia- Pasific Region. Core Working Party for Asia-Pasific Consensus on Hepatitis B and C, J Gastroenterol Hepatol 2000, 15(8), 825-41.
- [86] National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C, Hepatology 2002, 36(5), 3-20.
- [87] Strader, DB., Wright,. T, Thomas, DL., Seeff, LB. (2004). American Association for the Study of Lives Diseases: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C, Hepatology, 39(4), 1147-71.
- [88] Kara, İ H. (2008). Acute Viral Hepatitis C, Türk Aile Hek Derg, 12(2), 89-94.
- [89] Di Bisceglie, AM.(1998). Hepatitis C, Lancet, 351, 351–55.
- [90] Pillot, J., Dubreuil, P. (1995). Are Blotting Tests (Riba, western-blot..) Still Useful As Markers of Hepatitis C virus infection?, Hepatol , 23, 103-5.
- [91] Simmonds, P. (1995). Variability of Hepatitis C Virus, Hepatology, 21, 570-83.

- [92] Regev, A., Berho, M., Jeffers, LJ., ve ark. (2002). Sampling Error and Intraobserver Variation in Liver Biopsy in Patients With Chronic HCV İnfection, *Am J Gastroenterol*, 97(10), 2614-8.
- [93] Şentürk, H., Canbakan, B., Yıldırım, B. (2004). Hepatit C, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi 38, 151-157.
- [94] Ghany, MG., Nelson, DR., Strader., ve ark. (2011). An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus İnfection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology*, 54, 1433-44.
- [95] Usluer, G.(2008). Kronik Hepatit C ' de Güncel Tedavi, *ANKEM Derg*, 22(2), 57-60
- [96] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011, 55, 245-64.
- [97] Yee, HS., Currie, SL., Darling, JM., Wright, TL. (2006). Management and Treatment of Hepatitis C Viral İnfection: Recommendations From the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program Office, *Am J Gastroenterol*, 101, 2360-78.
- [98] Yu, JW., Wang, GQ., Sun, LJ., Li, XG., Li, SC. (2007). Predictive Value of Rapid Virological Response and Early Virological Response on Sustained Virological Response in HCV Patients Treated With Pegylated İnterferon alpha-2a and Ribavirin, *J Gastroenterol Hepatol*, 22, 832-6.
- [99] Dalgard ,O., Bjoro, K., Ring-Larsen, H., Verbaan, H. (2007). Peg-İFN alfa-2b and RBV fpr 14 or 24 Weeks in Patients With HCV Genotype 2 or 3 and Rapid Virological Response, The North-C Trial, *Hepatology*, 46, 57.
- [100] Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Asian Pacific Gastroenterol Hepatol* 2007, 22, 615-33.
- [101] Gürbüz, Y. (2006). Hepatit C Tedavisi, EKMUD Bilimsel Platformu. Ankara
- [102] CDC. (1998). Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) İnfection and HCV-Related Chronic Disease, *MMWR*, 47, 19-21.

- [103] Lo Re, V., Kostman, JR. (2005). Management of Chronic Hepatitis C, Postgrad Med J 81, 376- 382.
- [104] Lock, G., Dirscherl, M., Obermeier, F., ve ark. (2006). Hepatitis C-Contamination of Toothbrushes: myth or Reality?, J Viral Hepat 2006, 13, 571-3.
- [105] Donnelly, JJ., Friedman, A., Martinez, D., ve ark. (1995). Preclinical Efficacy of A Prototype DNA Vaccine: Enhanced Protection Against Antigenic drift in İnfluenza Virus, Nat Med, 1, 583-7
- [106] Sungur, İ C., Akpolat, T. (2005). Böbreklerin Temel Fonksiyonları ve Düzenlenmesi, Hemodiyaliz Hemşiresi El Kitabı, 1, 1-5
- [107] Tanrıverdi, MH.(2010). Akut Böbrek Yetersizliği, KonuralpTıp Dergisi, 2(1), 46-52.
- [108] Horoz, M., Özgür, Ö. (2004). Akut Böbrek Yetmezliği, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1(3), 48-63.
- [109] Braunwald, E., Fauci, AS., Kasper ,DL., ve ark. (2004). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlıker Y)1551-66. 15.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri.
- [110] Akpolat, T., Utaş, C. (2005). Diyaliz: Genel Bilgiler, Hemodiyaliz Hemşiresi El Kitabı, 1, 29-39.
- [111] Molino, C., Fabbian, F., Cozzolino, M., Longhini, C. (2008). The Management of Viral Hepatitis in CKD Patients: an Unresolved Problem, İnt J Artif Organs, 31, 683-96
- [112] Akpolat, T. (2009). Hepatit B, Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2, 13, 26-30.
- [113] Cohn, J., Blumberg , EA. (2009). Immunizations for Renal Transplant Candidates and Recipients, Nat Clin Pract Nephrol, 5, 46-53
- [114] CDC. Recommended Adult İmmunization Schedule-United States, 2009. MMWR 2008, 57 (53),1409-1436.
- [115] Aybal, A., Arıcı M. (2009). Hemodiyaliz ve Hepatit C, Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2, 17-25, 12.
- [116] Temiz, H., Gül, K. (2008).Kan Vericilerinin HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve VDRL Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Türk İnfeksiyon Dergisi, 22 (2), 79-82.

- [117] Güzelant, A., Kurtoğlu, MG., Kaya, M., Keşli, R., Baysal, B. (2008). Kan Vericilerinde ve Bir Ağız-Diş Sağlığı Merkezi alışanlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV Seroprevalansı ile Vericilerde Risk Faktörlerinin Araştırılması, Türk İnfeksiyon Dergisi, 22 (4), 189-195
- [118] Yakut, U., Güney, M., Doğanay, Ü D., Koçak, A ., Avcı, İ Y. (2010). [Bir Kan Merkezinde Bağışçılara Uygulanan Mikrobiyolojik Tarama Testleri Sonuçlarının On Yıllık Değerlendirilmesi](#), Türk Mikrobiyol Cem Derg, 40 (3), 201-206
- [119] Tekerekoğlu, MS., Aktaş, E., Özerol, İH., Durmaz, R. (2004). Onsekiz-Kırkbeş Yaş Grubu Kadınlarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği, Viral Hepatit Derg, 9, 46-9.
- [120] Tekay, F., Özbek, E. (2006). şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesine Başvuran Kadınlarda Hepatit B, Hepatit C ve İnsan İmmün Yetmezlik Virusu Seropozitifliği, Mikrobiyoloji Bülteni, 40, 369-373.
- [121] Madendağ, Y., öl, Madendağ İ., elen, ř., Ünlü, S., Danşman, N. (2007). Hastanemize Başvuran Tüm Obstetrik ve Jinekolojik Hastalarda Hepatit B, Hepatit C ve HIV seroprevalansı, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 17, 442-6.
- [122] Kurdoğlu, Z., Efe, ř. (2009). Van İlindeki Kadınlarda Hepatit B, Hepatit C ve HIV Seroprevalansı, Van Tıp Derg, 16, 128-30.
- [123] Kölgelir, S., Güler, D., Demiraslan , H. (2009).Adıyaman’ da Gebe Kadınlarda HBsAg ve Anti-HCV Sıklığı, Dicle Tıp Derg, 36, 191-4.
- [124] Karaca, ., (2008). Epidemiyoloji; HCV Taraması İçin Öneriler, Hepatit C Güncelleme Toplantısı Konuşma Metinleri, 24. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Hepatit Güncelleme Toplantısı, İstanbul.
- [125] Gönen, İ. (2011). Kırsal Kesimde Gebelerde HBV ve HCV Sıklığı, Viral Hepatit Dergisi, 17(2), 66-18.
- [126] Tunç N., Eraydın, H., etinkaya, E., Oduncu, M K., Toy, ř. (2011). Siirt Devlet Hastanesine Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı, Viral Hepatit dergisi, 17(1), 7-11.
- [127] Barut, ř., Öcal, S., Yılmaz, A., İnönü, H., Erkorkmaz, Ü., Avcı, Ö. (2006). Kronik Akciğer Hastalarında Hepatit B ve C Enfeksiyonları Prevalansı ve Hastalık Süresi ile ilişkisi, Viral Hepatit Dergisi, 11(2), 70-75.

- [128] Barut, S., Erkorkmaz, U., Yuce, S., Uyeturk, U. (2008). Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV Pozitif Hastalarda Risk Faktorlerinin Analizi, Mikrobiyol Bülteni, 42(4), 675-80.
- [129] Enginyurt, Ö., Aksöz, M K. (2012). Hepatit B Taşıyıcılarının Ailelerinde HBsAg Taraması, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, 16(1), 50-52.
- [130] Asan, A., Akbulut, A., Saçar, S., Turgut, H. (2011). Tunceli Devlet Hastanesine Başvuran Kişilerde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansının Değerlendirilmesi, Viral Hepatit Dergisi, 17(2), 52-56.
- [131] Kandemir, Ö., Göksu, M., Kurt, Ö. (2011). Mersin İli Kentsel Bölge ve Kent Merkezine Bağlı Belde Köy Sağlık Ocağı Bölgesinde Hepatit B ve C Sıklığı, Viral Hepatit dergisi, 17(2), 74-83.
- [132] Biçmen, C., Eriş, FN., Şenol, G., Florat, N. (2001). Akciğer Patolojisi Olan Hastalarda HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı, Viral Hepatit Dergisi, 7, 341-3.
- [133] Altındiş, M., Orman, A., Ünlü, M., Kırlangıç, Y. (2004). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Bireylerde Hepatit C Virüs İnfeksiyonu Sıklığı, Viral Hepatit Dergisi, 9, 76-81.
- [134] Okan, V., Araz, M., Demirci, F., ve ark.(2000).Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Hepatit B ve C Virüs Prevalansı, Viral Hepatit Dergisi, 6, 179-81.
- [135] Şencan, İ., Şahin, İ., Sertbaş, Y., Balbay, Ö., Bulut, İ. (2003). Kronik Hastalığa Sahip Olanlarda HBV ve HCV Seroprevalansı, Viral Hepatit Dergisi, 8(2), 111-115.
- [136] Kadanalı, A., Pirimoğlu, S., Özden, K. (2004). Hemodiyaliz Hastalarında HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc Total, Anti-HBc IgM, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG sıklığı, Viral Hepatit Dergisi, 9, 41-5.
- [137] Bahçebaşı, Z B., Alçelik, A., Korkmaz, U., Öztürk, E. (2004). Hemodiyaliz Ünitemizdeki Hepatit C Virus Seroprevalansı ve Ünite İçi Bulaşın Önlenmesi, Mikrobiyoloji Bülteni, 38, 489-490.
- [138] Yılmaz, ME., Kara, İH., Sarı, Y., Düzen, S., Usul, Y., Işıkoğlu, B. (2000). Seroprevalance and Risk Factors of HCV in Dialysis Patients, Dicle Tıp Dergisi, 27, 115-27.
- [139] Şanlıdağ, T., Akçalı, S., Ergin, D., Kutlu, AK. (2005). Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüs İnfeksiyonu Prevalansı ve Risk faktörleri, Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 35, 119-22.

- [140] Tekerekoğlu, MS., Ay, S., Özerol, İH., Bulut, Y., Durmaz, R. (2001). Malatya'da Hepatit Şüpheli Kişiler ve Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüsü Antikorlarının Seroprevalansı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 8, 205-7.
- [141] Kaygusuz, TÖ. (2007). Kronik Hemodiyaliz Hastalarında HBsAg ve Anti-HBs Seroprevalansı, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 21, 55-7.
- [142] Ocak, S., Eskiocak, AF. (2008). The Evaluation of İmmune Responses to Hepatitis B Vaccination in Diabetic and non-Diabetic Haemodialysis Patients and the Use of Tetanus Toxoid, Nephrology (Carlton) , 13, 487-91.
- [143] Fabrizi, F., Martin, P. (2001). Hepatitis C virus infection in Dialysis: An Emerging Clinical Reality, Int J Artif Organs, 24(3), 123-130.
- [144] Hinrichsen, H., Leimenstoll, G., Stegen, G., ve ark. (2002). Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. Nephrol Dial Transplant, 17, 271-5.
- [145] Kalantar Zadeh, K., Kilpatrick, RD., McAllister, CJ., Miller, LG., Daar, ES., Gjertson, DW., Kopple, JD., Greenland, S. (2007). Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 18,1584-1593.
- [146] Jadoul, M., Poignet, JL., Geddes, C., ve ark. (2004). The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. Nephrol Dial Transplant, 19, 904-9.
- [147] Cao, YL., Wang, SX., Zhu, ZM. (2007). Hepatitis B Viral İnfection İnmaintenance Hemodialysis Patients: a Three Year Follow-Up, World J Gastroenterol, 13, 6037-40.
- [148] Moreira, RC., Deguti, MM., Lemos, MF., ve ark. (2010). HBV Markers in Haemodialysis Brazilian Patients: a Prospective 12-Month Follow-Up, Mem Inst Oswaldo Cruz, 105, 107-8.
- [149] Burdick,. RA, Bragg-Gresham, JL., Woods, JD., ve ark. (2003). Patterns of hepatitis B prevalence and Seroconversion in Hemodialysis Units From Three Continents: the DOPPS, Kidney Int, 63, 2222-9.
- [150] Johnson, DW., Dent, H., Yao Q., ve ark. (2009). Frequencies of Hepatitis B and C İnfections Among Haemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Asia-Pacific Countries: Analysis of Registry Data, Nephrol Dial Transplant, 24, 1598-603.
- [151] Candan, F., Alagözlu, H., Poyraz, Ö., Sümer, H. (2002). Prevalence of Hepatitis B and C Virus İnfection in Barbers in The Sivas Region of Turkey. Occup Med, 52, 31-4.

[152] Alim, A., Artan Oğuzkaya, M., Ataş, A., Güneş, T., Ataş, M. (2009). Svas Belediyesi Temizlik İşçilerinde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergis, 66, 3, 101-105.

[153] Çabuk, A. (2010). Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine Başvuran Hastalardan Hepatit Şüphesiyle Mikrobiyoloji laboratuvarına Gönderilen/Verilen Kan Örneklerinde anti-HCV Görülme Sıklığı. Yüksek Lisans Tezi

[154] Poyraz, Ö., Öztop, Y., Gökoğlu, M. (1992). Hemodiyaliz Hastalarında HBsAg ve anti-HBs Görülme Sıklığı. Mikrobiyoloji Bülteni, 26, 261-265

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Özlem Kaplan
Doğum Yeri ve Tarihi	Gülağaç/AKSARAY, 15.03.1982
Medeni Hali	Bekar
Yabancı dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 58140- Sivas
E- posta Adresi	ooozlem@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Adana Kız Lisesi, 1998
Lisans	Niğde Üniversitesi Aksaray Sağlık Yüksek Okulu, 2002
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2012

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	Dahiliye Kliniği Hemşiresi, 2002- 2005
	Süpervisör Hemşire, 2005- 2008
	Gastroenteroloji Kliniği Hemşiresi, 2008-2009
	Hemodiyaliz Ünitesi Hemşiresi, 2009-