



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASTANEMİZE BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA
HEPATİT B, HEPATİT C, HEPATİT D SEROPREVALANSI**

Dr. Fatih DURAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2016



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASTANEMİZE BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA
HEPATİT B, HEPATİT C, HEPATİT D SEROPREVALANSI**

Dr. Fatih DURAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Doç.Dr. Ali KAYA

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2016



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile uygun görülen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesine göre hazırlanmıştır.

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye Prof Dr. Ömer CEVİT

Üye Doç. Dr. Ali KAYA

Üye Doç. Dr. Resul YILMAZ

Bu tez, tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir. Adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

...../ / 2016

Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Okay BULUT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Ali Kaya'ya, eğitimim süresince büyük emekleri olan, insani ve ahlaki değerleriyle örnek edindiğim hocalarım Prof. Dr. Ömer Cevit'e, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Doç. Dr. Fatih Bolat, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici, Yrd. Doç. Dr. Elif Ünver Korđalı, Yrd. Doç. Dr. Meriç Kaymak Cihan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yaşamımın her anında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, annem, babam, kardeşlerime, zor anlarımda moral kaynağım olan ve her zaman kalbinde olduğumu bildiğim sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Fatih DURAN

ÖZET

HASTANEMİZE BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT B, HEPATİT C, HEPATİT D SEROPREVALANSI

Dr. Fatih DURAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Sivas-2016

Dünyada ve Türkiye’de ikter ve hepatitlerin en önemli nedeni viral hepatitlerdir. Dünya nüfusunun en az 350-450 milyonu hepatit virüsü ile enfektir. Bunların önemli bir kısmı kronikleşmekte, bir kısmında da hepatosellüler kanser gelişmektedir. Akut hepatit, kronik hepatit veya siroz ile başlayan bu hastalık kanser ya da ölümle sonuçlanabilmektedir. Türkiye hepatit enfeksiyonu görülme sıklığına göre orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. Çalışmamızın amacı hastanemize başvuran çocuklarda hepatit B, hepatit C, hepatit D seroprevalansının saptanmasıdır. Çalışmaya 0-18 yaş arası bilinen kronik hastalığı, immün yetmezliği, hepatit hastalığı olmayanlar dahil edildi. Kan örneklerinden kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) yöntemi ile HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM, anti-HCV ve sandwich enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi ile anti-HDV total çalışıldı. Tüm katılımcılara araştırmacı tarafından önceden hazırlanan 12 sorudan oluşan anket uygulandı. Çalışmaya alınan hastalarda yaş minimum 15 gün, maksimum 204 ay olup yaş değerleri ortalaması 95.7 ± 69.41 ay, ortalanca yaş 87 ay olarak saptandı. Hastalarda anti-HBs %63.8, anti-HBcIgG %0.5 pozitif bulundu. HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HCV, anti-HDV total pozitifliği saptanmadı. Sonuç olarak çocuklara yapılan rutin hepatit B aşılama programının etkili olduğu ve HBV, HCV, HDV enfeksiyonunun olumsuz etkilerinden gelecek nesilleri koruması nedeniyle HBV rutin aşılama programı halkımız bilinçlendirilerek sürdürülmeli, bulaş yollarına yönelik bilgilendirme kampanyalarına devam edilmelidir. HBV, HCV ve HDV enfeksiyonlarından korunmak için hijyen kurallarına uyulmasına, verilecek kan ve kan ürünlerinde hepatit antikorlarının/antijenlerinin araştırılmasına dikkat edilmelidir. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (CÜBAP) olarak kabul edilip desteklendi (23.06.2015 tarihli, 32 nolu CÜBAP Komisyon Kararı. Proje no: T-638).

Anahtar kelimeler: Hepatit B, Hepatit C , Hepatit D, seroprevalans

SUMMARY

SEROPREVALENCE OF HEPATITIS B, HEPATITIS C, HEPATITIS D IN 0-18 YEARS OLD CHILDREN ADMITTED TO OUR HOSPITAL

Dr. Fatih DURAN

Thesis for Specialization in Medicine

Sivas – 2016

The most important cause of icterus and hepatitis are viral hepatitis in the world and Turkey. At least 350 to 450 millions of the world population is infected with hepatitis virus. A significant number of these are progress to the chronic phase and hepatocellular carcinoma develops in some. The beginning forms of this disease are acute hepatitis, chronic hepatitis and cirrhosis and may be ended by cancer or death. Turkey is located in a moderate endemicity area based on the prevalence of hepatitis infection. In our study, we aimed to evaluate the seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and hepatitis D in children admitted to our hospital. Children aged between 0-18 years without history of chronic disease, immune deficiency and hepatitis were included in the study. HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM and anti-HCV were evaluate via chemiluminescent microparticle immunoassay tests (CMIA) method and anti-HDV total was evaluate via sandwich enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) method. All participants were given a questionnaire prepared previously by researchers consisting of 12 questions. The minimum age was 15 days, the maximum age was 204 months, the mean age was 95.7 ± 69.41 months and the median age was 87 months in patients enrolled in the study. Anti-HBs were positive 63.8% and anti-HBc IgG were positive 0.5%, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HCV and anti-HDV total were not detected. As a result, we found that the routine hepatitis B vaccination program is effective in children. HBV routine vaccination program should continue with informing our people and information campaigns should be continued for transmission paths for protect future generations from the harmful effects of HBV, HCV and HDV infection. We must pay attention to hygiene rules and pay attention to investigate blood and blood products that given to the patients for hepatitis antibodies/antigens to avoid HBV, HCV and HDV infections. Our study was accepted and supported by Cumhuriyet University Research Project (CUBAP) (date 23.06.2015, CUBAP Commission Decision number 32, Project number: T-638)

Key Words: Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Seroprevalence

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET..... | ii |
| SUMMARY | iii |
| İÇİNDEKİLER..... | iv |
| KISALTMALAR..... | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| TABLolar DİZİNİ | viii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Hepatit B | 4 |
| 2.1.1. Tarihçe..... | 4 |
| 2.1.2. Viral Yapı..... | 4 |
| 2.1.3 Replikasyon..... | 6 |
| 2.1.4. Epidemiyoloji | 10 |
| 2.1.6. Enfeksiyon Patogenezi | 14 |
| 2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular..... | 15 |
| 2.1.8. Tanı | 19 |
| 2.1.9. Tedavi..... | 25 |
| 2.1.10. Profilaksi | 26 |
| 2.2. Hepatit C | 27 |
| 2.2.1. Tarihçe..... | 27 |
| 2.2.2. Viral Yapı..... | 27 |
| 2.2.3. Replikasyon..... | 29 |
| 2.2.4. Epidemiyoloji | 30 |
| 2.2.5. Bulaş Yolları..... | 32 |
| 2.2.6. Enfeksiyon Patogenezi | 35 |
| 2.2.7. Klinik Belirti ve Bulgular..... | 36 |
| 2.2.8. Tanı | 39 |
| 2.2.9. Tedavi..... | 39 |
| 2.3. Hepatit D..... | 43 |
| 2.3.1. Tarihçe..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.2. Virüsün Yapısı..... | 43 |
| 2.3.3. Replikasyon..... | 44 |
| 2.3.4. Epidemiyoloji..... | 45 |
| 2.3.5. Bulaş Yolları | 46 |
| 2.3.6. Enfeksiyon Patogenezi | 47 |
| 2.3.7. Klinik Belirti ve Bulgular..... | 49 |
| 2.3.8. Tanı | 54 |
| 2.3.9. Tedavi..... | 57 |
| 2.3.10. Korunma..... | 58 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER | 60 |
| 4. BULGULAR | 62 |
| 5. TARTIŞMA | 69 |
| 6.SONUÇLAR | 78 |
| KAYNAKLAR..... | 80 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------|--|
| ALT: | Alanin aminotransferaz |
| Anti-HBs: | Hepatit B yüzey antikoru |
| AST : | Aspartat aminotransferaz |
| CMIA : | Kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik |
| DNA: | Deoksiribonükleik asit |
| DSÖ: | Dünya Sağlık Örgütü |
| ELISA: | Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay |
| HBV: | Hepatit B virüs |
| HBcAg: | Hepatit B çekirdek antijeni |
| HBeAg : | Hepatit B enfektivite antijeni |
| HBsAg: | Hepatit B yüzey antijeni |
| HCC: | Hepatosellüler karsinom |
| HCV: | Hepatit C virüsü |
| HDV : | Hepatit D virüsü |
| MEIA: | Microparticle enzyme immunoassay |
| RNA: | Ribonükleik asit |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1.1: HBV'nin Genetik Haritası..... | 6 |
| Şekil 1.2: Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler..... | 23 |
| Şekil 1.3: Kronik HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler | 24 |
| Şekil 2.1. HCV Genomunun Yapısı..... | 28 |
| Şekil 2.2. HCV Replikasyon Basamakları..... | 29 |
| Şekil 3.1: HDV Genomu..... | 44 |
| Şekil 3.2. Akut Delta Koenfeksiyonun Klinik ve Serolojik Seyri..... | 50 |
| Şekil 3.3: Akut Delta Süperenfeksiyonun Klinik ve Serolojik Seyri..... | 52 |
| Şekil 4.1: Hastaların Cinsiyet Durumu Dağılımı..... | 62 |
| Şekil 4.2: Hastaların Yaş Aralıkları Dağılım Grafiği..... | 63 |
| Şekil 4.3: Çalışmaya Alınan Hastaların Anti-HBs Dağılımı | 63 |
| Şekil 4.4: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre anti-HBs Durumu Dağılımı | 64 |
| Şekil 4.5: Hastalarda anti-HBcIgG Pozitifliği Durumu Dağılımı | 66 |
| Şekil 4.6: Hastalarda Doğum Yerine Göre anti-HBs Durumu Dağılımı..... | 68 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1.1: Enfeksiyonun Farklı Dönemleri Boyunca HBV'nin Serolojik ve Moleküler Belirteçlerinin Yorumları | 23 |
| Tablo 2.1: Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Tablolar | 39 |
| Tablo 3.1: HBV-HDV Koenfeksiyon ve Süperenfeksiyonunun Serolojik Olarak Karşılaştırılması | 56 |
| Tablo 4.2: Yaş Aralığına Göre anti-HBs Dağılımı | 65 |
| Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Hastalara Yapılan Anket Sonucu | 67 |
| Tablo 5.1: Türkiye'de Yapılan Hepatit B Seroprevalans Çalışma Sonuçları..... | 71 |
| Tablo 5.2: Türkiye'de Çocuklarda Yapılan HCV Seroprevalans Çalışma..... | 74 |
| Tablo 5.3: Türkiye'de Çocuklarda Yapılan HDV Seroprevalans Çalışma Sonuçları | 75 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve Türkiye’de ikter ve hepatitlerin en önemli nedeni viral hepatitlerdir. Viral hepatit hastalığının geçmişi çok eskilere dayanmaktadır. Bulaşıcı ikter ilk kez (muhtemelen hepatit A) MÖ 5. yüzyılda Yunanistan’da Hipokrat tarafından tarif edilmiştir (1). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1833’de Almanya Bremen’de saptanmış, gemi işçilerinin insan plazmasından hazırlanan çiçek aşısını yaptırdıktan sonra sarılığın ortaya çıktığı izlenmiştir (2). Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit delta virüsü (HDV) tüm dünyada kronik hepatitin en sık nedenlerindedir. HBV, HCV ve HDV; kronik hepatit, siroz, hepatosellüler kanser ve ölümle sonuçlanabilen ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Tüm dünyada 400 milyon kişinin (dünyadaki tüm nüfusun %7’si) HBsAg pozitif, 160 milyon kişinin (dünyadaki tüm nüfusun %3’ü) HCV pozitif, 20 milyon kişinin (dünyadaki tüm nüfusun %0.35’i) HDV pozitif olduğu tahmin edilmektedir (1-3). Viral hepatitler dünyadaki bu yüksek prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunudur ve büyük ekonomik kayba neden olmaktadır. Türkiye’de her yıl yaklaşık 200 bin kişi akut viral hepatit B ve hepatit C geçirmekte ve yaklaşık 4 milyon kişi hepatit virüsü taşımaktadır (4).

HBV 1883 yılında keşfedilmiş olup aşıyla ilgili gelişmeler ancak 1965 yılından sonra başlamıştır (5). Dünyada kronik hepatitin en sık nedeni HBV’dir (%60-80) (6). Dünyada HBV enfeksiyonu geçirmiş veya geçirmekte olan hastaların %25-40’ının siroz veya karaciğer kanseri, %5-6’sının (350-400 milyon kişi) da kronik hepatit B hastası (taşıyıcı) olduğu, her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin HBV ile ilişkili hastalık nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); ülkeleri, hepatit B enfeksiyonu taşıyıcılık oranları açısından düşük, orta ve yüksek olarak bölgelere ayırmıştır. Yüksek endemik bölgelerde taşıyıcılık oranı %10’dan fazla, orta endemik bölgelerde %2-10, düşük endemik bölgelerde ise %2’den azdır (8). Ülkemiz orta endemisite bölgesinde yer almaktadır ve taşıyıcılık oranı yaklaşık %3.9-12.5 arasında değişmektedir (9). Hastalığın yayılmasında en önemli faktörlerden biri kronik HBV taşıyıcılarıdır (10). HBV enfeksiyonunda kronik taşıyıcılık büyük oranda çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlara bağlı gelişmektedir (11). Yenidoğan döneminde geçirilen enfeksiyonlar %80-90, çocukluk

çağında geçirilen enfeksiyonlar %30-50, yetişkinlerde geçirilen enfeksiyonlar ise %5-10 kronikleşmektedir (12). Hepatit B aşılması, HBV'nin parenteral geçişini önleyerek çocuklarda HBV taşıyıcılığını ve hepatosellüler kanser gelişim insidansını belirgin olarak azaltmaktadır (13). Bu nedenle DSÖ 1997 yılında hepatit B aşısının tüm ülkelerin aşı şemasına eklenmesini kararlaştırmıştır. Ülkemizde 1998 tarihinden itibaren hepatit B aşısı rutin aşılama programına dahil edilmiştir ve 0 yaş grubu çocuklara rutin olarak 3 doz uygulanmaya başlanmıştır. Aşılama programının yaşamın erken dönemlerinde etkin olarak uygulanması ile kronik HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarının önlenmesi hedeflenmektedir (14).

Uzun yıllar parenteral yolla bulaştığı bilinen ve non-A, non-B olarak tanımlanan hepatit etkeninin HCV olduğu 1989 yılında keşfedilmiştir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından, hepatosellüler karsinomun %60'undan sorumlu olup, karaciğer transplantasyonunun %30'unu HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır (15,16). Hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya yol açması ve yeni bir karaciğer gerektirmesinin yanısıra, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılmaktadır. Ülkemizde kronik hepatit B enfeksiyonundan sonra kronik hepatitlerin ikinci en sık sebebi HCV enfeksiyonudur. Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisitede bir bölgedir. Topluma dayalı bir çalışma olmadığından hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çeşitli bölgelere ve risk gruplarına göre bildirilen prevalanslar farklıdır. Sağlıklı popülasyonda yapılan kohort çalışmalarında anti-HCV seroprevalansı %0.2-2.6 arasında değişirken, kan donörlerinde %0.05-1.5, sağlık çalışanlarında %0.2-1, hemodiyaliz hastalarında %6.8-51.6 gibi rakamlar bildirilmiştir. HCV sıklığı sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyi, bulunulan şehir ve araştırmayı yapan merkezin hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir (17-21).

Hepatit D ilk kez 1977 yılında Mario Rizzetto ve arkadaşları tarafından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarının hepatositlerinde HBsAg'den, kor antijeninden (HBcAg) ve enfektivite antijeninden (HBeAg) farklı bir nükleer antijen olarak ayrılmış ve "delta ajanı" olarak tanımlanmıştır (22). Hepatit D virüsü, HBV'nin 'subviral' doğal bir satellitidir (23). Sitopatik hepatit ajanı olan HDV, HBsAg

varlığında çoğalarak enfeksiyon oluşturabilen hepatotrop bir RNA virüsüdür (24). HDV enfeksiyonu, HBV enfeksiyonuna paralel olarak dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir (25,26). Ancak prevalans, ılıman ve soğuk iklimli yörelerde çok düşük, tropikal/subtropikal ülkelerde orta sıklıkta ve daha sık olmak üzere değişmektedir (27). Dünyada HDV enfeksiyonunun yaygınlığı, HBV yaygınlığı ile ilişkilendirilerek dört grupta toplanmıştır (28). Ülkemiz HDV enfeksiyonu yönünden; asemptomatik HBsAg taşıyıcılarındaki HDV seroprevalansı ile düşük endemisite, kronik HBV enfeksiyonlu olgulardaki HDV seroprevalansı ile orta endemisite grubuna girmektedir (29). Doğal döngüsünü HBV ile aynı hepatositi enfekte ederek tamamlayabilmektedir (30,31). Ko-enfeksiyonlarında %2–20 fulminan seyir, %2–7 oranında kronikleşme gözlenirken; süper- enfeksiyonda ise %70–95 kronikleşme ve yüksek oranda siroz gelişimi ile viral hepatitlerin en ağır formuna neden olmaktadır (30-32). Dünyada HBV taşıyan yaklaşık 10 milyondan fazla kişi HDV ile enfekte (34). HDV açısından ülkemiz orta endemik bölgede yer almaktadır (33). Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerimizde HBV ile enfekte olmuş bireylerin yaklaşık %20'sinin HDV ile de enfekte olduğu bildirilmektedir (33,34).

Bu virüslerin bulaşı; enfekte kişi ile cinsel temasla, kan transfüzyonuyla, kontamine enjektör ile enjeksiyonla, cerrahi işlemler sırasında kullanılan aletlerle, dövme aletleriyle, anneden bebeğine, ve uyuşturucu kullanıcılarında iğne paylaşımı gibi yollarla olmaktadır (30,35).

Çalışmamızda hastanemize herhangi bir şikayetle başvuran 0-18 yaş arası hastalarda Hepatit B virüsü , Hepatit C virüsü ve Hepatit D virüsü seroprevalansının ve muhtemel bulaş yollarının saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B

2.1.1. Tarihçe

Mac Callum ve Bauer 1947 yılında, enfeksiyöz hepatit için "Hepatit A", serum hepatiti için de "Hepatit B" deyimlerini kullanmışlardır. Bu hepatit hastalıklarının ayrımı epidemiyolojik olarak tanımlanmış olup 1973 yılında Hepatit A ve Hepatit B terimi farklı iki enfeksiyon ajanı olarak DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından benimsenmiştir (36).

Hepatit B virüs (HBV) ile ilgili çalışmalar 1965 yılından sonra hız kazanmıştır. 1970 yılında HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, Deoksiribonükleikasit (DNA) polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (37).

Hepatit B enfektivite antijeni (HBeAg) 1972'de Magnus ve Espmark tarafından tanımlanmıştır (38). HBV DNA ise, 1979'da klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır. HBV DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle çoğaltılması gerçekleştirilmiştir. Bu buluşlarla son 35 yıl içinde HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi ile korunma yönünde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır (39).

2.1.2. Viral Yapı

Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirüs genusunda yer alan HBV, ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virüsleri gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. HBV 42 nanometre (nm) çapında, sferik bir biçimde ve zarflı bir virüstür. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) bulunur: Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır; Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), HBeAg ve viral genom ile polimeraz enzimini içerir. HBV ile enfekte hastaların kanında

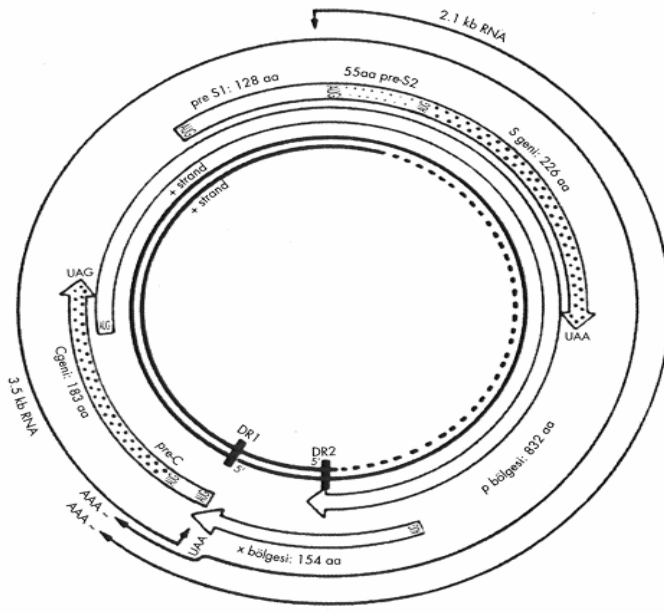
elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. 42-47 nm çapında olan partiküller (Dane partikülü) tam HBV virionu olup enfeksiyözür. 17-25 nm çapındaki sferik yapılar ile 17-25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz partiküller enfeksiyöz değildirler. Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (38,49-51).

Virüsün Stabilitesi

HBV, 30-32 °C'de saklandığında en az 6 ay, -20 °C'de ise 15 yıl enfektivitesini kaybetmemektedir. Çok yoğun olmayan virüs eter ve asit (pH:2,4) etkisinde 6 saatte, 98 °C'de 1 dakikada veya 60 °C'de 10 saatte e enfektivitesini yitirmektedir. Serum içerisindeki virüsün enfektivitesi 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 soluyonunda 10 dakikada, %0.1-2 sıvı gluteraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 2 dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir (49,50)

Genomun Yapısı

Hayvan virüsleri içinde en küçük genoma sahip HBV'nin genomu 3200 base pair (bp) içermektedir (Şekil 1). Sirküler yapıdaki bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif polariteli iççik tam bir halka oluşturur, pozitif polariteli iççik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunur. Negatif ve pozitif iççiklerin 5' ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutar. Her iki iççik üzerinde "Direct repeats 1" (DR1) ve "Direct repeats 2" (DR2) olarak tanımlanan 10-12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif iççiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif iççiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rc DNA) olarak adlandırılır.



Şekil 1.1: HBV'nin Genetik Haritası

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 kilodalton(kD)), orta (31 kD) ve küçük (24 kD) yüzey proteinlerini kodlar.

C Geni: İki ayrı protein sentezletir. Bunlar 21 kD'luk HBcAg ve 30 aminoasitlik preC ürününü taşıyan 16 kD'luk enfektivite proteinini HbeAg'ni kodlar

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

X Geni: X proteinini kodlar (38,49-52).

2.1.3 Replikasyon

HBV'nin plazma yarı ömrü 24 saattir, günlük virion üretimi 10^{11} kadardır. Prodüktif enfeksiyon çok kısıtlı hücrede gerçekleşir, HBV'nin tek kanıtlanmış

enfeksiyon bölgesi hepatositlerdir. Safra kanalı epitelyum hücreleri, böbrek ve lenfoid dokuda replikasyon bölgesi olabilir fakat hepatosit dışındaki replikasyon bölgelerinin viral patogeneze rolü olmadığı düşünülmektedir. Lenfositlerdeki replikasyon viral persistans için ikincil bir rezervuar olabilir (52). Viral replikasyon, pregenom olarak adlandırılan RNA (pg RNA) aracısını kullanarak revers transkripsiyonla rcDNA sentezlenmesi basamaklarını içerir (39).

Virüsün hücre içine girmesi ve çekirdekte çift ipçikli DNA'nın tamamlanması: Viral tutunma ve hücre içine giriş için hepatosit reseptörü ve virüsün preS proteini etkileşir. PreS1 proteinini 3-77. aminoasitleri viral enfektivite ile ilişkilidir. PreS2 ayrıca albumine bağlanır ve hepatosite bağlanmada albumini aracı olarak kullanır. Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer, pasif difüzyon veya tübüler taşıyım ile çekirdeğe taşınır. Viral replikasyonun başında polimeraz enzimi rcDNA'sının tamamlanmasında rol oynar. Negatif ipçiğin 5' ucuna tutunmuş olan viral polimeraz, pozitif ipçiğin 5' ucuna tutunmuş olan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif ipçiği tamamlar. Oluşan kovalen bağlarla kapanmış sirküler DNA (covalently closed circular DNA=cccDNA) viral pg RNA için kalıp görevi gördüğünden enfeksiyonun başladığını gösterir. Virüs enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA gösterilmiştir (39).

Pregenomik ve subgenomik RNA'ların sentezi: Çekirdekte hücrel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak cccDNA'dan, mRNA'lar sentezlenir. "Core promoter" bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve negatif ipçikten pg RNA olarak adlandırılan 3,5 kb'lik en büyük RNA'yı sentezletir. Sentezlenen mRNA'lar sitoplazmaya taşınarak translasyona uğrar ve viral proteinler sentezlenir (39).

Viral kapsidin sentezi ve genomun replikasyonu: pg RNA önce 200-300 molekül çekirdek proteini sentezletir, sonra polimeraz sentezine izin verir, sentezlenen polimeraz kendi mRNA'sının 5' ucuna bağlanarak revers transkripsiyonu başlatır ve aynı anda çekirdek içine yerleşir. Polimerazın sentezlenmesi pg RNA sentezlenmesini durdurur. pg RNA'nın 5' ucundaki enkapsidasyon dizisi (e-dizisi) adı verilen nükleotid dizileri, viral polimeraz enzimini bağlar ve viral korun yapımı başlar (40).

HBcAg, ikişer ikişer bir araya gelir, disülfid bağları ile stabilize olur. Viral kapsid önemli bir replikasyon makinesidir. Bu sayede HBV viriyonlarının hepsi enfektif olarak sentezlenir (39).

Çekirdek proteinleri ikişer ikişer bir araya gelir, disülfid bağları ile stabilize olur, bu birimlerden 120 tanesi bir araya gelerek ikozahedral kapsidi oluşturur. Enkapsidasyon dizisi taşıyan pg RNA'lar kapsid içine yerleşir ve pg RNA'dan revers transkripsiyon ile negatif DNA ipçığının sentezi, viral çekirdek içinde, sitoplazmada gerçekleşir. Negatif DNA sentezlendikten sonra viral polimerazın RN'az H aktivitesi ile pg RNA yıkılır ve DNA polimeraz aktivitesi ile 5' ucundaki RNA primeri kullanılarak pozitif ipçik sentezlenir. Pozitif ipçik sentezi için negatif ipçığın 5' ucundaki DR1 bölgesindeki primer, DR2 bölgesine taşınır ve pozitif ipçik sentezi buradan başlar. Her iki ipçığın 5' uçları bu yüzden farklıdır. Pozitif ipçığın sentezi tamamlanmaz ve eksik kalır. Her iki ipçik 5' ucundan bağlanarak rc DNA sentezi tamamlanmış olur (38,49-52).

Diğer proteinlerin sentezi:

Zarf ya da yüzey proteinleri (HBsAg): Zarf ya da yüzey proteinleri, 2.1 ve 2.4 kb'lik subgenomik mRNA'lardan sentezlenirler. Yüzey proteinleri, nükleokapsidin zarfını kazanması için gereklidir. Her üç yüzey proteini de glikozillenmiştir ve Dane partikülünde yer alırlar. Büyük ve orta yüzey proteinleri Dane partikülünde eşit miktarda bulunurlar ve tüm yüzey proteinlerinin %30'unu oluştururlar. Küçük yüzey proteini ise Dane partikülünden 100 kat daha fazla sentezlenir ve enfekte hücreden salınır. İnfekte kişilerde kana salınan ve fazla bulunan sferik ve filamentöz partiküller antikorlarla kompleksler oluşturur ve hastalık sırasında görülen immun kompleks sendromlarına yol açarlar. Büyük hücre proteini ise hücreden salınmaz ve aşırı sentezlendiğinde karaciğerde "buzlu cam hücreleri" görüntüsünü oluştururlar (49). HBV replikasyonu sırasında endoplazmik retikulum zarına transmembranöz olarak yerleşen büyük yüzey proteininin iç kısımda kalan dizileri, virüsün enfekte edeceği hücre için reseptör görevini üstlenir (41).

Enfektivite proteini (HBeAg): Kor proteinini sentezleten başlangıç kodonundan daha önce yer alan diğer bir başlangıç kodonundan başlayarak preC+C proteini sentezlenir. Precore bölgesi bu proteini endoplazmik retikuluma yönlendiren

sinyali taşır. Endoplazmik retikulumda konak proteazları proteinin karboksini terminalini ayırır ve HBeAg oluşur. HBeAg'nin tam fonksiyonu bilinmemektedir, replikasyon için gerekli değildir. HBeAg ile çapraz immün reaktivitesi nedeni ile konak immün yanıtını, virüsle enfekte hücrelerden uzak tuttuğu düşünülmektedir. HBeAg sentezleyemeyen mutant virüslerle oluşan enfeksiyonlarda daha ağır hepatik hasar görülmesi de bu şekilde açıklanabilir. HBeAg'nin fazla miktarda olması, aktif viral replikasyonu gösterir (42).

X proteini: Doğal enfeksiyondaki rolü tam olarak bilinmemesine karşın, virüs replikasyonu için gereklidir. Viral genom transkripsiyonu için gerekli olan bu protein, aynı zamanda kronik enfeksiyonda hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesinden de sorumlu tutulmaktadır. HBx, birçok promotor bölgeyi aktive etmekte, viral RNA'nın stabilitesini sağlamakta, hücre büyümesini ve apoptotik hücre ölümünü etkilemektedir. Sitoplazmada mitojenik sinyal yolunu aktive etmekte, çekirdekte ise transkripsiyon faktörlerini etkileyerek hepatokarsinogenezi desteklemektedir (39).

Zarfin kazanılması ve hücreden salınma: Viral çekirdek endoplazmik retikulumdan geçerken zarf ve yüzey proteinlerini kazanır. Zarfin kazanılması için büyük yüzey proteini gereklidir. L proteini endoplazmik retikulum zarına yerleşir, zarın iç kısmında kalan bölümleri çekirdek proteinleri ile bağlanarak tomurcuklanır. Her üç yüzey proteinini de içeren zarflı virüsler Golgi Cihazı'na taşınır, burada S proteininin asparagin rezidüsü glikozillenir ve olgun viriyonlar veziküllerle transport ile hücre yüzeyine taşınarak salınırlar (53).

Subtip ve Genotipler

S proteininin tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantından başka iki determinantı daha saptanmıştır. Bunlardan biri 122. aminoasitte olup "d" ya da "y" özgülüğünde, diğeri 160. aminoasitte ve "w" ya da "r" özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonu ile 4 ana serotip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. "w" determinantının 4 antijenik çeşitliliği ile de subtipler 8'e ulaşmıştır. Daha sonra "q" determinantının bulunmasıyla subtipler 9'a ulaşmıştır: Bunlar ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq-subtipleridir. Bunlar monoklonal antikorlarla serolojik olarak ayırt edilebilir.

Subtiplerin saptanması enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önem taşır. Tüm HBV serotiplerinde ortak olan immunodominant “a” determinanı nedeni ile farklı serotiplerle reenfeksiyon nadirdir. HBV S proteini determinantlarına göre ayrılan serotiplerinin yanı sıra, A’dan F’ye kadar gruplandırılmış 6 genotipi vardır. HBV serotipleri ve genotipleri arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Genotip A Kuzeybatı Avrupa ve ABD’de, genotip D Afrika, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya’da, B ve C ise Doğu Asya’da saptanmıştır. F genotipi Güney Amerika’da saptanmış nadir bir genotiptir. G genotipi 2000 yılında tanımlanmıştır. HBV genotiplerinin coğrafi dağılım dışında virulans farklılıkları da olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, A genotipinin daha ağır enfeksiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir. B genotipinin 50 yaş altında HCC gelişimi ile C genotipinin daha ağır karaciğer hasarı ile ilişkisi bulunmuştur (38,52,54,55).

2.1.4. Epidemiyoloji

Dünyada HBV Enfeksiyonu

Dünya nüfusunun yaklaşık %5’inde kronik HBV enfeksiyonu vardır (300 milyon kişi). Her yıl yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri 3 gruba ayrılır (43):

1) Yüksak 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 pozitif ve HBeAg pozitif ise immunoproflaksi 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 pozitifler ve çocuklukta kronik HBV enfeksiyonlarının %30-50'si perinatal yolla kazanılmıştır. Diğer bölgelerdeki HBsAg pozitif kadınların HBeAg pozitifliği düşüktür ve bulaşma daha çok erken çocukluk döneminde olmaktadır. Bu ülkelerde çocuklarda kronik enfeksiyon gelişmesi %1-2 oranında olup perinatal bulaş olguların %10-20'sinden sorumludur (38).

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 seyrek (10-20) (38). Kuzey Afrika ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye'nin içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Doğu Avrupa ve Rusya orta endemisite ülkeleri arasında yer alır (43).

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. İnfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür (38).

Türkiye'de HBV Enfeksiyonu

Orta endemisite bölgesinde yer alan ülkemizde HBsAg pozitifliği %1.3-13.6 arasında bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi batı illerimizde %3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği gösterilirken Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden %8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (56,57).

Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV'ye bağlı akut hepatitin ortalama %5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da HCC gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu yüzden önemli bir sağlık sorunu olan HBV ile mücadelede başarılı olmak için epidemiyolojinin iyi bilinmesi gerekir (43).

2.1.5. Bulaş Yolları

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar (43,46).

HBV'nin 4 ana bulaşma biçimi vardır: Enfekte kan ya da vücut sıvıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana (perinatal, vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) ile bulaşabilir (43).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir (43).

Perkütan Bulaşma

Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme yaptırmayla olmaktadır Ayrıca kanla bulaşmışlığa bağlı olarak havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir (43,46,47). Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı gösterilmiştir (47).

Kan ve kan ürünlerinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) gibi duyarlı testlerle HBsAg taranmaya ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da transfüzyon sonrası hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif enfeksiyöz HBV sağlıklı taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır. Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HbsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedirler (43).

Sivrisinek ve tahtakurusu gibi kan emicilerin pasif olarak virüsü transfer ettikleri bilinmektedir. Ancak virüs bu gibi vektörlerin hücrelerinde replike olmadığından bu durumun epidemiyolojik önemi yoktur (43).

Cinsel Temasla Bulaşma

HBV'nun bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski arttırmaktadır. Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu riski diğer bir venereal hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır (43,47).

Perinatal Bulaşma

Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %40-50'dir. Bu oran, HBeAg pozitif bir annede daha yüksektir. Annenin HBV taşıyıcı olması yanı sıra, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir (43). Anneden çocuğa bulaşma, deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir (48). İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz. Ama meme başında çatlak varsa aşı ile korunmalıdır (43).

Horizontal Bulaşma

Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır. Ancak, HBV'nin hepatositler yanı sıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması

nedeniyle, çok küçük miktarlardaki enfekte kanın, enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Tükürük gibi vücut sıvılarının defektli deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. HBV taşıyıcısı bulunan ailelerde enfeksiyonlu sayısının arttığı HBsAg pozitif bireylerin, seronegatif diğer aile fertleri ve akrabalarına HBV bulaştırdığı gösterilmiştir. HBV'nun zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (43).

Ülkemizde HBV'nin temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde enfeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir. Horizontal bulaşma yolunun ülkemizde ilk sırada yer alışı, havlu, diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı, çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar gibi faktörlere bağlıdır (43).

2.1.6. Enfeksiyon Patogenezi

Hepatit B virüsü konağa girdiğinde major hedef hücresi olan hepatosite, replikasyonun ve persistansın temel yerine ulaşır ve neredeyse tüm hepadnavirüsler farklı düzeyde karaciğer tropizmi gösterirler. Daha da ötesi, diğer hücre tipleri memeli hepadnavirüsleri için non-hepatik rezervuar durumundadırlar. İmmünkompetan konağın enfekte karaciğerinde sitotoksik T lenfositleri (CTL) tarafından gerçekleştirilen sürekli bir hepatosit hasarı vardır, bu da kollajen fiberlerinin aralıksız şekilde ekspresyonuna yol açarak ağır seyirli ve tedavi edilmemiş vakalarda siroza neden olur (63-65). Bu nedenle, HBV'nin hepatosit için sitotoksik olduğuna dair bir kanıt bulunmadığı belirtilebilir. Karaciğeri enfekte eden diğer virüslerin aksine HBV, enfeksiyon durumunda sitopatik etkiyi uyarmaz (66-68). Karaciğer hasarının (fibrozis, siroz ve muhtemelen hepatosellüler kanser) devam eden immün reaksiyon ve karaciğerdeki sürekli inflamasyonu tarafından

uyarıldığı düşünölmektedir. Sonuç olarak genelde enfekte hepatositin ölümlüyle sonuçlanan masif sitotoksik T lenfositleri (CTL) ve naturel killer hücreleri (NK) hücre aktivasyonu enfeksiyonun eliminasyonun da esansiyel olarak kabul edilir (69-71). Enfeksiyonun kronikleştiği vakalarda, başlangıç immün yanıt oldukça zayıftır ve enfeksiyonu kontrol etmede yetersizdir. Enfeksiyonun akut fazdan kronik faza geçme mekanizmaları şimdiye kadar belirsizliğini korumuştur yani viral siklusun bu konuyla ilgili kısmı hakkındaki yorumlar sadece spekülasyondan ibarettir. CD8 (+) CTL, NK ve sitokinleri (TNF alfa, IL-12, IL-15 vb.) kapsayan yeterli bir Th1 cevabı, geçici enfeksiyonların baskılanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Yalnızca S proteinine karşı oluşan antikorlar nötralize edici özellikte ve immünite için major belirteç olmasına rağmen, geçici enfeksiyonun interferon gamma ve immün hücrelerden salınan diğer sitokinler tarafından kontrol edildiği, böylece viral replikasyonun durdurulduğu düşünölmektedir. Fakat HBsAg'ye karşı oluşan antikorların nedeni sadece virüsü temizleyen hastalarda oluştuğunu açıklamaz (62).

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Virüsün hepatosite girmesinden sonra HBV enfeksiyonu, bazı immünolojik markerlerin belirlediği dört evrede gelişir (39).

Evre 1:

İmmünotolerans ile karakterizedir. Hastalığın asemptomatik dönemi olup HBV DNA ve HBsAg'nin yüksek titrelerde bulunmasına karşın transaminazlar normal yada hafif yüksektir. Yenidoğanda onlarca yıl sürebilir. Virüs replikasyonu yüksektir. HBeAg / Anti-HBe serokonversiyonu enderdir. Hepatositlerdeki HBcAg yalnızca hücre nükleusu içerisine yerleşmiştir. Karaciğer biyopsisi normal ya da minimal hepatit bulguları gösterir (39).

Evre 2:

İmmünolojik yanıt dönemidir. Aktif, semptomatik hepatitle karakterizedir. Enflamatuvar yanıt ile hücre harabiyeti gelişir. Sağlıklı bireylerde akut hepatit tablosu görülür. Enfekte hücre ölümü ile HBV DNA ve HBsAg titresi daha düşük olmakla birlikte pozitif, transaminazlar ise yüksektir. Kronik olgularda bu dönem 10 yıl ya da daha fazla sürebilir HBcAg hepatosit sitoplazmasında da gösterilebilir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir. Karaciğer biyopsilerinde belirgin enflamatuvar aktiviteye rastlanır (39).

Evre 3:

Viral replikasyonun baskılandığı dönemdir. Konak immün yanıtı ile viral replikasyon sonlanır. HBeAg kaybolur, anti-HBe ortaya çıkar. Hepatositlerde HBcAg görülmez. HBV DNA negatifleşmiştir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV bu dönemde hepatosit DNA'sına entegre olur ve hastalarda HBsAg halen pozitifdir. Konak immün yanıtının gelişmesi ile karakterizedir. Karaciğer biyopsilerinde nekroenflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu dikkati çeker. Minör derecede iltihap ve fagositik aktivite enfeksiyonun başlangıcından sonra bir yıl hatta daha uzun kalabilir (39).

Evre 4: Virüsün klirensi ve immünitinin tam oluşması ile karakterizedir. HBsAg (-), anti-HBs (+), HBV DNA (-), anti-HBc (+), HBeAg (-), anti-HBe (+) olup transaminazlar normaldir. HBV ile enfekte olan kişilerde bu dönemlerin gelişmesi bazı faktörlerle etkilenir. Genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immünosupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler, enfeksiyonun bu dönemlerden birinde duraklamasına neden olarak kronik enfeksiyon gelişimine yol açar (75, 76).

HBV enfeksiyon spektrumu akut faz sırasında; subklinik, anikterik ve ikterik hepatitten fulminan hepatite kadar, kronik faz sırasında; inaktif taşıyıcılıktan, HCC, siroz ve kronik hepatite kadar değişir (44).

HBV enfeksiyonu klinikte şu tablolar ile görülür:

Akut HBV Enfeksiyonu

Akut hepatit B, HBV ile karşılaşılmasını takiben, genelde 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkubasyon periyodundan sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminant hepatite kadar değişebilen bir klinik görünüm içerisinde seyretmektedir. Akut B hepatitinde başlangıç semptomları iştahsızlık, bulantı ve kusma, halsizlik, karın ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler şeklindedir. Bu dönem 3–7 gün kadar sürer. Bu evrede bazı hastalarda serum hastalığına benzeyen ateş, artralji /artrit ve deri döküntüleri gelişebilir. Bu son belirtiler ikterin ortaya çıkması ile gerileyip kaybolurken halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalarda ağırlaşma gözlenir (72).

Akut HBV enfeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde antijen-antikor komplekslerine bağlı olarak ekstrahepatik belirtiler görülür. Bunlar; serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodosa, membranoproliferatif glomerülonefrit ve çocuklarda papüler akrodermatittir. Birçok olguda yeterli immün yanıt ile virüs karaciğerden temizlenir ve iyileşme görülür. Oluşan anti-HBs antikorları kişiyi yeni enfeksiyonlardan korur (75). Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve antiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir (73).

Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Hastalığın akut evredeki klinik seyri ve kronikleşme olasılığı enfeksiyonun başladığı yaş ile yakın bir ilişki göstermektedir. Neonatal dönemde alınan bir enfeksiyonda kronikleşme oranı % 90 civarında iken bu oran çocuklukta % 10'a, erişkin hayatta ise % 1'e kadar düşmektedir. Bu ilişkinin dikkat çekici diğer bir yönü ise kronikleşen olguların çoğunun akut hepatit evresinin semptomsuz seyretmiş olmasıdır. Karşılaşılan kronik B hepatitli hastaların birçoğunun özgeçmişinde sarılık öyküsünün bulunmayışı bu nedene bağlıdır (72). Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri bir diğer olası durum fulminant hepatittir. Precore ve core promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminant seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir. Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (74). Akut HBV enfeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV enfeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkte başladıktan sonra genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir.%0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (76).

Kronik HBV Enfeksiyonu

Altı aydan uzun süre devam eden HBsAg pozitifliği kronik hepatit B enfeksiyonu olarak tanımlanır. Viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşım yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik bölgelerde enfekte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine, temas sonucu horizontal enfeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur (75).

Enfeksiyonun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistemin durumu arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğumda enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80- 90, altı yaşın altında enfekte olanlarda %30, erişkinlerde ise %5-10 civarındadır. Kronik enfeksiyon riski; hemodiyaliz hastaları, organ transplantasyonu alıcıları ve kemoterapi hastalarında da yüksek bulunmuştur (75).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar kronik persistan hepatit olarak adlandırılır. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir. Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (76).

Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. İmmün tolerans dönemi olarak da adlandırılan bu dönemde virüsle enfekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak

adlandırılır. HBV enfeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemi gösteren bölgelerde enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyrederek. Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immun cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün precore bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo "inaktif HBsAg taşıyıcılığı" olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (76).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme görülürken, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte görülür. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (76).

2.1.8. Tanı

Serolojik Testler

Bir HBV enfeksiyonunda yapılacak ilk test, enfeksiyonun akut yada kronik olup olmadığını teşhis etmeye yöneliktir. HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta RIA yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayrımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde,

başıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır (45).

HBcAg: Hem akut hem de kronik enfeksiyonlar da önemli ölçüde eksprese olur ve HBV enfeksiyonunun açık bir göstergesidir. Viral HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamamaktadır. Anti-HBcAg antikorları sonucu pozitif çıktıktan sonra, HbsAg'ye karşı oluşan antikorlar aranır. Negatif anti-HBcAg antikorlarının ve anti-HBsAg antikorlarının varlığı durumunda birey HBV'ye karşı başarılı şekilde aşılanmış demektir (62).

HBsAg: Akut enfeksiyon da semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve sonra 4-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner. HBsAg'nin saptanması HBV enfeksiyonu olduğunu gösterir; fakat akut ve kronik enfeksiyonu, viral partiküller ile non-enfeksiyöz partikülleri ayırt edemez. Akut enfeksiyondan sonra HBsAg'nin altı aydan fazla pozitif kalması kronik enfeksiyon geliştiğini gösterir. Bu hastalarda genellikle HBeAg de pozitiftir. Fulminan seyreden akut hepatitlerde HBsAg kandan hızla temizlenir ve virüsün üreyebileceği hepatosit kalmaması nedeniyle kanda antijen saptanamayabilir. HBV ve HDV ko-enfeksiyonlarında da HBsAg sekresyonu baskılanır ve saptanamayacak düzeylere inebilir. Çocuklarda HBV aşılmasını izleyerek kanda geçici olarak HBsAg pozitifliği saptanabilir. Bu durum olgunun izleminde diğer HBV göstergelerinin ortaya çıkmaması ve antijeneminin geçici olması ile ayırt edilebilir (75).

HBeAg: Akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, genellikle HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virüsün fazla miktarda olduğunu, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır. Akut enfeksiyon da HBeAg pozitifliğinin 8- 10 haftadan uzun sürmesi, hastalığın kronikleştiğini gösterir. Kronik enfeksiyon da ise HBeAg'nin pozitif olarak devam etmesi, ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır. Enfeksiyon eskidikçe hastaların %50'sinde aktif viral replikasyon azalır ve HBeAg kaybolur, anti-HBe antikorları saptanır (75).

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı antikorlar; erken nekahat döneminde, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok

kısa bir dönem HBeAg ile birlikte pozitif bulunabilir. Akut enfeksiyonda anti-HBe'nin saptanması, viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye yönlendiğinin habercisi olarak kabul edilir. Anti-HBe antikorları hastaların üçte birinde altı ay içinde saptanamayacak düzeylere iner; diğerlerinde ise 4-6 yıl kadar devam eder. Anti-HBc ve anti-HBs antikorlarıyla birlikte saptanması, yakında geçirilmiş akut HBV enfeksiyonunu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda anti-HBe antikorlarının oluşması da, enfektivitenin ve viral replikasyonun azaldığının göstergesi olarak kabul edilmekteydi. Ancak "precore" mutantları varlığında, HBeAg sentezi durmasına karşın viral replikasyon sürmekte ve anti-HBe ile beraber HBV DNA pozitifliği görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonun da tedavi ile HBeAg'nin kaybolması, anti-HBe antikorlarının oluşması hedeflenmektedir. Bu nedenle anti-HBe, tedavi izleminde HBsAg ve HBV DNA ile birlikte önemli bir göstergedir (75).

Anti-HBcIgM: Akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir. Akut enfeksiyon da hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. Anti-HBcIgM; HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. "Pencere dönemi" olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş, fakat bu antijenlere karşı antikorlar henüz saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Bu dönemde HBV enfeksiyonunun tek göstergesi; anti-HBcIgM pozitifliği veya onunla birlikte anti-HBcIgG antikorları olarak saptanır. Pencere dönemi ortalama 2-8 hafta kadar sürer. Bazen bir hafta kadar kısa olduğu, ya da bir yıla kadar uzayabileceği de bildirilmektedir. Ayrıca; kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti-HBcIgM antikorları tekrar artarak saptanabilir. Kronik enfeksiyon boyunca anti-HBcIgM antikorları düşük düzeyde salgılanmaya devam etmektedir (75).

Anti-HBcIgG ve total Anti-HBc: Akut HBV enfeksiyonun da anti-HBcIgG, anti-HBcIgM'i izleyerek pozitifleşir ve erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır; hayat boyunca saptanabilir düzeyde kalır. Anti-HBcIgG akut enfeksiyon döneminde pozitifleştiği ve hayat boyu saptanabildiği için akut, kronik veya önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesidir ve kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Bazı hastalarda HBV enfeksiyonunun kanıtı olarak sadece anti-HBcIgG

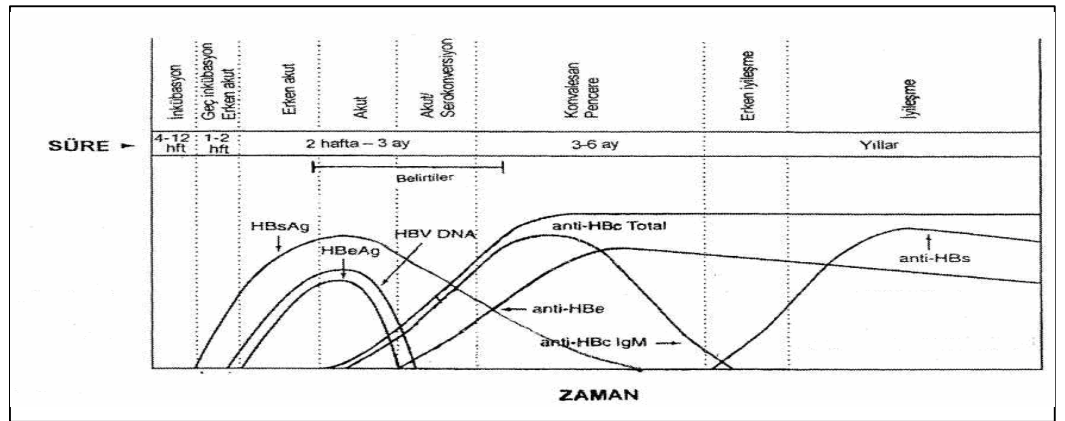
saptanabilir. Diğer serolojik göstergeler olmaksızın saptanan salt anti- HBcIgG antikorları; uzamış pencere dönemini, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik enfeksiyonları, mutant virüslerle oluşmuş ve bu nedenle ticari kitlerle HBsAg saptanamayan kronik enfeksiyonları gösterebileceği gibi pasif antikor aktarımına ya da serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı olabilir (75).

Anti-HBs: İyileşmeyle sonlanan akut enfeksiyonda HBsAg kaybolduktan sonra saptanabilir düzeye ulaşır. Anti-HBs antikorlarının oluşması, hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir. Anti-HBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyunca saptanabilir düzeyde kalır. HBV aşılamasından sonra da anti-HBs antikorları gelişir; bu durumda anti-HBc antikorları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için anti-HBs titrelerinin izlenmesi gerekir. Aşılamadan sonra saptanan 10 IU/L'nin üzerindeki anti-HBs düzeyleri koruyucudur. Aşı olmamış kişilerdeki sadece anti-HBs pozitifliği, enfeksiyöz olmayan HBsAg ile karşılaşmayı akla getirmelidir. Özellikle sağlık çalışanlarında bu yolla immünizasyon görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda, HBsAg ile immün kompleksler oluşturduğundan, genellikle anti-HBs saptanamaz (75).

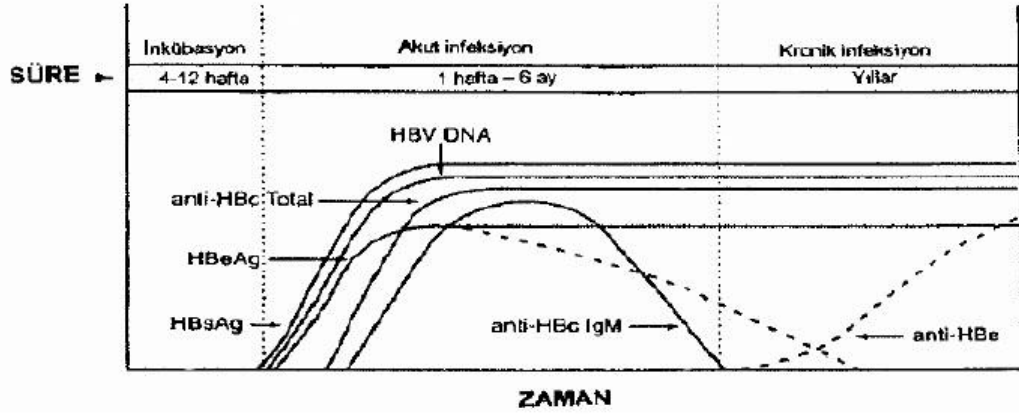
Anti-HBc pozitif ancak anti-HBs negatif bir hasta pre-core mutant HBV ile kronik olarak enfekte olabilir ya da vahşi tip HBV ile düşük seviye replikasyonu olabilir. Bu durumlarda, çok sayıda parametre incelenmelidir, örneğin serumda ml başı ölçülen HbeAg, anti-HBe, HBsAg, HBcAg ve son olarak viral yük. HBeAg normal olarak sadece aktif replikasyonlu akut ve/veya devam eden enfeksiyon durumunda eksprese olur. Ancak, siroza ya da HCC'ye dönüşmesi bakımından yüksek risk taşıırken, HBeAg yi eksprese etmeden aktif replikasyon gösteren pre-core mutant denilen virüsler mevcuttur. HBeAg serokonversiyonun deneklerin %98'inden fazlasında olduğu ve iyileşmenin bir göstergesi olmasa da vahşi tip HBV'de bulunacağı için kürün bir göstergesi olmadığı da not edilmelidir. Serolojik tarama tamamlandıktan ve replikatif bir HBV enfeksiyonu öngörüldükten sonra HBV DNA gibi daha pahalı moleküler yöntemler uygulanır. Önemli olan genellikle tedaviye başlayıp başlamamaya karar vermek, tedavinin etkililiğini ve tedaviye uyumunu izlemek, dirençli suşları ve HBV'nin pre-core mutant zincirlerini belirlemektir (62).

Tablo 1.1: Enfeksiyonun Farklı Dönemleri Boyunca HBV'nin Serolojik ve Moleküler Belirteçlerinin Yorumları (85)

| HBV enfeksiyonunun evresi | | HBsAg | Anti-HBs | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBc |
|---------------------------|-----------------------------|-------|----------|-------|----------|----------|
| Akut enfeksiyon | Erken dönem | + | - | + | - | IgM |
| | Pencere dönemi | - | - | - | - | IgM |
| | Düzelme dönemi | - | + | - | + | IgG |
| Kronik enfeksiyon | Replikatif dönem | + | - | + | - | IgG, IgM |
| | İnaktif taşıyıcılık dönemi | + | - | - | + | IgG |
| | İmmüntolerans dönem | + | - | + | - | IgG |
| | Reaktivasyon | + | - | +/- | - | IgM |
| | HBeAg (-) kronik enfeksiyon | + | - | - | - | + |
| Aşılama | | - | + | - | - | - |



Şekil 1.2: Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler (45)



Şekil 1.3: Kronik HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler (45)

Moleküler Testler

Hepatit B virüsüne ait antijenlerin veya antikorların hasta serumunda saptanmasını sağlayan serolojik testler enfeksiyonun hangi evrede olduğunu belirlemede ve enfektivitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda ve atipik serolojik vakalarda tanıya gitmede, antiviral tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonların tespitinde moleküler biyoloji tekniklerinin kullanıldığı görülmektedir (77).

Çoğu bilimsel topluluklar, kronik olarak enfekte HBV hastalarının yönetimi için konsensus belgeleri ve/veya kılavuzları yayımlamıştır (78). Bu araştırmacıların hepsi viral yükün başlangıç sayısını ve takip süresince sürekli ölçümlerin yapılmasını tavsiye ederler. Hasta takibinin, tedaviye başlama ya da hastaya verilen ilaç rejimini değiştirme konusunda karar vermek açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak, precore mutasyonlu HBeAg negatif suşlar gibi hepatoselüler karsinom gelişimi için yüksek risk taşıyan suşlarla enfekte hastalarda bulunan düşük seviyedeki vireminin tespit edilmesi için kantifikasyona yönelik hassas yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) tekniği HBV DNA'nın miktarının belirlenmesine imkan sağlayan hızlı ve basit bir testtir. Bu yöntem, termocycle süresince oluşan PZR ürününün vermiş olduğu fluoresansın belirli zaman aralıklarında ölçülmesi temeline dayanır. Sonuçta, HBV yüzey geni için düzenlenmiş bir prob ve bilinen konsantrasyonları içeren referans standartlarla HBV DNA miktarı belirlenir.

Bu teknikle serumda çok az miktarda HBV DNA genom kopyası varsa bile tespit edilebilir. Ancak kantitatif PZR metodlarının yüksek orandaki sensitivitelere rağmen standardizasyon, kontaminasyon ve yeniden tekrarlanabilirlik gibi birtakım problemleri bildirilmiştir (77).

Kronik HBV enfeksiyonunun, serum ya da plazmada en az 6 ay süresince viral DNA olarak ölçülen tespit edilebilir bir viral yük olduğuna dair kriterler üzerinde anlaşılmıştır. Bu durumda >20,000 IU/ml ya da >100,000 kopya/ml tespit edildiğinde, aktif replikasyon olduğu düşünülür. Aynı zamanda, HBV negatif kronik hepatit B virüs enfeksiyonlarında, HBV DNA, izlenmesi gereken tek göstergedir (62). Buna ek olarak viral DNA'nın kalitatif ve kantitatif ölçümü, diğer bir durum olan okült (occult) hepatitin izlenmesi için önemlidir. Bu tespit edilebilir HBsAg yokluğunda ölçülebilir DNA seviyeleri ile HBV enfeksiyonu olarak karakterize edilir. Okült hepatit B virüs enfeksiyonunun araştırılması immunosupresyon öncesi, solid organ transplant donörlerinde, pozitif HBV serolojisi (HBcAg antikorları) durumlarında ve kriptojenik karaciğer hastalığında önerilir (79). HBV tedavisi süresince ya da kronik HBV enfeksiyonunu izlemek için viral yükün her 3-6 ayda bir ölçülmesi tavsiye edilir. Buna ilaveten, tedaviye başladıktan sonra viral yükün ölçümü yararlıdır ve tedaviye cevap vermeyenleri belirlemek için standart bir yöntemdir (80,81). Tedavi sırasında HBV DNA konsantrasyonundaki artmalar ilaç dirençli varyantları akla getirir, bu nedenle tedaviyi izlemek açısından HBV DNA'nın kantitasyonu önemlidir. Ayrıca HBV DNA kantitasyonu invaziv cerrahi girişim yapılacak HBV taşıyıcısı kişilerde enfeksiyon riskini saptamada da kullanılabilir (82).

2.1.9. Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda anti viral tedavi endikasyonu yoktur, semptomatik olarak yaklaşılır (33).

Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinoma gelişimini önlemektir. HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra ALT seviyesinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler arasındadır. Eğer HBeAg pozitif ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer bir hedef

olarak sayılabilir. Özellikle interferon dışı anti viral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır (83).

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması, nükleosid ve nükleotid analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. İnterferon tedavisi olarak interferon alfa, peginterferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2a kullanılabilir. Peginterferonlar, konvansiyonel interferonlardan çok daha etkindir. Kronik hepatit B tedavisinde ülkemizde kullanılan nükleozid ve nükleotid analogları ise; Lamivudin, Adefovir dipivoksil, Entekavir ve Tenofovir isoproksil fumarat kullanılır. Tedavide kullanılabilecek diğer nükleozid ve nükleotid analogları, emtrisitabin, klevudin, telbivudin, alamifovir, pradefovir ve remofovirdir (33).

2.1.10. Profilaksi

Pasif immunoprofilaksi: Bu amaçla Hepatit B immünglobülini (HBIG) kullanılır. 3–6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır (33). HBIG uygulaması için en önemli endikasyonu HBV ile akut temas sonrasıdır (87). Hepatit B ile enfekte anneden doğan yeni doğanlara, batıcı-delici yaralanma sonrası, cinsel temas sonrası, karaciğer nakli sonrası kullanılır. Temas sonrası HBV enfeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte endikedir. Standart doz HBsAg (+) anneden doğan infantlarda 0,5 ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06 ml/kg'dır (33).

Aktif İmmünoprofilaksi: Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından beri ticari olarak bulunmaktadır. HBV enfeksiyonu açısından risk taşıyan ve HBV ile enfekte olmamış kişilere aktif immünoprofilaksi önerilir. Tavsiye edilen üç doz (0,1 ve 6.ay) intramüsküler hepatit B aşısı şeması ile infant, çocuk ve genç erişkinlerin %90 - %95'inde, HBV enfeksiyonu ve sekellerinden koruyacak uygun antikor cevabı alınır. (Anti-HBs >10 mIU/ml). Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler; sağlık personeli, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar, fazla sayıda cinsel partneri olan homoseksüeller ve heteroseksüeller, kronik taşıyıcıların aile bireyleri ve cinsel partnerleri, kronik karaciğer hastalığı olanlar, hemodiyaliz ve sürekli kan ürünü transfüzyonu yapılması gereken hastalar ile mental retardasyonu olanlardır (33).

2.2. Hepatit C

2.2.1. Tarihçe

Hepatit C virüsü (HCV), ilk kez 1988’de Houghton ve arkadaşlarınca genetik kodlama yöntemiyle bulundu (86). HCV tüm dünyada yaygın olarak görülen, insidansı giderek artan bir virüstür. Akut hepatitlerin %20’sinden, kronik hepatitlerin %70’inden sorumlu tutulmaktadır (87). HCV, sferik şekilli, lipid – zarflı, tek sarmallı, 36 – 62 nm boyutlarında, Flaviviridae ailesi içerisinde yer alan bir RNA virüsüdür. Hepatit C virüsünün a ve b subtipleriyle birlikte 6 major genotipi bulunmaktadır (88). Esas olarak 1,2 ve 3 nolu genotipler tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (89).

Non-A non-B hepatitler 1970’lerin sonu ve 1980’lerin başında transfüzyon yapılanların %7-10’unda gözlemlendi. 1987’lerden önce HCV ile kontamine kan ürünü alanlar ve intravenöz ilaç bağımlılarının %70-90’ında HCV enfeksiyonu gelişti. HCV enfeksiyon oranları enfeksiyonu tanımlayan testlerin kullanıma girmesi ile azaldı (90,93).

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 (91).

2.2.2. Viral Yapı

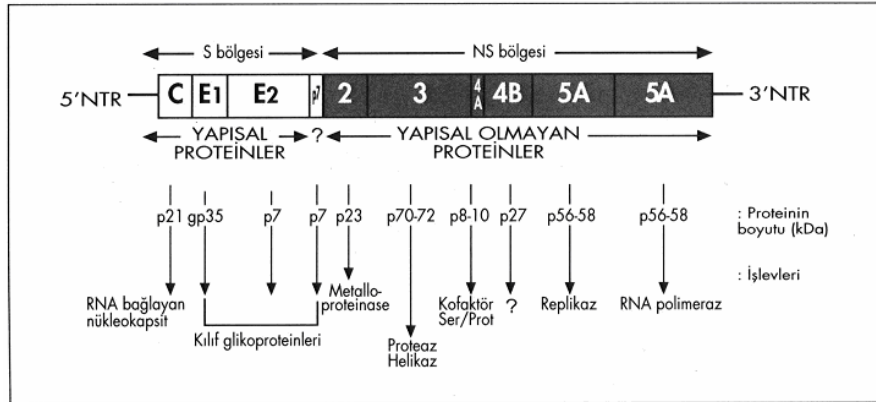
HCV, Flaviviridae ailesindeki Hepacivirus genusunun tek üyesidir. 30 ila 60 nm çapında, yaklaşık 6 nm boyunda küçük çıkıntıları olan lipoprotein bir kılıfa sahiptir. Bu kılıf ikozahedral simetrik 30- 35 nm çapında bir nükleokapsidi çevreler. Pozitif sarmal RNA içeren, küresel zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi 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 (92).

Virüsün stabilitesi

Küremsi partiküller 50-65 nm çapında ve yaklaşık 6 nm boyunda küçük çıkıntıları olan lipoprotein bir kılıfa sahiptir, bu kılıf ikozahedral simetrikli 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevreler. 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 (119-123).

Genomun Yapısı

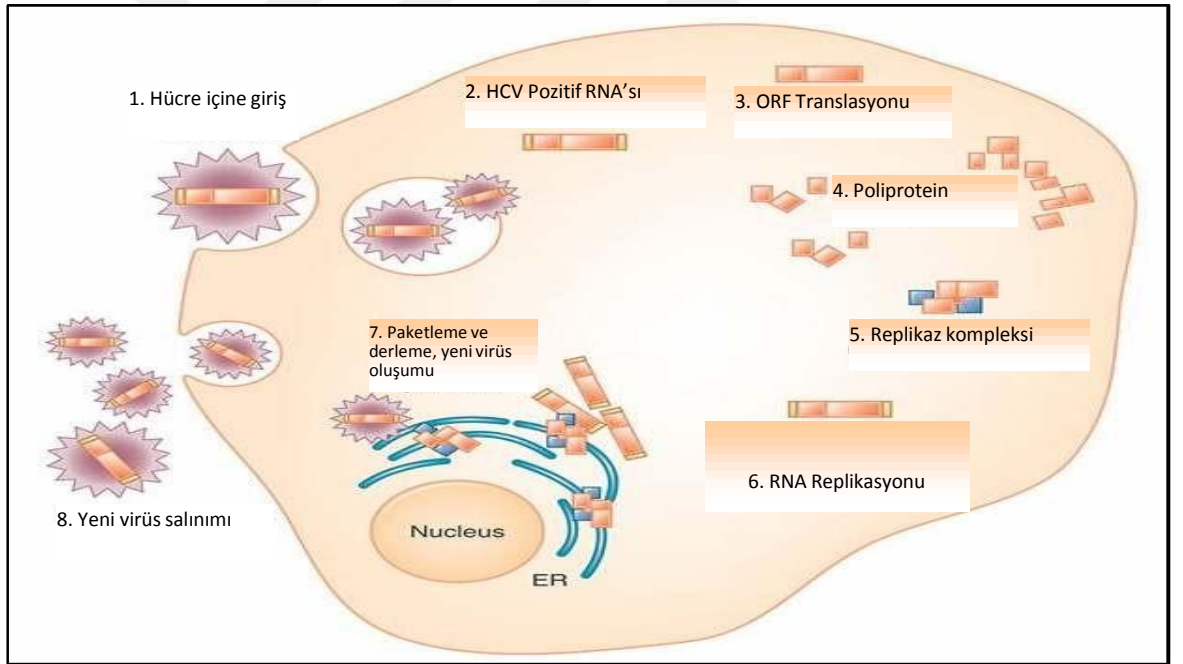
Tek bir geniş açık okuma penceresi (open reading frame = ORF) içeren kabaca 9600 nükleotidlik tek, pozitif sarmallı bir RNA'dan ibarettir (Şekil 2.1). Hepatosite girdikten sonra partikülden RNA salınır, ribozomlara bağlanır ve translasyona uğrar. Viriyon tümüyle bir haberci RNA (mRNA) olarak işlev görür. Memeli mRNA'larına benzemez. HCV ORF'si yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlar, bu protein konak peptidazları ve virüs proteazları ile en az 10 ayrı ürüne dönüştürülür. Bunların bir bölümü yapısal proteinlerdir ki RNA genomunun enfeksiyöz ve dış ortamda stabil bir yapı halinde korunmasını sağlarlar. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içerisinde replikasyonunu düzenlerler (124,125).



Şekil 2.1. HCV Genomunun Yapısı

2.2.3. Replikasyon

Tam anlaşılammamış olmakla beraber öneri modeller geliştirilmiştir. İlk adım viryonun hücre zarına tutunmasıdır bunu için düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) veya CD81 reseptörünü kullandığı ileri sürülmüştür. Tutunma ve penetrasyondan sonra virüsün RNA'sı nükleokapsidden sitoplazma içerisine salınır. Virüs genomu translasyona uğrar ve poliprotein bireysel proteinlere parçalanır. HCV proteinlerinin hücre içerisinde belli bir düzeye gelmesi ile bir kısım HCV RNA'sının translasyon işleminde replikasyon sürecine kaymasına yol açarak pozitif sarmallar elde edilir. Bu sarmallar ya enfeksiyöz partiküller halinde paketlenip kana salınır veya tekrar translasyona uğrayarak viral protein üretirler. E proteinleri Golgi cihazından öteye transport edilmediklerinden virüsün nükleokapsidleri, hücre içi membran kompartmanlarının lümenlerinin içerisine tomurcuklanarak kılıflarını kazanırlar (139,140).



Şekil 2.2: HCV Replikasyon Basamakları (137).

Genotipleri ve Subtipleri

Değişik ülkelerden elde edilen HCV suşları arasında genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit sekansları bakımından önemli farklılıklar saptanmıştır. Bunun nedeni HCV RNA polimerazının 3' 5' ekzonükleaz

düzeltilici okuma etkinliğinden yoksun olmasıdır. Bu yüzden HCV sürekli mutasyona uğrar ve asla özde RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak *in vivo* bulunmaz. HCV'nin genetik değişikliği 4 hiyerarşik katman içerisinde sınıflanmaktadır. Genotipler, subgenotipler (subtipler), izolatlar (suşlar) ve türümsüler. 6 ana genotip ve 50'den fazla subtip tanımlanmıştır. Genotip 1, 2 ve 3 Dünyada en sık rastlanan genotiplerdir . Tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken Japonya, Güney ve Doğu Avrupa'da 1b siktir. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıklıkla gözlenirken 2c özellikle tip 1b'nin hiperendemik olduğu bölgelerde örneğin İtalya'nın güneyinde, asemptomatik olgularda ve genel toplumda oldukça siktir. Ülkemizdeki olguların %70'i tip 1b'dir. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir ve bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Genotip 1'in interferon alfa veya ribavirin interferon alfa kombine tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu olduğu yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Genotip 2 ve 3 ise daha olumlu yanıtlarla ilişkilidir (128-132).

2.2.4. Epidemiyoloji

Dünyada HCV Enfeksiyonu

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya'da HCV enfeksiyonun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır (100). Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1–2 arasında değişmektedir (101).

Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Özellikle Mısır'da genel popülasyondaki sıklık %15 gibi çok yüksektir. ABD'de ise genel popülasyonda anti-HCV pozitifliği %1.8 iken kan donörlerinde bu oran %0.5'dir. Centers for Disease Control (CDC) verilerine göre ABD'de 3,9 milyon kişide anti-HCV pozitif olup, bunların 2,7 milyonu viremiktir. HCV insidansının en sık olduğu yaş 20-39'dur. Kronik HCV hastaları ise en sık 30–49 yaş grubunda görülmektedir. Kronik enfeksiyon erkeklerde ve Afrika kökenli Amerikalılarda daha siktir. Yine CDC verilerine göre A.B.D'de yıllık akut HCV hasta sayısı 1980'lerde 230.000 iken son yıllarda yaklaşık 36.000'e kadar gerilemiştir. Bu gerileme primer olarak damar içi uyuşturucu kullananlardaki enfeksiyonun azalmasıyla ilişkili

olabilir. Bu azalma damar içi uyuşturucu kullananların bilinçlenmesi ve ortak enjektör kullanımı azalmasına bağlı olabilir. HCV vakalarının çoğu anikterik ve asemptomatiktir (93,102). Transfüzyonla ilgili akut hepatit C sayısında da A.B.D’de 1985’den sonra önemli oranda azalma olmuş ve hatta sifıra yaklaşmıştır. Bu nedenle transfüzyonla ilgili HCV enfeksiyon kazanımının gittikçe önemini yitirdiği söylenebilir (103).

Türkiye’de HCV Enfeksiyonu

Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgededir. Önceden de belirtildiği gibi topluma dayalı bir çalışma olmadığından hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çeşitli bölgelere ve risk gruplarına göre bildirilen prevalans farklıdır. Sağlıklı popülasyonda yapılan kohort çalışmalarda anti-HCV prevalansı %0.2–2.6 arasında değişirken, sağlık çalışanlarında %0.2–1, hemodiyaliz hastalarında %6.8–51.6 gibi oranlar bildirilmiştir (104). HCV sıklığı sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, bulunulan şehir ve araştırmayı yapan merkezin hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle %1’i geçmemektedir. Kızılay’ın 1997 yılında topladığı 457.240 ünite kanda anti-HCV pozitifliği %0.3’tür (33). Değişik merkezlerden gelen (üniversite, eğitim, SSK, devlet v.b hastanelerin kan merkezleri) kan merkezi donör pozitiflik sonuçlarına göre 1991–1999 yılları arasında toplanan 342.619 donörde bu oran %0.6’dır. 2000–2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarında bu oran %0.54 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (33) ($p>0.05$). Son 16 yıllık toplam 6.240.130 donördeki anti-HCV pozitiflik oranı %0.38’dir (105). Ayrıca anti- HCV pozitiflik oranlarının yıllar arasındaki değişimine bakıldığında da bir farklılık olmadığı görülmektedir (33).

Ülkemizde kronik hepatitlerin etiolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre kronik hepatitlerin etiolojisinde HBV benzer oranlarda görülmesine karşın son on yılda HCV oranı %3'ten %38.1'e çıkmıştır (104). Benzer şekilde sirozun etiolojisinde HBV'nun oranı %56.6'dan %5.9'a inerken, HCV'nin oranı %25.2'den %45.9'a yükselmiştir (19).

HCV bulaşı ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği bir başka çalışmada Yıldırım ve ark. HCV bulaşında en önemli faktörlerin küçük ve büyük cerrahi girişimler, kan transfüzyonu, birden fazla cinsel partneri olma, sık diş tedavisi ve diş çektirme olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada HCV'li hastaların eşlerinde %1.8, çocuklarında ise %1.2 oranında HCV antikoru rastlanmıştır. Ülkemizde HCV'nin eşler arası bulaşı çeşitli çalışmalarda %0.78–7.8 arasındadır. Tahan ve ark'nın retrospektif-prospektif çalışmasında bu oran %2 bulunmuştur. Tek eşlilikte olan düşük geçiş ülkemiz için de geçerlidir. Ancak risk gruplarında, örneğin birden fazla partneri olanlarda oran %4.2 olarak bildirilmiştir (19).

2.2.5. Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu için başlıca risk grupları intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı olanlar, 1990'dan önce kan transfüzyonu yapılanlar, diyaliz hastaları, enfekte bir anneden doğan çocuktur. Diğer riskli durumlar ise özellikle HCV ile enfekte biriyle yüksek riskli cinsel temas, kokain ve marihuana gibi uyuşturucu kullanımıdır. ABD'de ve Avrupa'da HCV ile enfeksiyon genellikle damar içi uyuşturucu kullanımı veya kan transfüzyonu ile olmaktadır. 1990'da kan örneklerinde tarama testlerinin rutine konulması sonucu bu yolla bulaş oldukça azalmıştır. Diğer parenteral bulaş tipleri dünyanın belli bölgelerinde daha ön plana çıkmaktadır (91). Yeni vakaların yaklaşık %44'ünde hastalık öncesindeki 6 aylık sürede HCV için bir risk faktörü belirlenmemiştir. Bu oran hepatit A ve B enfeksiyonunda da benzerdir. Ancak bu hastaların çoğu dikkatli bir sorgulamadan sonra damar içi uyuşturucu kullanımı gibi yüksek riskli bir davranış hikâyesi verirler ve birçoğu hepatit için daha büyük risk faktörü ile ilişkili olduğu bilinen ekonomik olarak daha düşük bir düzeye sahiptir (103).

Parenteral Bulaşma

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşma: 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (101,103). Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucu transfüzyonla bulaşta hızlı bir azalma olmuştur. Günümüzde birçok ülkede donörler taranmaktadır ve enfeksiyon kaynağı

olabilecek yüksek riskli kişiler elimine edilmektedir. Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir (102).

Hemodiyaliz ile bulaşma: Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre %4 ile %70 arasında değişmekle birlikte ortalama %20'dir. Kuzey Avrupa ülkelerinde oran < %5 iken Japonya'da %30-50'dir. Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyon salgını enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidansı ve prevalansı son yıllarda azalmaktadır. Diyaliz hastalarında HCV riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada genel önlemler ciddi bir şekilde uygulandığında hemodiyaliz ünitesinde aynı makinayı paylaşan anti-HCV pozitif ve anti-HCV negatif hastalarda bile serokonversiyon saptanmamıştır (95,106,107). CDC HCV enfeksiyonu olan hastalarda makinaların ayrılmasını, hastaların izolasyonunu veya yeniden kullanımının yasaklanmasını önermemektedir. Ancak genel önlemlere çok sıkı uyum, hijyene dikkat ve diyaliz makinelerinin titiz sterilizasyonu tavsiye etmektedir. Konvansiyonel temizlik ve sterilizasyonun virüsü inaktif etmede yeterli olduğu görülmektedir (102).

Organ nakli ile bulaşma: Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde var olan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. Antikor testleri immüsupresse organ alıcılarında HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle HCV antikoru kaybolan veya gelişmeyen bu tip hastalarda HCV RNA testi gerekebilir (102).

Nozokomiyal bulaşma: HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2–20 arasındadır. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır. Transfüzyon hikâyesi veya HCV ile ilgili bilinen diğer parenteral bulaş olmayan hastaların önemli bir kısmından nozokomiyal bulaş sorumlu olabilir (102).

İntravenöz ilaç bağımlılığı: A.B.D’de birçok akut HCV enfeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında HCV enfeksiyonu çok daha hızlı gelişir ve yaklaşık 6–12 ay içerisinde bu kişilerin %80’i enfekte olur (101). Bir çalışmada bir yıl ve daha kısa süre damar içi uyuşturucu kullanan 716 kişinin kan incelemesinde anti-HCV seroprevalansı %64.7 olarak bildirilmektedir. Oysa aynı grupta hepatitis B virüs seroprevalansı %49.8 ve HIV seroprevalansı ise %13.9 olarak bulunmuştur (108).

Dövme ile bulaşma: Dövme ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan’da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran, başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12.6’sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 2.4’dür (109).

Akupunktur ile bulaşma: Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (102).

Sağlık personeli: HCV ile enfekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir ve moleküler analizlerle de doğrulanmıştır. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı sadece %5–10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (102).

Non-parenteral bulaş

Anneden bebeğe geçiş: Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %5’inde perinatal bulaş olabilir. Bulaş riskini artıran faktörler i.v uyuşturucu bağımlılığı ve HCV viral yüküdür. Annede HVC RNA negatifse risk sifıra yakındır. Birçok çalışmada doğumun şeklinin HCV’nin perinatal bulaşını etkilemediği belirtilmektedir (111).

Cinsel yolla bulaşma: HCV’nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir. CDC monogami çiftlerde cinsel pratikte bir değişiklik önermemektedir (3). Heteroseksüel ve erkek homoseksüeller arasında anti-HCV seroprevalansı artmaktadır (103).

Aile içi bulaşma: Birçok çalışmada HBV gibi HCV’inde özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde aile içi bulaşının söz konusu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ile bulaşma

riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır (111). İspanya’da Menedez ve ark anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde yaptıkları çalışmada HCV enfeksiyon sıklığını %4.9 oranında bulmuşlardır ve bu oran kan donörlerinde saptanan seroprevalansın üstündedir. Seroprevalansı temasın süresi ve özellikle indeks hastada enfeksiyonun süresi ile yakından ilgili bulunmuştur (112).

Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı: Bu grup kişilerde HCV sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. Son zamanlarda kokainle birlikte eroin kombinasyonu koklayan kişilerde HCV enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (113).

Diğer bulaşma yolları: ABD’de HCV ile enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10’unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenememektedir. HCV disposable olmayan iğneler ve deriyi zedeleyen geleneksel tedavi tekniklerinin kullanımı ile iyatrojenik olarak da bulaşabilir. Örneğin Mısır’da bölgede yoğun olan şistozomiyazis tedavisi için antimon bileşiklerinin kontamine iğnelerle kullanılması nedeniyle HCV yaygındır. Nadiren HCV insan ısırıkları ile de bulaşabilmektedir (102). Perkütanöz bulaşın diğer nadir kaynakları işlemler sırasında HCV içeren kontamine aletlerin kullanımınıdır. Örneğin kolonoskopi sırasında HCV bulaşabilir. İlginç olarak HCV enfeksiyonu için risk grubu olarak tanımlanmayan alkoliklerde yaklaşık %30 HCV enfeksiyonunun tespit edilmesidir. Alkoliklerin diğer madde bağımlılıklarının olmasından kaynaklanabilir (114- 116)

2.2.6. Enfeksiyon Patogenezi

HCV enfeksiyonunun patogenezi henüz ayrıntılarıyla açıklığa kavuşmamıştır. İnfeksiyon sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının hem doğrudan HCV’ye karşı hem de enfeksiyona gelişen bağışık yanıt elemanlarına karşı olması olasıdır. 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. HCV enfeksiyonunda virüsün antijenlerine karşı gelişen ilk antikor yanıtları genellikle NS3 ve C (kapsid) proteinlerini içermektedir. Kronik enfeksiyonda tüm viral proteinlerdeki epitoplara karşı antikorları saptamak olanaklıdır. HCV’ye özgül antikorlar genellikle enfeksiyonun 7-31. haftalarında

saptanabilmektedir (133-135).

Kronik HCV enfeksiyonunda gelişen antikörlerin kimi başka immunopatolojik özelliklerinin olabileceği ileri sürülmüştür. Kronik HCV enfeksiyonuyla miks kriyoglobulinemi, B hücrelerinin monoklonal veya poliklonal genişlemesi ve otoimmünite arasında ilişki kurulmaktadır. HCV ile enfekte hastalar uzun süre gözlemlendiklerinde %5-10'unda genellikle düşük gradeli non-Hodkin lenfoma geliştiği saptanmıştır. Hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda HCV C proteinin aşırı üretimiyle apoptoz inhibisyonu ve onkojenik potansiyel arasında bir bağ olabileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (136).

2.2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut Hepatit C

Akut hepatit C olgularının çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde hepatit C'nin tanınması oldukça güçtür. Akut hepatit C'nin inkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır. Bu süre 2-26 hafta arasında değişebilmektedir. Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virüsün miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha kısadır (2-4 hafta). Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun 8-12 haftasında viremi pik yapar. Anti-HCV antikörleri virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra kanda pozitifleşir. Alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi ise 4. haftadan sonra olur. İkterik akut hepatit C %25'in altındadır. İkterik olguların bile bir kısmının akut hepatit C olduğu anlaşılammaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı, serumda HCV-RNA'nın saptanması ile mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir testtir ve ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. Akut hepatit C'de serum ALT düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Akut hepatit C'de klinik bulgular akut hepatit A ve akut hepatit B'ye göre daha hafiftir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, myalji, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20 den az olguda görülür. Serum ALT ve bilirubin değerleri genellikle çok fazla yükselmez. Yükseliş olan ALT düzeyinin normal değerlere inmesi hastanın virüsten

temizlendiğini göstermez. Hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir. Akut hepatit C enfeksiyonunda fulminan gidiş çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminan hepatit için önemli bir risk faktörüdür (138).

Kronik Hepatit C

Akut hepatit C vakalarının çoğu kronikleşir, kronik enfeksiyon vireminin uzamış periyoduyla (bu periyotta semptom yoktur) karakterizedir. Vireminin kalıcı olduğu hastaların kronikleşme oranı çok sensitif testler kullanılarak hesaplanmış olup, bu oran %74–86 arasındadır. Kronik enfeksiyon geliştikten sonra spontan viremi klirensi çok nadirdir. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz, son dönem karaciğer hastalığı veya HCC ortaya çıktığında semptomlar ortaya çıkar. Kronik HCV tanısı konulan hastaların çoğunda genellikle akut hepatit C geçirme öyküsü veya herhangi bir yakınma yoktur. Tanı genellikle çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağıışı esnasında tesadüfen konulmaktadır. Kronik HCV'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (139). Kronik hepatit C'li hastada siroz yoksa asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas-eklem ağrısı, karın ağrısı, dispepsi gibi semptomlar olabilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C'li hastalar dekompanse siroz bile olsalar anoreksi yoktur, anoreksi varsa HCC akla gelmelidir.

Beş yıldan daha uzun süre aminotransferaz enzimleri normal seyreden hastalarda histolojik ilerlemenin olmadığı, ancak aminotransferaz enzim düzeyleri normal olanların yaklaşık ¼'inde aminotransferazların yükselerek histolojik hasarın ilerlediği gösterilmiştir (138). Bu nedenle aminotransferaz enzim düzeyleri normal olan hastaların izlemi devam etmelidir. Kronik HCV'nin en önemli sonucu hepatik fibrozis ve bunun sonucunda siroz ve HCC gelişmesidir. Bu sonuçlar enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra oluşurlar. Ancak daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların %5-20 sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişebilmektedir. Hastalarda meydana gelen fibrozisin ilerlemesi; enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir.

Hemakromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmiştir (138). Kronik HCV'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir, siroza ilerleme oranları oldukça düşüktür. Ancak orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali oldukça yüksektir. Kompanse siroz gelişen HCV olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 civarındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanseasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (140). Karaciğer hastalığının ilerlemesi ile ilişkili faktörler arasında, serum HCV RNA seviyesi ve HCV genotipi yoktur. Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde, enfekte olmayanlara göre 17 kat daha fazla HCC gelişme riski vardır (141). Kronik hepatit C hastalarında, HCC siroz zemininde gelişmektedir. Sirozlu hastalar arasında HCC gelişme insidansı %1 ile 4 arasındadır (142). Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, HCC'nin bulgularının yokluğunda dahi virüs ile enfekte hastalar 6 aylık aralıklarla alfa-feto protein seviyesi ve karaciğer ultrasonografisi yapılmalıdır (143). Tartışmalı bir konu olmakla birlikte, interferonla yapılan antiviral tedavi ile HCC gelişme riski azalır (141).

Hepatit C Enfeksiyonlarında Ekstrahepatik Bulgular

HCV her ne kadar hepatotropik bir virüs olsa da periferik kan mononükleer hücreleri ve lenf nodları gibi dokularda da replike olması karaciğer dışı klinik tablolara yol açar (Tablo 2.1). HCV ile enfekte kişilerin %1-2'sinde görülür (144). Kronik hepatit C seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen birçok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır. En sık esansiyel miks kriyoglobülinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutanea tarda bunların başlıcalarıdır. Olguların %74'ünde sıklıkla romatik veya kutanöz olan en az bir ekstrahepatik semptom vardır.

Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (145). Serumda kriyoglobülinlerin varlığı hastaların yarısından çoğunda saptanmasına rağmen ağır vaskülitik sendrom nadirdir (146).

Tablo 2.1: Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Tablolar

| | |
|------------------------------------|--|
| Artrit | Aplastik anemi |
| Otoimmün tiroidit | Esansiyel miks (tip III) kryoglobulinemi |
| Diyabet | Monoklonal gamopati |
| İdiyopatik trombositopenik purpura | “Hodgkin’s” dışı lenfoma |
| Miyastenia gravis | Periferik nöropati |
| “Sjögren’s” sendromu | “Mooren’s” korneal ülserleri |
| Eritema multiforme | Sklerit |
| Eritema nodozum | Uveit |
| Liken planus | İdiyopatik pulmoner fibrozis |
| Porfria kutanea tarda | Membranoproliferatif glomerülonefrit |
| Psöriyazis | Behçet hastalığı |
| Vaskülit | |

2.2.8. Tanı

HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan ilk basamak test ELİSA temelli anti-HCV tayinidir. Enfeksiyona maruz kaldıktan sonraki ilk 20–150 gün (ortalama 50 gün) anti-HCV serokonversiyonu için pencere dönemi olarak sayılabilir. Anti-HCV hem hastalığı geçirip iyileşenlerde, hem de halen aktif replikasyonu devam edenlerde pozitifdir (118).

İkinci serolojik test HCV-RNA’dır. Maruz kalımdan 7–21 gün sonra virüs saptanmaktadır. HCV-RNA negatif olan, fizik muayenesi ve diğer laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmayan hastalarda hepatit C’nin geçirildiğine ve halen aktif enfeksiyonun olmadığına karar verilebilir. Ancak bu kişiler hepatit C’ye karşı immun kabul edilememektedir. Çünkü bu antikörlerin bulunmasına karşın kişi tekrar aynı virüsle enfekte olabilmektedir (117).

2.2.9. 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 (93).

Primer Amaç

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

İkincil Amaçlar (94)

- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- HCC gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

Tedavinin uygun olduğu grup (96)

- 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 Gruplar (95).

- 18 yaş altı
- Sürekli normal ALT değerleri

- Sürekli normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtız/ relaps gelişen olgular
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut hepatit C 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)

Tedavinin Kontrendike Olduğu Hastalar (96).

- 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

Kalıcı Virolojik Yanıtı Olumlu Etkileyen Faktörler (98)

- 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

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 (97).

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.

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 dekompanse ve HCC açısından mutlaka izlenmelidir. Bu açıdan belirlenmiş bir protokol olmamakla birlikte, 3-6 ayda bir abdominal ultrasonografi yapılmalı ve alfa-fetoprotein düzeyi saptanmalıdır. Ayrıca her bir- dört yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması önerilmektedir (99).

2.3. Hepatit D

2.3.1. Tarihçe

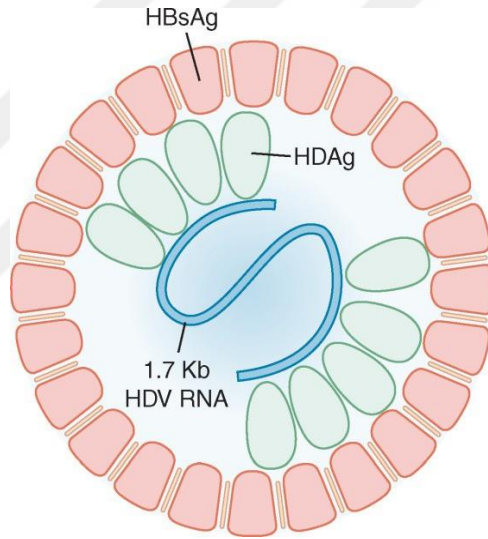
Hepatit D virüsü (HDV), insanlara özgü bir virüs olmakla beraber replikasyonu için HBV'ye gereksinim duymaktadır. HBV ile birlikte halen tüm dünyada 15 milyon kişiyi infekte etmiş durumdadır. Delta ajan adı da verilen HDV; 1977 yılında Torino'da Rizetto, Canese ve Arico tarafından yeni bir HBV antijen-antikor sistemi olduğu düşünülen, HBsAg pozitif kronik B hepatitli hastaların hepatosit çekirdeğinde, immünofloresan yöntemle daha önceleri saptanmamış ve delta antijen olarak isimlendirilen bir antijen ile, serumlarında bu antijene karşı oluşmuş antikorları tanımlamışlardır. HDV; küçük hayvan virüsü olup, viroidler, satellit virüsler ve satellit RNA'lar gibi birçok defektif RNA bitki virüsleri ile ortak özellikleri paylaşmaktadır. 1983'te hepatit delta virüsü olarak adlandırılmış ve 1986 yılında genomlanmıştır (22).

2.3.2. Virüsün Yapısı

Virüs yaklaşık 36-43 nm büyüklükte, değişen, düzensiz, sferik yapıda, RNA ve delta antijeni içeren nükleokapside sahip küçük bir virüstür (147,148). Viral genom, 1.7 kb'lik tek iplikçikli, sirküler, negatif polariteli RNA'dır. En küçük pikornavirüsün RNA'sından daha küçük RNA'ya sahip olup, RNA'nın sirküler yapısı hayvan RNA virüslerinin tipik linear yapısından farklıdır. HDV genomu yapısal olarak iki domaine ayrılır. Bunlardan biri 600-980 nükleotide sahip, viroide benzeyen, genomik ve antijenomik RNA iplikçiğinde bulunan ve ribozim aktivitesi gösteren domaindir. Genomun geri kalan 3/4 'lük kısmı 800nt uzunlukta, hepatit D antijeni (HDAg) için 'open reading frame' olan ve yalnızca antijenomik iplikçikte bulunan kısımdır. Bu yapısından dolayı HDV genomu rekombinant bir molekül olarak düşünülebilir. Delta antijeni (HDAg) virüsün kodladığı tek protein olup, büyük ve küçük olmak üzere iki formda bulunur ve ikozahedral simetriye sahiptir. Büyük HDAg 27 kD, küçük HDAg 24 kD ağırlıkta olup, karboksiterminal ucundaki 19 aminoasitten dolayı büyüklük farkı oluşturmuştur (54).

Küçük HDAg replikasyonu desteklerken, büyük HDAg replikasyonu baskılar. Ayrıca büyük HDAg, HBsAg ile birlikte virüsün oluşması için gereklidir. Viral genom ve HDAg, HBV'nin PreS ve S antijenlerinden oluşan bir protein zarf ile

çevrilir. Zarf HDV RNA-HDAg kompleksini korur. Zarfın HDV'nin replikasyonu ile ilişkisi dolaylı yoldandır. Tam uzunluktaki HDV RNA'nın sekans analizi ile izole edilen suşlar incelendiğinde %39 oranında değişkenlik saptanmıştır. Buna göre genotipik sınıflandırma öngörülebilir. Tip I dünyanın pek çok yerinde yaygın olan genotiptir. Tip II ilk olarak Taiwan'da izole edilmiş olup Japonya ve Taiwan'da egemen saptanan genotiptir. Genotip III ise Güney Amerika'da bulunmuştur. Genotipler ile klinik özellikler arasındaki ilişki araştırma safhasındadır (40). Delta antijenleri; EDTA, deterjanlar, eter, nükleazlar, glikozidazlar ve asitler ile muamele edilmesinden sonra herhangi bir aktivite azalması görülmez. Ancak alkaliler, tiyosiyanat, guanidin hidroklorid, triklorasetik asit ve proteolitik enzimler ile kısmen veya tamamen aktivite kaybı görülür (54).



Şekil 3.1: HDV Genomu (152)

2.3.3. Replikasyon

HDV sadece karaciğerde replike olur. Viroidler gibi konak RNA polimeraz II'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin hepatosit yüzeyindeki özgül reseptöre tutunması için HBV'nin PreS1 proteini gereklidir. Tutunmayı hücreye giriş ve zarfın soyulması izler.

Sitolazmada serbestleşen RNA, replikasyonun gerçekleşeceği nükleusa geçer. Negatif polarizasyonlu viral genom kalıp olarak kullanılarak mRNA sentezlenir. Daha sonra bu mRNA'dan hem delta antijeni hem de viral genom sentezlenir. Bu

olay, yuvarlanan çift çember esasına göre olmaktadır. Viral RNA replikasyon öncesi çemberleşir ve bazıları

%70'i eşleşerek çomak şeklini alır. Bu çomak üzerinde replikasyonu başlatma, bitirme ve poliadenilasyon sinyali veren özgül bölgeler bulunmaktadır. Aynı zamanda ribozom gibi fonksiyon görebilen viral genom, replikasyonu başlatma bölgesinde kendi üzerinde katlanarak dört kollu bir yapı oluşturmuştur. Bu kollardan biri enzim, biri substrat bağlanma bölgesi olarak fonksiyon görerek replikasyonu sağlar. Replikasyon, poliadenilasyon bölgesine geldiğinde, sentezlenen zincir poliadenil kuyruğu kazanır ve sentez devam ederken ayrılır. Oluşan poliadenil, 800 bazlık mRNA delta antejinin sentezlenmesini sağlar. Delta antijenini kodlayan mRNA'nın ayrılmasından sonra sentez devam eder ve 1.7 kb'lik bir zincir sentezlenir. Bu antijenom olarak da adlandırılan (+) iplikçiktir. Antijenom sentezi ayrılma noktasında sonlanır ve iki ucundan kapanarak çembersel yapı oluşur. Antijenom bu haliyle viral genom için kalıp olarak kullanılabilir. Viral genomun sentezi konak hücre çekirdeğinde ve konağa ait DNA bağımlı RNA polimeraz enzimi aracılığı ile gerçekleşir. Bu sırada replikasyon döngüsü devam ederek yeni mRNA ve antijenom sentezi yapılır. Bunlar, aynı kodondan sentezlenmeye başlayan 195 aminoasitlik küçük HDAg ve 214 aminoasitlik büyük HDAg'dir. Her iki proteinde glikolize olmaz. Küçük HDAg genomik RNA'nın çekirdeğe taşınması ve yıkılmasının önlenmesinde fonksiyon görmektedir. Büyük HDAg ise virüsün oluşması, salınması için önemli olup ayrıca replikasyonu bastırmaktadır. Viral genom böylece çekirdekte sentezlendikten sonra küçük HDAg ile birlikte paketlenir, golgi cihazından geçerek kılıfını (HBsAg) alır ve hücreden salınır. Ürettiği hücreye sitopatik ve sitotoksik etki yapmaz. HDV hücre kültüründe üretilmemiştir (148).

2.3.4. Epidemiyoloji

Dünyada HDV Enfeksiyonu:

HDV tüm dünyada görülmektedir. Ancak prevalans ılıman ve soğuk iklimli yörelerde çok düşük, tropikal/subtropikal ülkelerde orta sıklıkta ve daha sık olmak üzere değişmektedir. HDV enfeksiyonunun değişik özelliklerini açıklamada, HDV'nin moleküler epidemiyolojisi önemli bir ilgi odağı oluşturmuştur. HDV RNA'nın PCR ile sekans analizi neticesinde üç major genotip tanımlanmıştır. Bu genotipler farklı coğrafik ve demografik dağılım göstermektedir. Genotip I, yaygın

genotip olup özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da dominanttır. Genotip II, özellikle Japonya ve Taiwan'da yaygındır. Taiwan'da izole edilen suşların 'Restriction Fragment Length Polymorphism' (RFLP) analizi yeni bir genotip ya da genotip II'nin yeni bir subtipini ortaya çıkarmıştır. Genotip III ise Güney Amerika'nın kuzey bölümünde görülen infeksiyonlarla ilişkilidir (27). Dünyada HDV infeksiyonunun yaygınlığı, HBV yaygınlığı ile ilişkilendirilerek dört grupta toplanmıştır. Yüksek endemisite bölgeleri olarak; İtalya'nın güney bölgesi, Afrika'da Kenya ve Nijerya, Güney Amerika'nın Amazon Havzası, Venezuela ve Kolombiya, Doğu Avrupa'da Romanya bildirilmiştir (28). Ülkemiz HDV infeksiyonu yönünden asemptomatik taşıyıcılardaki HDV seroprevalansı ile düşük endemisite, kronik HBV infeksiyonlu olgulardaki seroprevalansı ile orta endemisite grubuna girmektedir (29).

Türkiye'de HDV Enfeksiyonu

Ülkemizde HDV prevalans araştırmalarında %2.7-38 arasında oranlar saptanmıştır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında %5, HCC olgularında %33 ve sirozlu olgularda %18 HDV gösterilmiştir. Özellikle son dekatta yapılan çalışmalarda kronik B hepatitli hastalarda anti-HDV pozitifliği araştırılmış ve prevalansın batı Anadolu'da belirgin olarak azaldığı ve %5 düzeylerine indiği, buna karşın Güneydoğu Anadolu'da yaklaşık %30 düzeylerinde olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada Batı illerimizde HBV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda delta prevalansı %20 iken, Güneydoğu illerimizde %45 saptanmıştır (153).

Ülkemizde de ulusal HBV aşılama programının uygulanması ve HBV kontrol çalışmalarına paralel olarak HDV prevalansında yıllar içinde azalma gözlenmektedir (154). 1994-2000 ve 2002-2005 yılları arasındaki HCC olgularının da sırasıyla %12 ve %6.8'i HDV'na bağlı karsinomlardır. Dikkat edileceği üzere, yıllar içerisinde HDV'na bağlı kronik hepatit ve HCC prevalansında belirgin azalma mevcuttur. Ayrıca 2002-2005 yılları arasında tetkik ve tedavi edilen toplam 381 karaciğer sirozlu olgunun %18'ini HDV'na bağlı karaciğer sirozlu hastalar oluşturmaktadır (155).

2.3.5. Bulaş Yolları

Parenteral yol önde gelen bulaşma yoludur. İlaç bağımlılarında, hemofiliyaklarda ve kan ürünleri kullananlarda HBV infeksiyonunun yaygın olması bu görüşü desteklemektedir. HDV endemik bölgelerde inaparant paranteral yoldan da

bulaşmaktadır. Taiwan'lı seks işçilerinde ve HDV taşıyıcılarının cinsel eşlerinde cinsel ilişki ile bulaşma gösterilmiştir (149). Hijyenik koşulların kötü olduğu ortamlarda aşırı kalabalık yaşayanlar arasında virüsün bulaşması kolaylaşmaktadır. Ayrıca tatuaj, vücut deldirme, açık yaralar, sivrisinekler, HDV'nin epidemi yapmasına neden olabilmektedir (150). HDV enfeksiyonunun bir diğer bulaşma yolu transplantasyondan sonra karaciğer greftinde görülen enfeksiyonlardır. Bu yolla kazanılan enfeksiyonda, HDV'de erken replikasyon görülürken HBV replikasyonu minimal düzeydedir. Başlangıçta greft enfeksiyonu klinik olarak sessiz olup biyokimyasal ve histolojik bulgular yoktur. Ancak HBV'ye ilişkin antijenik ve genetik göstergeler belirince HDV replikasyonu hızlanmaktadır (149). Aynı zamanda siroz, kronik hepatit, diabetes melitus, tüberküloz, romatoid artrit ve hematolojik hastalığı bulunanlar HBV ve HDV enfeksiyonları için önemli kaynaklardır (151)

2.3.6. Enfeksiyon Patogenezi

Delta hepatit enfeksiyonunun patogenezi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Hepatit delta hastalığında klinik gözlemler genellikle immün aracılıklı bir sürecin olduğunu göstermiştir. HDV replikasyonu sitopatik değildir. Hücre içinde biriken fazla miktardaki S-HDAg'nin toksik olduğu gösterilmiştir. Akut enfeksiyon sırasında virüsün sitopatik etkisinin hakim olduğu düşünülmektedir. Ancak kronik enfeksiyonda virüse ait faktörlerden genotip ve HDAg tipi, konağın immün yanıtı, yardımcı virüs olan HBV'nin genotipi ve replikasyon düzeyinin patogenezi etkin olduğu düşünülmektedir (156). Bununla birlikte, sitopatik viral hastalığa işaret eden bulgular da gözlenmiştir. Bu hastalığın tipik bir örneği olarak Güney Amerika'nın kuzey bölümünde görülen ciddi hepatit salgını verilebilir (157). Çoğunlukla fulminan seyreden bu hepatit vakaları, Genotip-III delta virüs'ten kaynaklanmıştır. Kronik HDV enfeksiyonunda karaciğer biyopsisinde hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücreler görülmesi ve çeşitli otoantikorların oluşması immünopatogenezi desteklemektedir. Virüse karşı oluşan özgül antikorlar, akut enfeksiyonda düşük, kronik enfeksiyonda yüksek titrelerde saptanır. Bu nedenle virüsü nötralize etmediği düşünülür. HDAg'ye karşı oluşan IgM antikorlarının nötralizan etkisi ise kesin değildir; çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır (156). HDV viremisinin doğrudan karaciğer hastalığının evresiyle ilişkili olmaması da önemlidir. Hepatit D virüsüne karşı hücrel immün cevap birkaç araştırmacı tarafından tanımlanmıştır

(158, 159) ve T-hücre cevaplarının kalite ve kantitesi enfeksiyonun kontrolü ile bağlantılıdır. Sitotoksik CD4+T hücrelerinin sayısı delta hepatit hastalarında, HBV ya da HCV enfeksiyonu olan bireylere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (160). Bir araya getirilen sınırlı bilgiler, en azından HDV genotip I enfeksiyonunun da HDV'nin esas olarak immün-aracılıklı bir hastalık olduğunu ileri sürmektedir. Antiviral tedaviler bu yüzden enfeksiyonun uzun süreli kontrolünü sağlamak için anti-HDV immünesini artırmayı da hedeflemelidir. Tedaviye yanıt HDV'ye spesifik immün yanıt ile ilişkili olabilir (161). Rados ve Samoa adalarında HDV antikoru pozitif, ancak karaciğer hastalığı olmayan grupların ortaya konması, HBV replikasyonunun HDV seyri üzerine etkisinin irdelenmesine yardımcı olmuştur. HDV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı sıkça ortaya konmuştur (162, 163). Delta hepatitli hastaların %70 ila %90'ı HBV seviyeleri düşük olan HBeAg negatif bireylerdir. Bu hastalarda ALT düzeyleri ile HBV DNA arasında ilişki bulunmaması, karaciğer hasarında HDV'nin etkin olduğunu düşündürmüştür. Taiwan'da bir grup kronik HDV hastasında HDV RNA düzeyleri düşerken ALT ve HBV DNA düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, HbeAg (+) delta hepatitin seyri üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır. HBeAg pozitif olan damar içi ilaç bağımlılarında aktif HBV replikasyonu ve HDV patojenitesinde artış bildirilmiştir (156). HBeAg-pozitif olan hastaların HDV ko-enfeksiyonu durumunda HBV DNA'larının negatif olabileceğini belirtmek önemlidir. Diğer bir taraftan, HBV pre-core stop kodonları delta hepatitli olan hastalarda da gelişebilir ve böylelikle HBeAg-negatif olan hastalarda önemli HBV DNA seviyeleri görülebilir bu da hepatit B'ye karşı antiviral tedavilerin uygulanmasını gerektirir. HDV'nin sadece HBV replikasyonunu değil, tri-enfekte olan hastalarda HCV replikasyonunu da baskıladığına yönelik artan kanıtlar da mevcuttur (161). Edinilen deneyimlere göre anti-HCV/HBsAg/anti-HDV-pozitif olan bireylerin beşte birinden azının HCV RNA'ları pozitifdir. Anti-HCV-pozitif/HCV RNA negatif olan hastaların kaçının HCV enfeksiyonunun iyileştiği ve kaç hastanın viral enfeksiyon durumunda sadece baskılanmış HCV replikasyonu gösterdiği açık olarak bilinmemektedir. Viral baskınlığın zaman içinde değişebileceği de not edilmelidir. Böylelikle üçlü enfekte hastalar yakından takip edilmelidir ve baskın virüs tedavisi düşünülmelidir (164).

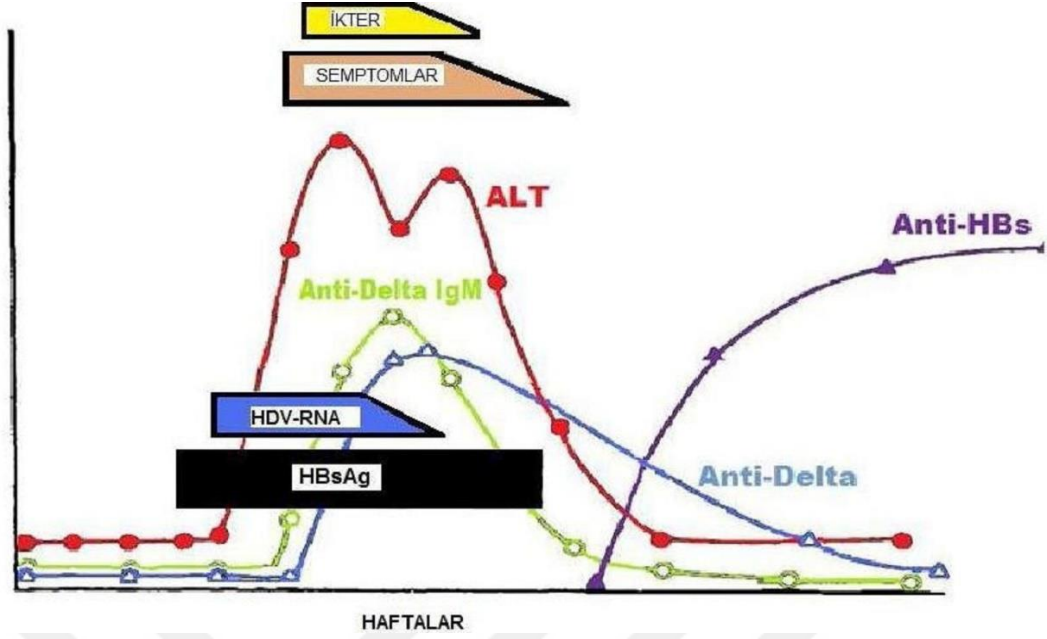
2.3.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Hepatit D virüs enfeksiyonunun doğal seyrini ve karaciğer hastalığının bundan sonraki gelişimini belirleyen iki önemli aşama bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hastalıkla karşılaşıldığında bağışıklık oluşturarak enfeksiyonu sonlandırabilme şansı, diğeri ise enfeksiyonun kronikleşmesi durumunda bunun asemptomatik taşıyıcılık veya kronik hepatit şeklinde seyretmesidir. Akut hepatit evresinin iyileşme veya kronikleşme şeklindeki yönelişinde enfeksiyonun başladığı yaş (bir anlamda da enfeksiyonun alınış biçimi) önem taşımaktadır. Enfeksiyonun vertikal yolla alındığı neonatal dönemde çoğunlukla asemptomatik (iktersiz) hepatit gelişip, %90'a varan bir oranda kronikleşme sözkonusu iken, erişkin yaşta ikterli seyir daha fazla, kronikleşme oranı ise çok daha düşüktür (< %10). Hastalık sürecinin bundan sonraki seyri, bireyin immün yanıtı ile virüs arasındaki denge tarafından belirlenir (165, 166). Karaciğer hasarıyla HBV-DNA ve ALT düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmaması bu olgularda gelişen karaciğer hasarının doğrudan HDV ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hepatit delta virüs enfeksiyonunun muhtemel seyir şekilleri; akut, kronik, fulminan ve siroz/ hepatosellüler karsinom şeklinde sıralanabilmektedir (167).

Akut Delta Enfeksiyonu

Hepatit delta virüs taşıyan hastaların klinik seyrinde ve histopatolojik bulgularında bir kötüleşme olduğu daha ilk dönemlerde fark edilmiştir. Akut HDV enfeksiyonu üç farklı şekilde gözlenebilmektedir. Bunlardan ikisi toplumda koenfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde görülmektedir. Üçüncü şekil ise sadece HBV ile ilişkili karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda belli bir süre sonra görülen sessiz HDV akut enfeksiyonudur (168,169).



Şekil 3.2: Akut Delta Koenfeksiyonunun Klinik ve Serolojik Seyri (170)

Koenfeksiyon

Delta virüsünün hepatit B ile birlikte alınması koenfeksiyon olarak adlandırılmakta olup bu hastalık formunda klinik seyir büyük ölçüde tipik bir akut hepatit B enfeksiyonuna benzemektedir. Koenfeksiyonda fulminan hepatit riskinin arttığına ilişkin bazı bilgiler bulunmasına rağmen bu konu hala tartışmalıdır. Koenfeksiyonların kronik HDV enfeksiyonuna dönüşme oranı %2-20'dir. Delta koenfeksiyonu sık karşılaşılan bir durum olmayıp bu konuda yapılmış olan çalışmalar da sınırlı sayıdadır (171).

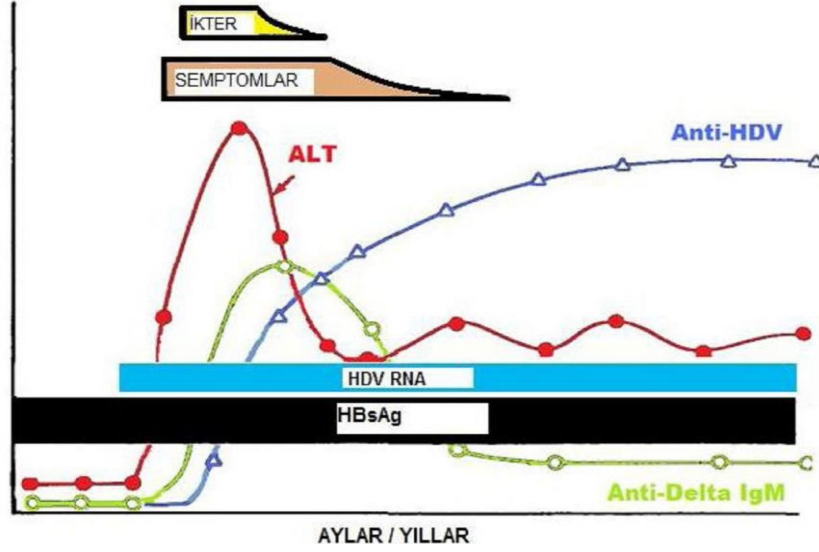
HDV defektif bir virüs olduğu için koenfeksiyonun oluşabilmesi için iki virüsün aynı anda alınması gerekmektedir. Bu nedenle iki virüsün aynı anda bulunduğu bir kaynağa ihtiyaç vardır. Bu kaynak her iki virüsün canlılığını da korumuş olması gerekmektedir. Aynı kaynaktan alınan bu iki virüsün bulaşından sonrada HBV replikasyonu başlayana kadar HDV'nin kişinin immün yanıtından kaçarak varlığını sürdürüp daha sonra patojen hale gelmesi gerekmektedir. Kısacası bunun teorik olarak mümkün görünmesine rağmen pratikte zor görülen bir enfeksiyon formu olduğu muhakkaktır (172). Bir koenfeksiyon olgusunda serum aminotransferazları tipik olarak ortalama 2-5 hafta arayla iki kez yükselme gösterirler. İlk ALT yükselmesi HBV'ye immün yanıtın, ikincisi ise HDVAg'ye

immün yanıtın göstergesidir. Hastalık, genellikle, 2–10 haftalık bir süre içerisinde kendiliğinden iyileşir, aminotransferazlar normale döner ve viremi göstergeleri serumdan kaybolur (171).

Akut HBV/HDV ko-enfeksiyonu vakaların %90'ından fazlasında iyileşme sağlar ancak genellikle fulminan seyir açısından yüksek risk içeren ciddi akut hepatite de sebep olabilir (173). Bunun aksine, kronik HBsAg taşıyıcısı olan hastalarda HDV süperenfeksiyonu durumunda hastaların sadece küçük bir kısmında HDV spontan olarak temizlenir. Eş zamanlı HBV ve HDV enfeksiyonunun histopatolojisinin tek başına HBV enfeksiyonunda görülenden daha ciddi olduğu yönündeki gözlem, şempanzelerle yapılan deneylerle de doğrulanmıştır (174). Hastalarda akut delta hepatitin çok ciddi seyrettiği birkaç salgın dünyanın farklı bölgelerinde tanımlanmıştır (165, 175, 176). Bununla birlikte, aşılama programlarının uygulanmaya başlamasına bağlı olarak Batılı ülkelerde son yirmi yılda akut delta hepatit oldukça nadir görülmeye başlamıştır.

Süperenfeksiyon

HBsAg pozitif bir kişinin sonradan HDV ile enfekte olması durumudur. Burada klinik seyir fulminan hepatite kadar gidebilen ağır bir akut hepatit atağı şeklinde başlamakta ve daha önceden mevcut olan hepatitin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularında belirgin bir ağırlaşma ile devam etmektedir. Bu olgularda klinik seyir akut başlar daha şiddetlidir. İnkübasyon süresi koenfeksiyona göre daha kısa olduğu kabul edilmektedir. Kronikleşme oranı %70-95 olduğu ve özellikle genotip-III'ün daha hızlı kronikleştiği kabul edilmektedir.



Şekil 3.3: Akut Delta Süperenfeksiyonunun Klinik ve Serolojik Seyri

İyi bilinen bu iki hastalık şeklinin dışında sonraki yıllarda karaciğer nakli yapılan hastalarda görülen ve HBV enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan yeni bir delta hepatiti formu daha tanımlanmıştır. Delta süperenfeksiyonun kronik hepatit B'nin doğal seyri üzerindeki etkisinin göstergesi kronik hepatit B olguları içerisinde Delta süperenfeksiyonun farklı sıklıkta bulunması ve bunun hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğudur.

Hepatit delta virüsü'nün yaptığı enfeksiyonlar diğer hepatitlerle benzer olmakla birlikte daha ağır seyirlidir. Her iki formda da daha sık fulminan seyir görülmektedir. Kuluçka süresi ortalama 21-60 gündür. Yorgunluk, bulantı, iştahsızlık en sık görülen klinik yakınmalardır. Klinik belirtilerden 3-7 gün sonra sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler izlenmektedir. Akut enfeksiyon tablosu genelde 15-75 gün sürmektedir (172).

Delta virüs enfeksiyonunu etkileyen önemli bir faktör üçlü enfeksiyonlardır. Birçok çalışmada HDV'nin HBV ve HCV'den daha baskın bir faktör olduğu ve onları inhibe ettiği görülmüştür. Öte yandan HIV ile birlikteliğin HDV enfeksiyonunu, HDV'ye immün cevabın çok zayıf olduğu durumlar dışında pek etkilemediği gösterilmiştir (177).

Delta hepatitinin doğal seyrine ilişkin veriler daha sınırlıdır. Bu noktada Delta hepatiti patogenezinin hala tam olarak anlaşılmamış olması klinik gözlemlerden elde edilen neticelerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Hastaların akut evreden sonra düzenli ve uzun süreli prospektif takibinin yapılmıyor olması da doğal seyir ile ilgili doğrudan verilere ulaşmadaki bir diğer sıkıntıdır (165).

Kronik Delta Enfeksiyonu

Kronik hepatit formunda anormal karaciğer enzim değerleri, HBsAg (+) varlığı, anti-Delta (+) ve serumda HDV-RNA pozitifliğinin en az 6 ay süresince saptanmasıdır. HBV-DNA genellikle baskılandığı için saptanmamaktadır. Kronik HDV enfeksiyonu genelde, delta süperenfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Kronik HDV olguları tipik değildir ve klinik olarak diğer hepatitlerden ayrılmazlar. Kronik HDV enfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür ve HDAg'de karaciğer dokusundan immünohistokimyasal boyalar veya hibridizasyon ile gösterilir (177).

1989 yılında Taiwan'da yapılmış olan bir araştırmada akut evrede saptanan 30 delta süperenfeksiyonu olgusu 6-96 ay arasında değişen sürelerle ileriye dönük olarak izlenmiştir. Anti-Delta (+) vakaların %69'unda sürekli ALT yüksekliği, %46'sında Kronik aktif hepatit ve yılda %9.4'ünde siroz gelişimi izlenmiştir. Buna karşın kontrol grubunda bu oranlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada siroz gelişme oranı %9.4 /yıl olarak bulunmuştur. Vakaların %25'i üç yıl, %50'si 6-7 yıl içerisinde siroza dönüşmüştür (177).

Yapılan bazı çalışmalar, artmış fibrozisin progresyonu, artmış HCC riski ve siroz durumunda erken dekompanzasyonun eşlik ettiği kronik HDV enfeksiyonunun, kronik HBV monoenfeksiyonundan daha ciddi karaciğer hastalığına yol açtığını ortaya koymuştur (178, 179). Türkiye'nin güneydoğusunda, HDV, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom vakalarının yarısını oluşturur (180,172). Yakın zamanda Tayvan'da yürütülen uzun dönemli gözlemsel bir çalışmada HDV-genotip I ile enfekte hastaların kümülatif sağkalım oranlarının 15 yıldan sonra %50 kadar az olduğu bildirilmiştir (181).

HDV enfeksiyonu aynı zamanda HIV ko-enfekte hastalarda daha yüksek karaciğer sirozu gelişmesi riski ile bağlantılıdır. İspanya'da yapılan bir kohort çalışmaya göre bu oran HIV/HBV/HCV/HDV-enfekte hastalarda %66 iken, karaciğer sirozu görülen HBV/HCV/HIV-enfekte hastalarda sadece %6'dır (182).

Asemptomatik HDV Olgularının İzlemi

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun en önemli kaynağı asemptomatik taşıyıcılar olup, yine bu enfeksiyonla mücadelede en etkili yol asemptomatik taşıyıcıların ortaya çıkarılmasıdır (183).

Yapılan bir araştırmada anti-HDV pozitif olguların anti-HDV pozitif olguların %59'unda HDV-RNA düzeyi yüksek saptanmış bu olguların ALT yüksekliği ile viral yük arasında bir ilişki bulunmamıştır (184). Anti HDV'si pozitif ve ALT düzeyi normal olan olgular asemptomatik HDV olarak tanımlanırlar. Bunların seyrinde HBV baskılandığı için HDV karaciğerde daha hızlı nekroz ve fibrosis yapar. Asemptomatik HDV olgularında çok nadiren HBeAg pozitif bulunabilir ama hep HBV-DNA düzeyi düşüktür. Yapılan bir çalışmada %9.1 oranında anti HDV pozitif, ALT yüksek HBV taşıyıcılarında HDV-RNA negatif bulunmuştur (185). Asemptomatik HDV olgularında ALT yüksekliği HDV-RNA düzeyi ile ilişkili olup (186) bunların HDV-RNA açısından değerlendirilerek interferon tedavisi ile viral replikasyon baskılanması gerekir. HDV-HBV koenfeksiyonunda siroz gelişme oranı normal kronik HBV olgularından daha yüksek olduğu için asemptomatik HDV olgularında yakından izlenmesi gereklidir (172).

2.3.8. Tanı

HBV enfeksiyonu olmayan kişilerde HDV araştırılmasına gerek yoktur. HDV enfeksiyonunun tanısında serumda serolojik göstergeler ve HDV-RNA araştırılır. Ko-enfeksiyon ve süperenfeksiyon ayrımı için anti-HBc IgM testinden yararlanılır. Süperenfeksiyonda hastalarda HBsAg'nin negatif bulunabileceği de unutulmamalıdır (156).

Serolojik Testler

HDAg: Akut enfeksiyon da antikorlar oluşmadan önce kanda kısa bir süre saptanır. Aktif viral replikasyonu gösterir. Serokonversiyondan sonra antikorlar ile immünokompleks oluşturduğu için saptanamaz. Kronik enfeksiyon da genellikle negatiftir. HDAg'nin "immünoassay" testleri ile saptanabilmesi için viral zarfın denatürasyonu gerekir. Akut enfeksiyonun erken tanısı için yararlıdır, ancak tekrarlayan testlerle araştırılması gerekir. İmmünsupresyonlu hastalarda daha uzun süreler kanda kalabilir.

Anti-HD Ig M: Akut enfeksiyon da HDAg'den daha sonra pozitifleşir. Akut enfeksiyon da düşük titrelerde, kronik enfeksiyonda çok yüksek titrelerde saptanır. Ancak kronik enfeksiyon da saptanan IgM antikorlarının monomerik yapıda olduğu gösterilmiştir. Anti-HD IgM antikorlarının azalması ve kaybolması hastalığın iyileşmeye yönlendiğini gösterir. Tedavi izleminde yararlıdır.

Total anti-HD veya anti-HD IgG: Ko-enfeksiyon da klinik belirtiler ortaya çıktıktan 3-8 hafta, süperenfeksiyonda ise iki-üç hafta sonra pozitifleşir. Hem kronik olgularda, hemde iyileşen olgularda pozitif bulunmuştur. Miktarı HDV replikasyonu ile koreledir. Yüksek titrelerde olması, kronik enfeksiyon da kötü prognozu gösterir (156).

Moleküler Testler

Hepatit delta virüs enfeksiyonunun teşhisi için kullanılan serolojik testler yeterli ancak sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. HDV RNA hibridizasyonu ve tersine transtranskripsiyon (RT-PZR) gibi moleküler tekniklerdeki gelişmeler tanının ve hassasiyetin artmasını ve hastalığın seyrinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu gelişmeler enfeksiyonun evresini doğru değerlendirmek, tedaviye cevap ve KC transplantasyonu sonrası reenfeksiyon oluşumu için klinisyene yardımcı olur (179, 187).

HDV-RNA saptanması: Viral replikasyonun en iyi göstergesidir.

Hibridizasyon testleri: HDV RNA saptanmasında ilk kullanılan testlerdir. Referans merkezlerinde uygulanan bu "in-house" testlerle 104-106 genom/ml HDV RNA saptandığı bildirilmiştir

Kalitatif Revers Trankripsiyon (RT)-PZR: HDV RNA'nın daha duyarlı bir yöntemle saptanmasını sağlar. Duyarlılığı 10-100 genom/ml kadardır. HDV'nin genetik değişkenliği göz önüne alınarak çoğaltma hedefi, genomun en korunmuş bölgelerinden seçilmelidir. Sıklıkla HDAg'ni kodlayan bölgenin C-terminali çoğaltılır. Enfeksiyonun tanısında şu an için en güvenilir testtir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, transplantasyon sonrasında re-enfeksiyonun araştırılmasında da kullanılır. Ancak "in-house" olarak yapılan bu testlerin standardizasyonu gereklidir (156).

Kantitatif Revers Trankripsiyon RT-PZR: Gerçek zamanlı PZR yönteminin kullanıma girmesinden sonra HDV RNA'nın hem duyarlı, hem de kantitatif olarak saptanmasına yönelik çalışmalar olmuştur. Bu amaçla Japonya ve Fransa'da yapılan çalışmalarda 100 kopya/ml duyarlılığında ve tüm genotipleri saptayabilen testler geliştirilmiştir. Rutin kullanımda hem tedaviye yanıtın izlenmesinde, hem de HDV patogenezinin aydınlatılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir (156).

Tablo 3.1: HBV-HDV Koenfeksiyon ve Süperenfeksiyonunun Serolojik Olarak Karşılaştırılması

| HDV | | HBV testleri | | YORUM |
|------|---|--------------|-----|-------------------------|
| HDAg | I | Anti-HBc | | |
| | | IgM | IgG | |
| + | - | - | +- | Akut ko-enfeksiyon, |
| - | + | - | + + | Akut ko-enfeksiyon, geç |
| +/- | + | - | - + | Akut süperenfeksiyon |
| - | + | - | - + | Kronik enfeksiyon |
| - | + | - | - + | Geçirilmiş enfeksiyon |
| - | - | - | - - | Enfeksiyon yok |

Laboratuvar Bulguların Delta Hepatitinin Klinik Seyri Belirlemede Yeri ve Önemi Hepatit D Ko-enfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı

Ko-enfeksiyonların çoğu klinik olarak akut ikterik hepatit B enfeksiyonuna benzer. Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar. İlki HBV'ye bağlı ikincisi HDV'ye bağlıdır. Koenfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. HDV'e karşı IgG ve IgM antikorlarının artışı ile karakterizedir. Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaştır. Başlangıçta HDV'ye karşı IgM cevabı yavaştır. Günler hatta haftalarca gecikebilir. IgG cevabı ilk önce konvalesan fazda görülür. HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir. Koenfeksiyonda HBsAg pozitif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HDV IgM pozitif, HDV RNA RT-PZR ile pozitifdir (188).

Hepatit D Süperenfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı

ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez. Daha önce HBsAg pozitifliği bilinen (kronik hepatit B'li) bir olguda akut hepatik hasar var ise (ALT üst sınırın 10 kat ve üzeri) nedenlerinden biri olarak anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği

durumunda süperenfeksiyon düşünülmelidir. HBsAg pozitif, anti-HBc IgM negatif olan bir olguda anti-HD IgM, total anti-HD, HDV RNA veya HDAg'nin herhangi birinin pozitifliğinde tanı konur (188).

Kronik Viral Hepatit D (KHD) Enfeksiyonunun Tanısı

HBsAg, anti-HBc IgG, yüksek titrede [1/1000 (100-1000) ve üzeri] total anti-D pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren serum HDV RNA PZR ve serum HDAg'nin herhangi birinin pozitif bulunması durumunda kronik hepatit D düşünülmelidir. Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir (188). HBsAg-pozitif olan her hastaya en az bir kez anti-HDV antikorları bakılmalıdır. Anti-HDV yokluğunda HDV RNA'nın doğrudan yapılmasının bir yarar sağlayıp sağlamadığı hakkında bir kanıt mevcut değildir. Anti-HDV'nin pozitif sonuç vermesi "aktif" delta hepatit varlığına işaret etmeyebilir çünkü HDV-RNA negatif gelebilir, bu da HDV enfeksiyonunun iyileştiği anlamına gelir. Aynı zamanda uzun süre içinde anti-HDV antikorları, iyileşmeden sonra kaybolabilir. Bununla birlikte, hastada HBsAg serokonversiyonu oluştuğunda bile anti-HDV yıllarca devam edebilir (164). "Aktif" replikatif delta hepatit varlığı, HDV RNA'nın tespit edilmesiyle de doğrulanmalıdır. HDV RNA pozitifse, karaciğer hastalığının derece ve evresinin değerlendirilmesi, hepatoselüler karsinom açısından takip edilmesi ve antiviral tedavinin düşünülmesi gerekmektedir. HDV RNA kopyası bazı laboratuvarlar tarafından sayılabilmektedir. Fakat günümüze HDV RNA seviyeleri ile karaciğer hastalığının klinik belirteçleri arasındaki korelasyona yönelik herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bu yüzden günümüzde HDV RNA quantifikasyonu sadece antiviral tedavi endike olduğu durumlarda yararlıdır. Viral yükün azalma seviyesine bağlı olarak, antiviral tedavinin sonlandırılmasına yönelik kurallar halen araştırılmaktadır. 24 haftalık tedavi sonrasında HDV RNA seviyelerinde 3 log'dan daha az düşüş görülen hastalar, PEG-2 α -2b antiviral tedavisinden fayda görmeyecektir (189).

2.3.9. Tedavi

Kronik HDV enfeksiyonu olan kişilerde, sadece HBV enfeksiyonu olanlara göre karaciğer hastalığı daha hızlı gelişir. Bu yüzden tanı konar konmaz tedavinin planlanması gerekir. HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan birçok

nükleozid ve nükleotid analoglarının HDV'ye karşı etkisiz olduğu gösterilmiştir. Famsiklovir 1990'larda HBV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmış (190). Türkiye'de yapılan bir çalışmada lamivudin, famsiklovir ve ribavirinin HDV'ye karşı önemli antiviral aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiş. Pegile interferon kullanımı ile daha kalıcı yanıt elde edildiği bildirilmiştir (191). Tedavide yüksek doz interferon kullanılması FDA tarafından onaylanan tek seçenektir. Tedaviye yanıt %70 civarındadır. Tedavi ile ALT'nin normal düzeye inmesi ve HDV RNA'nın kaybolması hedeflenir. Anti-HD IgM'in düşmesi yanıtın uzun süreli olduğunu düşündürür. Relapslar geç, genellikle bir yıl sonra görülür (156). Yine lamivudin başka delta hepatit çalışmalarında da etkisiz bulunmuş (192-194). İnterferonla kombine kullanılan ribavirin tedavisi ümit verici bulunmuştur. HBV/HDV/HIV-enfekte hastaların HAART (highly active anti retroviral therapy) aldığı ortalama 6 yıldan daha fazla süreli gözlemsel bir çalışmada, bu süreden sonra, hastaların HDV RNA düzeylerinde 7 log₁₀'dan 5,8 log₁₀'a düşüş gözlemlendiği ve 16 hastanın 3'ü HDV RNA negatif hale geldiği belirtilmiştir (195). Bu nedenle, HBV polimeraz inhibitörleri ile çok uzun süreli tedaviler muhtemelen HBsAg seviyelerindeki düşmeye bağlı olarak delta hepatit için yararlı görülmüştür. Günümüzde onaylanmış HBV polimeraz inhibitörlerine alternatif diğer bir ümit verici tedavi Klevudindir. Klevudin, hepatit B tedavisi için geliştirilmiş bir nükleozid analogudur ve son zamanlarda dağışçanlarında delta virüs viremisini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda henüz HDV için klevudin tedavisine dair bilgi yoktur (196).

Prenilasyonu inhibe eden ajanlar da L-HDAg prenilasyonunu engelleyerek virüs partikülünün oluşmasını yani replikasyonunu durdurabilmektedir. Konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (156).

2.3.10. Korunma

Delta virüs enfeksiyonu için etkili bir tedavi olmadığından korunmaya önem verilmelidir. HDV'nin replikasyonu HBV'ye bağımlı olduğundan, HBV enfeksiyonundan korunma HDV'den de koruyacaktır. Bunun için Hepatit B aşısı kullanarak HBV enfeksiyonunu önleyerek HDV enfeksiyonunu da engellemiş oluruz. Birçok ülkede hepatit B'ye karşı geniş çaplı aşılama kampanyaları başlatılmıştır. Bunun sonucu olarak HBV ve HDV enfeksiyonu sıklığında azalma

beklenmektedir. Deneysel çalışmalarda rekombinant HDağ aşıların koruyucu etkinliği gösterilememiştir. HDV'den korunmada temel prensip hepatit B hastalığı geçirmemiş veya bağışık olmayanların aşılanması, kronik hepatit B hastalarının ise cinsel temasla geçiş ve kontamine iğne kullanma gibi riskli davranışlar konusunda eğitilmeleridir. Bu hastaların cinsel partnerleri HBV enfeksiyonu yönünden test edilmeli ve eğer negatif iseler HBV enfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır. Ayrıca HBV ve HDV gibi benzer yollarla bulaşan, başta humanimmunodeficiency virüs (HIV) olmak üzere diğer seksuel yollarla bulaşan hastalıkların kontrolüne yönelik çabalarda hastalıktan korunmada önemlidir (164).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 22.12.2014-01.01.2016 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle başvuran 208 hastada Hepatit B, Hepatit C, Hepatit D serolojileri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM, anti-HCV, anti-HDV total) çalışılarak yapıldı. Çalışmaya kronik hastalığı olanlar, immün yetmezliği olanlar ve bilinen hepatit hastalığı olanlar dahil edilmedi.

Çalışma öncesinde Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (16.12.2014 tarihli, 2014-12/02 nolu karar). Hastalara ve ailelerine bilgi verilerek yazılı onam alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (CÜBAP) olarak kabul edilip desteklendi (23.06.2015 tarihli, 32 nolu CÜBAP Komisyon Kararı. Proje no: T-638).

Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Çalışmaya katılan hastalardan ön kol periferik venlerinden, cilt yüzeyi alkollü pamuk ile silindikten sonra, 5 veya 10 mililitrelik enjektör ile alınan 3 cc venöz kan, jelli vakumlu tüp içerisine alınmıştır. Alınan kanlar 3500 devirde 4 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Hemolize numuneler tutarsız sonuçlar verebileceği için çalışmaya alınmamıştır. Çalışma tarihine kadar -80 santigrad derecede saklanan örneklerden HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM, anti-HCV testleri ile HBsAg, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM testlerinden herhangi birinde pozitiflik saptanan örneklerden anti-HDV total testleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında uygun yöntemler kullanılarak çalışıldı.

Tüm hastaların ve ailelerinin onayları alınarak, 12 sorudan oluşan anket (Bkz.EK1) uygulanmıştır. Anketteki sorularla kişilerin yaşı, cinsiyeti, hepatit B aşılama durumu, hepatit enfeksiyonunun bulaşması açısından risk oluşturabilecek durumlar (diş çekimi ve/veya tedavisi, kan nakli, ameliyat, dövme yaptırma, piercing taktırma, delici-kesici aletle yaralanma, sünnet olma hikayesi), hastanın ailesinde, akrabalarında, çevresinde hepatit B, hepatit C, hepatit D enfeksiyonunu geçiren veya hala aktif enfeksiyonu olan bireylerin olup olmadığı sorgulandı.

Serum HBsAg düzeyi, Architect Plus i2000 SR Abbott (USA) marka tam otomatik elisa cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı. Test sonucu HBsAg değeri ≥ 1.0 S/C O (sample/cut-off) olan pozitif, < 1 S/C O olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

Serum anti-HBs düzeyi, Architect Plus i2000 SR Abbott (USA) marka tam otomatik elisa cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı. Test sonucu anti-HBs değeri ≥ 10 mIU/mL olan pozitif, < 10 mIU/mL olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

Serum anti-HBcIgG düzeyi, Architect Plus i2000 SR Abbott (USA) marka tam otomatik elisa cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı. Test sonucu anti-HBcIgG değeri ≥ 1.0 S/C O olan pozitif, < 1 S/C O olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

Serum anti-HBcIgM düzeyi, Architect Plus i2000 SR Abbott (USA) marka tam otomatik elisa cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı. Test sonucu anti-HBcIgM değeri ≥ 1.0 S/C O olan pozitif, < 1 S/C O olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

Serum anti-HCV düzeyi, Architect Plus i2000 SR Abbott (USA) marka tam otomatik elisa cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı. Test sonucu anti-HCV değeri ≥ 1.0 S/C O olan pozitif, < 1 S/C O olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

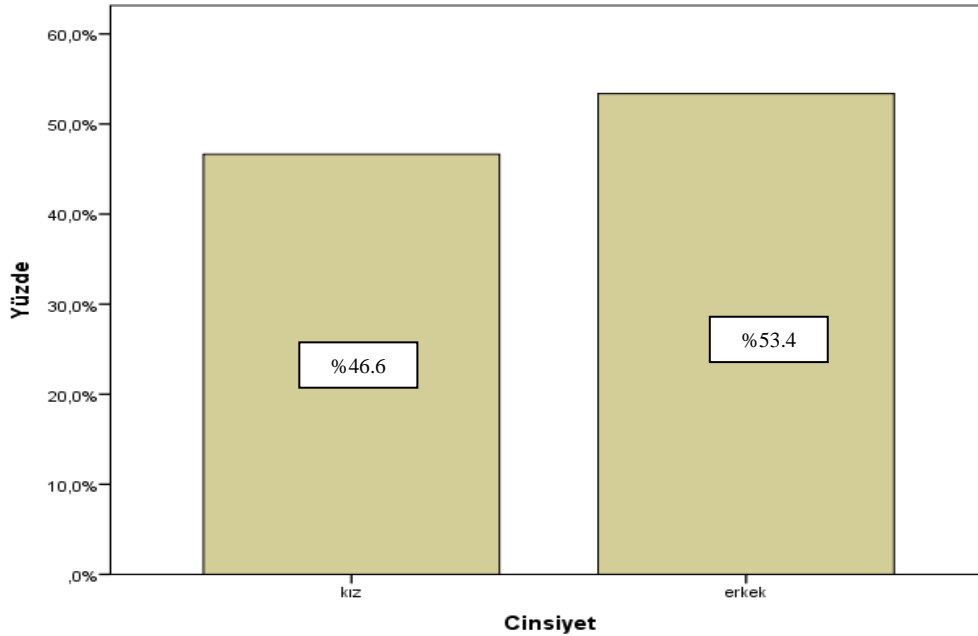
Anti-HDV total Dia.pro Diagnostic (Italy) marka mikroelisa kiteri ile Triturus (Spain) marka cihazla sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. Test sonucu cut-off değerinin altındakiler negatif, cut-off değerinin üstündekiler pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programına yüklenerek değerlendirildi. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve fisher kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

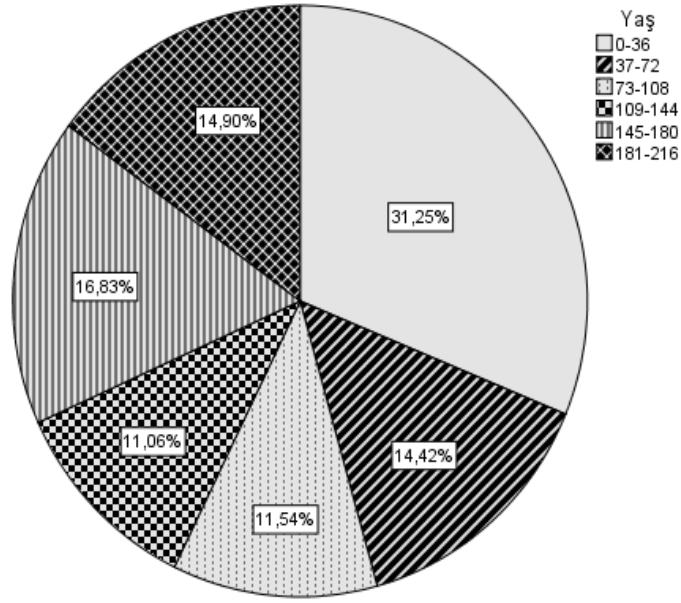
4. BULGULAR

Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran 0-18 yaşları arasındaki 208 hasta dahil edildi. Yapılan anket sonucuna göre çalışmaya alınan hastaların %100'ünde yaşına uygun hepatit B aşılarının olduğu öğrenildi. Hastalarda minimum yaş 15 günlük iken maksimum yaş 204 ay olup yaş değerleri ortalaması 95.7 ± 69.41 ay olarak bulunmuştur. Ortanca yaş 87 ay olarak bulunmuştur. Hastaların 97'si (%46.6) kız, 111'i (%53.4) erkekti (Şekil 4.1).



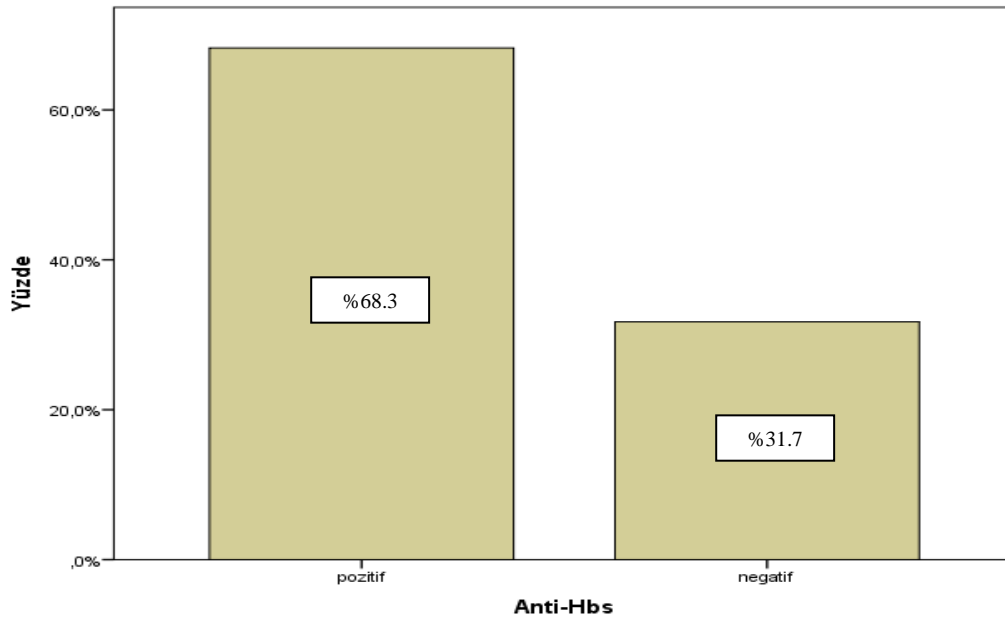
Şekil 4.1: Hastaların Cinsiyet Durumu Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaş aralıkları; 0-36 ay arasında 65 hasta (%31.3), 37-72 ay arasında 30 hasta (%14.4), 73-108 ay arasında 24 hasta (%11.5), 109-144 ay arasında 23 hasta (%11), 145-180 ay arasında 35 hasta (%16.8), 181-216 ay arasında 31 hasta (%15) olarak saptandı (Şekil 4.2).



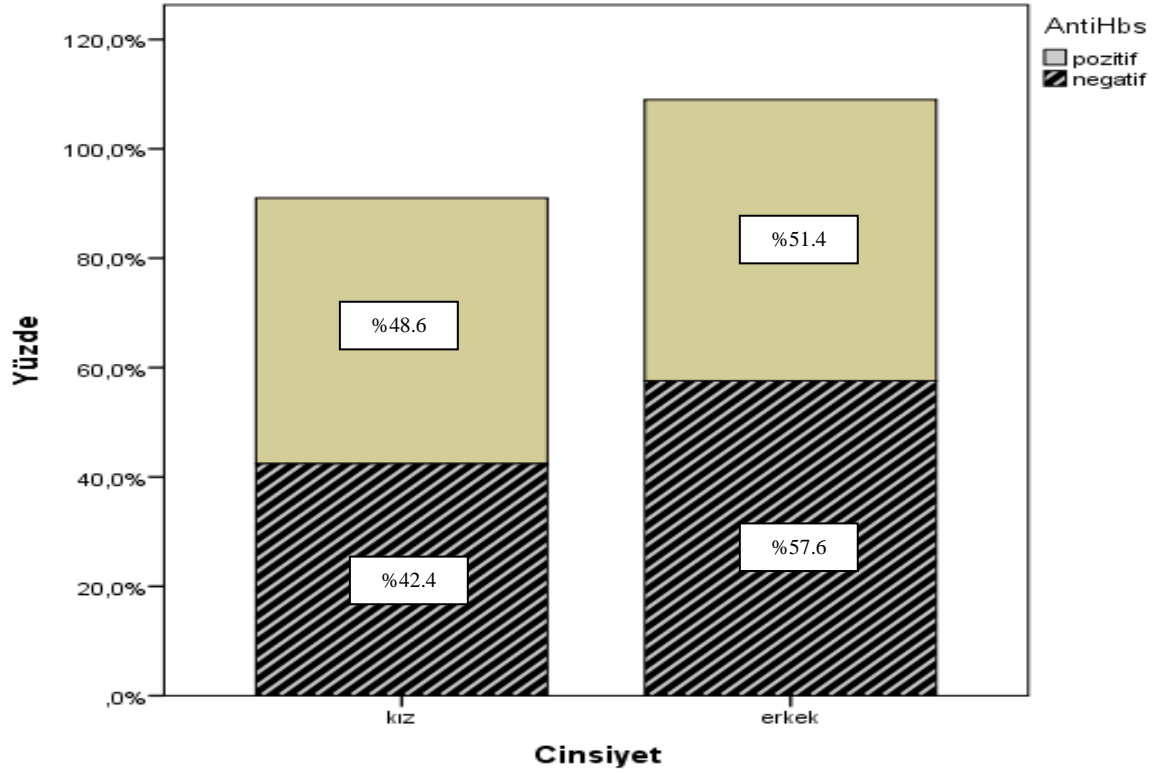
Şekil 4.2: Hastaların Yaş Aralıkları Dağılım Grafiği

Hastaların 142'sinde (%68.3) anti-HBs pozitif, hepatit B aşısı yapılmış olmasına rağmen hastaların 66'sında (%31.7) anti-HBs negatif olduğu saptandı (Şekil 4.3) .



Şekil 4.3: Çalışmaya Alınan Hastaların Anti-HBs Dağılımı

Cinsiyete göre anti-HBs durumu karşılaştırıldığında anti-HBs pozitif olanların 73'ü (%51.4) erkek, 69'u (%48.6) kız hasta idi. Anti-HBs negatif olanların 38'i (%57.6) erkek, 28'i (%42.4) kız hasta olarak saptandı (Şekil 4.4). Cinsiyete göre anti-HBs sonucu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($X^2=0.68$, $p:0,407$).



Şekil 4.4: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre anti-HBs Durumu Dağılımı ($X^2=0.68$, $p:0,407$).

Çalışmaya alınan 97 kız hastanın 69'unda (%71.1) anti-HBs pozitif, 28'inde (%28.9) anti-HBs negatif saptandı. 111 erkek hastanın 73'ünde (%65.8) anti-HBs pozitif, 38'inde (%34.2) anti-HBs negatif saptandı (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Aynı Cinsiyetteki Hastaların anti-HBs Durumu

| Cinsiyet | Sayı | Anti-HBs pozitif n (%) | Anti-HBs negatif n (%) |
|----------|------|------------------------------|------------------------------|
| Kız | 97 | 69 (71.1%) | 28 (%28.9) |
| Erkek | 111 | 73 (%65.8) | 38 (%34.2) |
| Toplam | 208 | 142 (%68.3) | 66 (%31.7) |

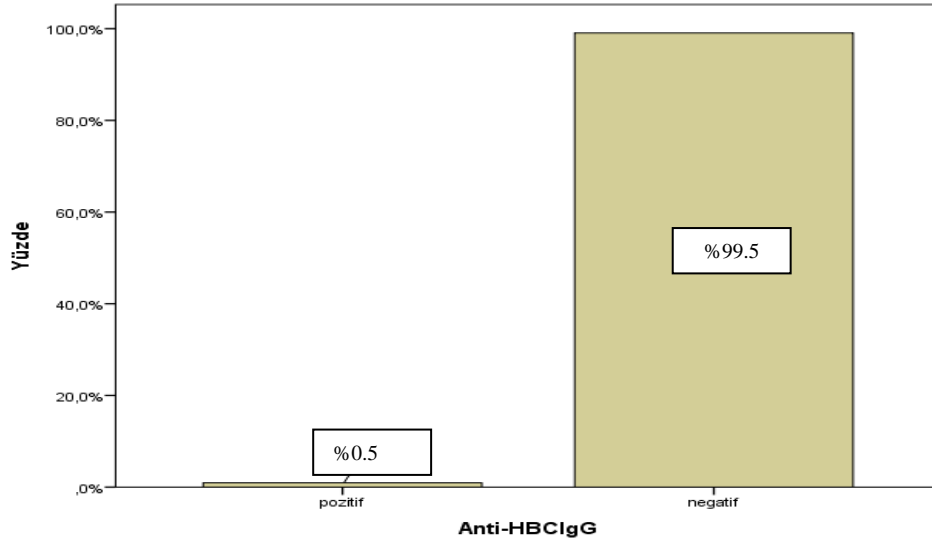
Yaş aralığına göre anti-HBs dağılımı tablo 4.2’de verilmiştir. Yaşa göre anti-HBs sonucu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($X^2=17.140$, $p=0,004$). Aşılamaya bağlı koruyuculuğun en yüksek olduğu dönem anti-HBs pozitifliği %84.6 ile ilk üç yaşta, koruyuculuğun en düşük olduğu dönem ise anti-HBs pozitifliği %53.3 ile 3-6 yaş arasında olduğu saptandı.

Tablo 4.2: Yaş Aralığına Göre anti-HBs Dağılımı ($X^2=17.140$, $p=0,004$)

| Yaş aralığı | Hasta sayısı (%) | Anti-HBs pozitif n (%) | Anti-HBs negatif n (%) |
|-------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| 0-36 ay | 65 (%31.3) | 55 (%84.6) | 10 (%15.4) |
| 37-72 ay | 30 (%14.4) | 16 (%53.3) | 14 (%46.7) |
| 73-108 ay | 24 (%11.5) | 14 (%58.3) | 10 (%41.7) |
| 109-144 ay | 23 (%11) | 14 (%60.8) | 9 (%39.2) |
| 145-180 ay | 35 (%16.8) | 19 (%54.2) | 16 (%45.8) |
| 181-216 ay | 31 (%15) | 24 (%77.4) | 7 (%22.6) |

Çalışmaya alınan hastaların tümünde HBsAg ve anti-HBcIgM negatif saptandı.

Çalışmada bir hastada (%0.5) anti-HBcIgG pozitif, 207'sinde (%99.5) anti-HBcIgG negatif saptandı (Şekil 4.5). 9 aylık kız olan bu hastada ikter, halsizlik, iştahsızlık, kusma, döküntü gibi geçirilmiş akut hepatit enfeksiyonunu düşündürecek öykü, ailesinde HBV enfeksiyonu olan yada taşıyıcı olan birey öyküsü alınmadı. Ayrıca hastada bakılan karaciğer fonksiyon testleri normal saptandı (AST: 43 IU/L ,ALT: 23 IU/L). Anti-HBcIgG pozitif saptanan hastada bakılan anti-HDV total negatif saptandı.



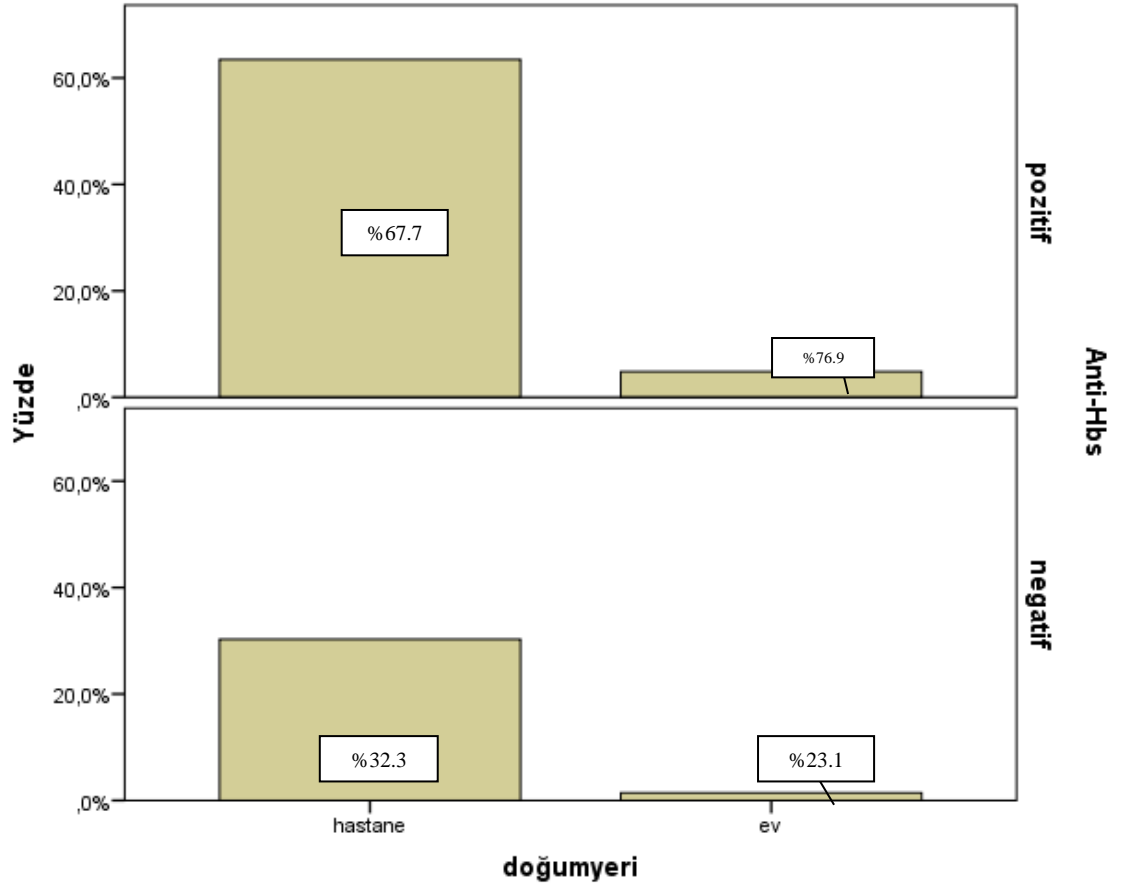
Şekil 4.5: Hastalarda anti-HBcIgG Pozitifliği Durumu Dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastalarda anti-HCV negatif saptandı. Çalışmaya alınan hastalara, ailelerine 12 sorudan oluşan anket yapıldı. Anket sonuçları tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Hastalara Yapılan Anket Sonucu

| | Var n (%) | Yok n (%) | Toplam |
|---|------------------|--------------|--------|
| Hepatit aşısı | 208 (%100) | 0 (%0.0) | 208 |
| İkter öyküsü | 6 (%2.9) | 202 (%97.1) | 208 |
| Ameliyat öyküsü | 28 (%13.5) | 180 (%86.5) | 208 |
| Diş tedavisi öyküsü | 58 (%27.9) | 150 (%72.1) | 208 |
| Kan ürünü alma öyküsü | 6 (%2.9) | 202 (%97.1) | 208 |
| Delici kesici aletle yaralanma öyküsü | 8 (%3.8) | 200 (%96.2) | 208 |
| Ailede, yakın çevrede hepatit olma/geçirme öyküsü | 18 (%8.7) | 190 (%91.3) | 208 |
| Ailede hepatite bağlı ikter geçirme öyküsü | 11 (%5.3) | 197 (%94.7) | 208 |
| Diyaliz öyküsü | 0 (%0.0) | 208 (%100) | 208 |
| Dövme-piercing öyküsü | 0 (%0.0) | 208 (%100) | 208 |
| Sünnet olma öyküsü (erkeklerde) | 60 (%54.1) | 51 (%45.9) | 111 |
| Doğum yeri | Hastane n (%) | Ev n (%) | |
| | 195 (%93.7) | 13 (%6.3) | 208 |

Hastanede doğan 195 hastanın 132'sinde (%67.7) anti-HBs pozitif, 63'ünde (%32.3) anti-HBs negatif, evde doğan 13 hastanın 10'unda (%76.9) anti-HBs pozitif, 3'ünde (%23.1) anti-HBs negatif saptandı (şekil 4.6) Hastalar doğum yerine göre anti-HBs sonucu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($X^2=0.479$, $p=0,489$).



Şekil 4.6: Hastalarda Doğum Yerine Göre anti-HBs Durumu Dağılımı

Ailesinde hepatit C enfeksiyonu geçiren bir hasta (%0.5) olduğu anket sonucunda öğrenildi. Bu hastada anti-HCV negatif saptandı.

Ailesinde hepatit B taşıyıcısı olan 17 (%8.1) hasta saptandı. Bu hastaların 7'sinde (%41.2) anti-HBs negatif, 10'unda (%58.8) anti-HBs pozitif saptandı.

5. TARTIŞMA

Ülkemiz gibi orta endemik bölgelerde hepatit enfeksiyonunun bulaşması daha çok non-parenteral yolla olmaktadır. Bunda da düşük sosyo-ekonomik düzeyin etkisi vardır. Özellikle 6 yaş ve altında aile içi yakın temas, yetersiz hijyenik durumlar hepatit enfeksiyonunun bulaşmasını kolaylaştırmaktadır (197).

Enfeksiyonun erken dönemde edinilmesi ile kronikleşmesi arasındaki ilişkinin kanıtlanmasından sonra çocuklarda enfeksiyonun önlenmesi için hepatit B aşılmasına önem verilmiştir. Aşılı vakalarda da enfeksiyon görülebildiği belirtilmektedir. Ancak aşılı olgularda oluşan enfeksiyonun kronikleştiğine dair bir bulgu yoktur. Ülkemizde, Karaoğlu ve arkadaşları; 0, 1, 6 ay olacak şekilde süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanmış olan, 1–3 yaş arası 210 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada doğal enfeksiyon oranını %0.5 olarak saptamışlardır (200). Mc Mahon ve arkadaşları (201) 1578 Alaska yerlisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada aşılı bireylerin sadece 16 tanesinde (%1) geçirilmiş HBV enfeksiyonu saptamışlar, ancak olguların hiçbirinde kronik enfeksiyon bulgusu saptamamışlardır. Çalışmamızda tüm hastaların yaşına uygun hepatit B aşısının yapılmış olmasına rağmen, bir hastanın (%0.5) HBV enfeksiyonu geçirdiği saptandı. Bu oran Karaoğlu'nun yaptığı çalışma ile uyumluydu. Bu hastada ikter, halsizlik, iştahsızlık, kusma, döküntü gibi geçirilmiş akut hepatit enfeksiyonunu düşündürecek öykü ile kronik hepatit B enfeksiyon bulgularına rastlanılmadı. Hastada bakılan karaciğer fonksiyonu testleri normal değerlerde, anti-HBcIgG pozitif, HBsAg ve anti-HBcIgM negatif olarak saptandı.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı, Haziran 1998 tarihinde Hepatit B aşısını çocukluk çağı aşı takvimine almıştır (198). Hepatit B aşılı yapılmış çocuk ve erişkinlerde yapılmış olan uzun süreli araştırmalar, zamanla anti-HBs değerleri düşük ya da saptanabilecek düzeylerin altında bulunsa da immunolojik hafızanın en az 15 yıl ya da daha uzun süre devam ettiğini ve aşının akut klinik enfeksiyona ve kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (199,202-204). Bu da pekiştirme dozunun gerekliliğini tartışmaya açık bırakmaktadır. Yine de anti-HBs düzeyinin aşılardan sonra tespiti ve yıllar içerisinde takibi uygun olacaktır. Çalışmamızda anti-HBs negatif olarak saptanan hastalar aranarak tetkik sonuçları

hakkında bilgi verildi. Hepatit B aşısının tekrar yapılması için bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği bildirildi. Çalışmada hastaların %100'ünde aşılama olmasına rağmen saptanan %31.7'lik anti-HBs negatifliği hastaların aşılama öykülerinin aşı kartları, aile hekimliği kayıtları gibi kesin verilere değil ebeveynlerin anket sorularımıza verdikleri cevaplardan alınmasına bağlanabileceği gibi aşının koruyuculuk süresinin bitmiş olmasına da bağlanabileceği düşünüldü.

Ülkemizde bölgeden bölgeye değişiklik gösteren HBsAg seroprevalansı %1.3-13.6, anti-HBs seroprevalansı %10.1-46.1 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (56,57). Çetinkaya ve ark. (205) hepatit B'nin aşı takvimine alınmasından önce, 1995 yılında Samsun'da yaptığı çalışmada 1 ay ile 16 yaş arasındaki çocuklarda HBsAg pozitifliğini %3.2, anti-HBs pozitifliğini %13.3 olarak saptamıştır. Aypak ve ark. (206) 1998-2009 yılları arasında doğmuş, üç doz aşılandığı bilinen yaşları 2-12 yaş arası 530 çocuk olguda 2010-2011 yılları arasında Ankara'da HBsAg pozitifliğini %0.0, anti-HBs pozitifliğini %66.4, Kaya ve ark. (207) 2010 yılında Van yöresinde 0-18 yaş arası çocuklarda hepatit B aşılama oranını %69, HBsAg pozitifliğini %0.2, anti-HBs pozitifliğini %71.3, Nalbantoğlu ve ark. (208) 2007 yılında İstanbul'da 9 ay-8 yaş arası çocuklarda hepatit B aşılama oranını %86.2, HBsAg pozitifliğini %1, anti-HBs pozitifliğini %83.1, Özen ve ark. (209) 2005 yılında Malatya'da 0-16 yaş arası çocuklarda anti-HBs pozitifliğini %52.6, anti-HBcIgG pozitifliğini %4.9, Şahin ve ark. (210) 2005 yılında Gaziantep'de 6 yaş altı çocuklarda hepatit B aşılama oranını %54.7, HBsAg pozitifliğini %1.25, anti-HBs pozitifliğini %70.8, Kılıçaslan ve ark. (211) 2002 yılında Erzurum'da 0-18 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada HBsAg pozitifliğini %1.7, anti-HBs pozitifliğini %39.4 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların %100'ünde yaşına uygun hepatit B aşı dozlarının yapıldığı anket sonucunda öğrenildi. Tüm hastalarda HBsAg, anti-HBcIgM negatif saptandı. Hastaların %68.3'ünde anti-HBs pozitif, %31.7'sinde ise hepatit B aşısı yapılmış olmasına rağmen negatif, %0.5'inde anti-HBcIgG pozitif saptandı. Çalışma sonuçlarımızın farklı olmasının nedenleri Türkiye'de hepatit B aşılama programına Haziran 1998 de başlanmış olması, çalışmaların yapıldığı grupların sosyo-ekonomik düzeylerinin farklı olması, çalışmadaki yaş gruplarının farklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayvaz ve ark. (212) 2008 yılında Sivas il merkezinde ilköğretim 1. sınıfında olan 7 yaşındaki 607 çocukta yaptığı çalışmada anti-HBs pozitifliğini %73.9, bir çocukta (%0.16) HBsAg ve anti-HBcIgG pozitif olarak saptamıştır. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında anti-HBs sonuçları benzerdi (p=0,082). Yine aynı çalışma ile anti-HBcIgG pozitifliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Bu fark çalışmaya aldığımız hasta sayısının daha az olmasına ve yaş aralıklarının farklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü

Tablo 5.1: Türkiye’de Çocuklarda Yapılan Hepatit B Seroprevalans Çalışma

Sonuçları

| Çalışma | Yıl | Şehir | Yaş | Anti-HBs pozitif | HBsAg pozitif | Anti-HBcIgG pozitif | Anti-HBcIgM pozitif |
|---------------------|------|-----------|-------------|------------------|---------------|---------------------|---------------------|
| Çetinkaya ve ark. | 1995 | Samsun | 1 ay-16 yaş | %13.3 | %3.2 | | |
| Aypak ve ark. | 2011 | Ankara | 2-12 yaş | %66.4 | %0.0 | | |
| Kaya ve ark. | 2010 | Van | 0-18 yaş | %71.3 | %0.2 | | |
| Ayvaz ve ark. | 2008 | Sivas | 7 yaş | %73.9 | %0.16 | %0.16 | |
| Nalbantoğlu ve ark. | 2007 | İstanbul | 9 ay-8 yaş | %83.1 | %1 | | |
| Özen ve ark. | 2005 | Malatya | 0-16 yaş | %52.6 | | %4.9 | |
| Şahin ve ark. | 2005 | Gaziantep | 6 yaş altı | %70.8 | %1.25 | | |
| Kılıçaslan ve ark. | 2002 | Erzurum | 0-18 yaş | %39.4 | %1.7 | | |
| Çalışmamız | 2015 | Sivas | 0-18 yaş | %68.3 | %0.0 | %0.5 | %0.0 |

Çalışmamızda saptanan anti-HBs pozitifliği Türkiye ortalamasının üzerinde, HBsAg prevalansı Türkiye ortalamasının altındadır. Çalışmamızda anti-HBs oranlarının daha yüksek olmasının ve HBs-Ag pozitifliği saptanmamasının nedeni geçen zaman içerisinde halkımızın daha da bilinçlenmesi, büyük şehirlerde sağlık

hizmetlerine ulaşımın kolaylığı ve halkın sosyo-ekonomik düzeyinin eskiye göre yüksek olmasına veya çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Cinsiyete göre anti-HBs sonucu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($X^2=0.68$, $p:0,407$). Bu da aşılama ile oluşacak koruyuculuk oranının cinsiyetten bağımsız olduğu şeklinde değerlendirildi. Yaşa göre anti-HBs sonucu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($X^2=17.140$, $p=0,004$). Aşılamaya bağlı koruyuculuğun en yüksek olduğu dönem, anti-HBs pozitifliği %84.6 ile ilk üç yaşta, koruyuculuğun en düşük olduğu dönem ise %53.3 ile 3-6 yaş arasında olduğu saptandı. Yaşla birlikte anti-HBs pozitiflik oranının düzenli olarak azalmaması; çalışmaya alınan yaş gruplarındaki hasta sayısının eşit olmamasına, hasta sayısının az olmasına ve farklı kişilerde immünitinin aşılama ile farklı cevap vermesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Bazı ülkelerde çocukluk yaş grubunda HBsAg pozitiflik oranları Moğolistan'da %7.5 (2007), Pakistan'da %2.4 (2009), Tayvan'da %1.05 (2006), Arabistan'da %1.7 (2008), Belçika'da %0.66 (2003) şeklinde saptanmıştır (176,213-216). Çalışmamızda HBsAg pozitifliği saptanmamış olması rutin hepatit B aşısı programı sonucunda HBV enfeksiyonun önlenmesi ve taşıyıcıların azalması, sosyo-ekonomik koşulların düzelmesi, hepatit B'den korunma yöntemleri ile birlikte bulaş yolları konusunda sağlık çalışanları ve toplumun bilgilendirilmesine yönelik izlenen politikaların etkinliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

HCV 1971'den itibaren kan donörlerinde başlayan HBsAg taramaları sonucunda Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'lerin transfüzyona bağlı hepatitin %50-85 oranla birinci etkeniydi (217). Henüz aşısı geliştirilemeyen HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, 1990'dan itibaren kan donörlerinde HCV antikor tarama testi yapan ve tek kullanımlık tıbbi malzemelerin yaygın kullanıldığı ülkelerde dikkate değer şekilde değişerek ilk sırayı damar içi uyuşturucu kullananlar almıştır. Damar içi uyuşturucu kullanımının yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde HCV ve benzer bulaşların azaltılması amaçlanarak enjektör değişim kampanyaları da yürütülmektedir (218). Temel bulaş parenteral yolla olan HCV'nin halen donör taramalarında ve tek kullanımlık tıbbi gereçlerde ilerleme kaydedilmeyen ülkelerde HCV antikor prevalansının bir dönem

en yüksek %22 olduğu Mısır'da, kültürel olarak tıraş takımının paylaşımı ve akapunktur gibi uygulamaların yaygın olduğu Çin gibi bölgelerde yüksek prevalansı devam etmektedir (219,220). Bu bölgelere örnek olarak Mısır'da %15, Çin'de %8.6, Sahraaltı Afrika'da %7, Pakistan'da %4.7 prevalans oranları gösterilebilir (221-223). HCV seroprevalansının %0.2–2.6 olan ülkemizde ve %0.0 olan çalışmamızda bu bölgelere göre düşük olması, bu ülkelerde yetersiz eğitim ve altyapı, toplumun ve sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesindeki yetersizlik, hızlı nüfus artışı, ortak kullanılan aletler (makas, jilet, akapunktur iğnesi vb.), multipl cinsel partner, sosyo-ekonomik düzeyin düşük olmasına bağlanmıştır.

2010 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV prevalansı %1, Türkiye'de ise %0.95'dir (224,225). Birleşik Devletlerde kan donörlerinde HCV açısından 1990'da ELISA ile anti-HCV, 1999'da daha da duyarlı olan HCV tarama testlerinin başlaması ile 1989'da yıllık 291.000 yeni vaka tahmin edilirken, 2010'da tahmini yeni vaka 17.000'e inmiş (224,226), epidemiyolojik olarak risk faktörleri belirgin değişmiş, transfüzyona bağlı HCV bulaş risk oranı 1/1000000'e inmiştir (227). Türkiye'de kan donörlerinde zorunlu anti-HCV taramasının başladığı 1995'de donör anti-HCV prevalansı %0.56, 2007'de 72.000 Kızılay donöründe MEIA (microparticle enzyme immunoassay) yöntemi ile anti-HCV prevalansı %0.54 saptanmıştır (228,229). Donörlerde yapılan çalışma sonucunda HCV prevalansının belirgin olmamakla birlikte azalmış olması, ileride sağlık alanındaki başarılı çalışmalar sonucunda gelişmiş ülkelerdeki seviyeye ulaşabileceği düşüncesini oluşturmaktadır.

HCV enfeksiyonu artan yaşla prevelansı artmakta ve kronikleşme oranının yüksekliği nedeni ile önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (230). HCV seroprevalansı %0.2–2.6 olan ülkemizde az sayıda yapılan çalışmalarda çocuklarda HCV seroprevalansı %0.48-2.3 olarak bildirilmiştir (231). Yapılan anti-HCV seroprevelans çalışmalarında; Banak ve ark. (232) 2002 yılında Adana'da 10 yaş üstünde %0.7, Zeyrek ve ark. (233) 2001 yılında Şanlıurfa'da 0-6 yaş arası çocuklarda %0.0, Akbulut ve ark. (234) 2000 yılında Elazığ'da 7-14 yaş arası çocuklarda %0.0, Şahin ve ark. (235) 2000 yılında Eskişehir'de 0-18 yaş arası çocuklarda %0.9, Atabek ve ark. (236) 1999 yılında Konya'da 2 ay-17 yaş arası çocuklarda %0.33, Kurt ve ark. (237) 1998 yılında Ankara'da 11-15 yaş arası

çocuklarda %1.4, Kaplan ve ark. (238) 2011 yılında Sivas’da hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada %5.1 olarak bulmuşlardır. Çocuk yaş grubunda anti-HCV pozitifliği açısından bazı ülkelerde yapılan çalışma sonucu saptanan oranlar şöyledir; Moğolistan’da %5.4 (2007), Pakistan’da %2.1 (2009), Tayvan’da %2.1 (2006), Arabistan’da %0.0 (2008), Belçika’da %0.12 (176,213-216). Belirtilen bazı çalışmalardaki gibi bizim çalışmamızda da anti-HCV seroprevalansı %0.0 olarak saptandı. Bunun nedeni ülkemizde HCV seroprevalansının düşük olmasına, HCV’nin daha çok kan yolu ile bulaşmasına (çalışmamızda kan-kan ürünü alan hasta oranı %2.9), HCV risk grubunda olan hemofili, organ nakli hastaları, hemodializ hastalarının bu çalışmadaki olgular arasında olmamasına, korunmaya yönelik yürütülen çalışmaların başarısına veya çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayvaz ve ark. (212) 2008 yılında Sivas il merkezinde ilköğretim 1. sınıfında olan 7 yaşındaki 607 çocukta anti-HCV seroprevalansı %0.16 olarak saptamıştır. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında anti-HCV sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Bu fark çalışmaya aldığımız hasta sayısının daha az olmasına, sağlık çalışanlarının ve toplumun enfeksiyonun bulaşma yollarına karşı daha da bilinçli hale gelmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Tablo 5.2: Türkiye’de Çocuklarda Yapılan HCV Seroprevalans Çalışma Sonuçları

| Çalışma | Yıl | Şehir | Yaş | Anti-HCV |
|-----------------|------|-----------|-------------|----------|
| Ayvaz ve ark. | 2008 | Sivas | 7 yaş | %0.16 |
| Banak ve ark. | 2002 | Adana | 10 yaş üstü | %0.7 |
| Zeyrek ve ark. | 2001 | Şanlıurfa | 0-6 yaş | %0.0 |
| Akbulut ve ark. | 2000 | Elazığ | 7-14 yaş | %0.0 |
| Şahin ve ark. | 2000 | Eskişehir | 0-18 yaş | %0.9 |
| Atabek ve ark. | 1999 | Konya | 2 ay-17 yaş | %0.33 |
| Kurt ve ark. | 1998 | Ankara | 11-15 yaş | %1.4 |
| Çalışmamız | 2015 | Sivas | 0-18 yaş | %0.0 |

Oranın batı illerinde daha yüksek olması bu bölgelerde hızlı ve çarpık kentleşme, yetersiz eğitim, yetersiz altyapı, hızlı nüfus artışına bağlı olabileceği düşünüldü.

Defektif bir RNA virüsü olup, replikasyon için HBV’ye gereksinim duyan HDV ancak HBV ile enfekte bireyler arasında yayılım gösterebilmektedir. Bu

nedenle dünyada ve ülkemizde en yaygın viral hepatit nedeni olan HBV'ye bağlı olarak, HDV karaciğer hastalıklarında önemli yere sahiptir. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerimizde HDV, HBV'den sonra karaciğer hastalıkları nedeni olarak ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllarda HBV'ye karşı yoğun olarak yürütülen aşılama ve eğitim faaliyetleri ile özellikle batı bölgelerimizde HBV, buna bağlı olarak da HDV seroprevalansında azalma gözlenmektedir (30). Çalışmamızda HDV seroprevalansı %0.0 olarak saptanmış olup HDV enfeksiyonun önlenmesinde en önemli yol bulaşın önlenmesi, hepatit B enfeksiyonunu geçirmeyenlere ve HBV'ye karşı aşı ile bağışıklık kazanmayanların aşılanması ve bulaş yollarına karşı eğitim verilmesidir.

Ülkemizde HDV prevalans çalışmalarında %2.7-38 arasında oranlar saptanmıştır (153). HBsAg pozitif çocuk hastalarda yapılan çeşitli HDV seroprevalans çalışmalarında; Yaşar ve ark. (239) 2010 yılında İstanbul'da 15 yaş altındaki çocuklarda %0.0, Koruk ve ark. (240) 2009 yılında Şanlıurfa'da 1-18 yaş arası çocuklarda %1.5, Akbulut ve ark. (234) 2000 yılında Elazığ'da 7-14 yaş arası çocuklarda %0.0, Sönmez ve ark. (241) 2000 yılında Malatya'da 0-6 yaş arası çocuklarda %0.0 şeklinde bulmuşlardır. Çalışmamızda bakılan HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HBcIgG testlerinden sadece bir hastada anti-HBcIgG pozitif saptandı ve bu hastada bakılan anti-HDV total negatif geldi. Saptadığımız bu sonuç daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olmakla beraber çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve hastalardan sadece birinde doğal hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olması çalışmada elde edilen sonucu etkilediği düşünüldü.

Tablo 5.3: Türkiye'de Çocuklarda Yapılan HDV Seroprevalans Çalışma Sonuçları

| Çalışma | Yıl | Şehir | Yaş | HDV seroprevalansı |
|----------------|------|-----------|-------------|--------------------|
| Yaşar ve ark. | 2010 | İstanbul | 15 yaş altı | %0.0 |
| Koruk ve ark. | 2009 | Şanlıurfa | 1-18 yaş | %1.5 |
| Akbulutve ark. | 2000 | Elazığ | 7-14 yaş | %0.0 |
| Sönmez ve ark | 2000 | Malatya | 0-6 yaş | %0.0 |
| Çalışmamız | 2015 | Sivas | 0-18 yaş | %0.0 |

Bazı ülkelerde çocuk yaş grubunda yapılan HDV seroprevalans oranları şöyledir; Grönland'da %18 (2007), Moğolistan'da %6.1 (2006), Moldova'da %0.9 (1994) şeklinde saptanmıştır (242-244). Ülkemizde de seroprevalansı düşük olan ülkelerdeki gibi yürütülen hepatit B aşılama programı, viral hepatitlerin bulaşının önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar ve sosyo-ekonomik düzeyin yükselmesi ile birlikte gelecekte hepatit B ve hepatit D'nin bir sorun olmaktan çıkacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak çocuklara yapılan rutin hepatit B aşılama programının gelecek nesilleri HBV enfeksiyonundan ve olumsuz etkilerinden koruması nedeniyle rutin aşılama programına halkımızı bilinçlendirerek etkili şekilde devam edilmesinin gerekli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, rutin hepatit B aşılama programındaki etkinliğin belirlenmesi, ileride geliştirilecek yeni aşılama stratejilerine de ışık tutacaktır.

Henüz aşısı olmayan HCV enfeksiyonundan korunmak için hijyen kurallarına uyulması, hali hazırda yapılmakta olan kan ve kan ürünlerinde anti-HCV araştırılmasının devam edilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu hiçbir hastada saptanmamış olup bu sonuç korunmaya yönelik yürütülen kampanyaların sonucu olduğu düşünüldü.

Birçok viral hastalıkta olduğu gibi HBV, HCV ve HDV'ye bağlı gelişen enfeksiyonların da radikal tedavisi yoktur. Bu bağlamda virüs bulaşından korunma en önemli parametredir. Özellikle HDV'den korunmada temel amaç hepatit B hastalığı geçirmemiş veya bağışık olmayanların aşılama ve kişilerin HBV bulaş yollarına karşı eğitimi olmalıdır. HBV'ye karşı birçok ülkede, aşılama kampanyaları ve kişileri bilinçlendirme çalışmaları düzenlenmektedir. Yürütülen çalışmalar sayesinde ileri yıllarda HBV, HCV ve HDV enfeksiyon sıklığında azalmanın devam edeceği düşünülmektedir.

HBV, HCV ve HDV enfeksiyonları sırasında oluşan komplikasyonlar, tedavi gerektiren vakaların mali boyutu düşünüldüğünde; HBV'ye karşı aşılama, koruyucu tedbirlerin alınması ve eğitim öncelikli olarak önem verilmesi gereken konulardır. Korunma için ise hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. Bu nedenle HBV, HCV ve HDV enfekte kişilerin saptanması koruma,

kontrol ve tedavi programlarına katkı sağlayacaktır. Hastanemize başvuran hastalarda HBV, HCV ve HDV seroprevalansı belirlemek amacı ile yaptığımız bu çalışma ileri yıllarda Sivas'da ve Türkiye'de yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.



6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası çocuklarda HBV, HCV ve HDV seroprevalansı araştırıldı. Çalışmaya 208 hasta alındı.

1) Çalışmaya alınan hastaların % 46.6'sı kız, %53.4'ü erkekti. Hastaların yapılan anket sonucunda %100'ünde hepatit B aşısı olduğu saptandı.

2) Hastaların %68.3'ünde anti-HBs pozitif, %31.7'sinde anti-HBs negatif olarak saptanmıştır.

3) Cinsiyete göre anti-HBs değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaşa göre anti-HBs değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4) Çalışmaya alınan tüm hastalarda anti-HCV, anti-HBcIgM, anti-HDV total negatif saptanmıştır.

5) Bir hastada anti-HBcIgG pozitif olarak saptanmıştır. 9 aylık olan bu hasta aşılama rağmen HBV enfeksiyonu geçirmiş ancak enfeksiyonun kronikleşmediği saptanmıştır.

6) Kas içi yoldan hepatit B aşısı yapılan çocuklarda immünolojik bellek oluşmakta, koruyuculuk her yaşta hastaların büyük çoğunluğunda devam etmekle birlikte ilk 3 yaşta daha yüksek oranda saptanmıştır.

7) Ülkemizde tüm yenidoğanlara hepatit B aşısı yapıldığından hepatit B'nin gelecekte bir sorun olmaktan çıkacağı, buna bağlı olarakta hepatit D'nin bulaşmasının önleneceği düşünülmektedir.

8) Hastalarda anti-HCV %0.0 olarak saptanmış olması sağlık çalışanlarının ve toplumun enfeksiyonun bulaşma yollarına karşı daha da bilinçli hale gelmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

EK-1: Çalışmaya alınan hastalara yapılan ankette sorgulanan bilgiler.

| | | |
|---|---|-------|
| Adı Soyadı | | |
| Yaşı | | |
| Cinsiyeti | ERKEK | KIZ |
| Dosya Numarası | | |
| EVDE Mİ , HASTANEDE Mİ DOĞDU? | HASTANE | EV |
| HEPATİT B AŞILARINI OLDU MU? | EVET | HAYIR |
| SARILIK GEÇİRDİ Mİ? | EVET | HAYIR |
| AMELİYAT OLDU MU? | EVET | HAYIR |
| DİŞ ÇEKİMİ-KANAL-DOLGU TEDAVİSİ YAPILDI MI? | EVET | HAYIR |
| SÜNNET OLDU MU ? (ERKEK HASTA) | EVET | HAYIR |
| DİYALİZ ÖYKÜSÜ VAR MI ? | EVET | HAYIR |
| KAN,KAN ÜRÜNÜ (TROMBOSİT, TAZE DONMUŞ PLAZMA ,ERİTROSİT SÜSPANSİYONU) VERİLDİ Mİ? | EVET | HAYIR |
| DELİCİ KESİCİ ALETLE YARALANMA ÖYKÜSÜ VAR MI? | EVET | HAYIR |
| DÖVME ,PİERCİNG YAPTIRMA ÖYKÜSÜ VAR MI ? | EVET | HAYIR |
| AİLEDE veya YAKIN ÇEVREDE HEPATİT OLAN-GEÇİREN VAR MI? | EVET Anne -baba- kardeş Diğer:..... (hepatit B - C – D Her kişi için ayrıca belirtiniz) | HAYIR |
| AİLEDE SARILIK GEÇİREN VAR MI ? (HEPATİT E BAĞLI) | EVET KİM? : | HAYIR |

KAYNAKLAR

1. Sanches N.M. Gonzalez H.B. Gomez R.H.S. et al. Prevalencia de hepatitis B y C em donadores de sangrem um hospital de tercer veç de Ciudad de Mexico. *Salud Publica de Mexico*; 41(6):475–478,1999.
2. Frider B. Epidemiologia de laof hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam*; 30(2):142–144,2000.
3. Zou S, Tepper M, Giulivi A. Current status of hepatitis C in Canada *Can J Public Health*; 91(1):10–16,2000.
4. Badur S, Kilicturgay K. Viral Hepatitis in Turkey, *Viral Hepatitis, Nobel Tip Kitapevi, Istanbul*;15–22,2001.
5. Livramento A, Cordova CMM, Scaraveli NG, Tonial GC, Spada C, Treitinger A. AntiHBs levels among children and adolescents with complete immunization schedule against hepatitis B virus. A cross-sectional study in Blumenau, State of Santa Catarina, Brazil, 2007-2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 44(4): 412-415, 2011.
6. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine preventetion. *J Clin Virol*; 34:1-3,2005.
7. Yi-hua Z, Chao W, Hui Z. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J*; 122: 98-102,2008.
8. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology*; 6-9,2006.
9. Kara IH. Akut viral hepatit B. *Turk Aile Hek Derg*; 12(1):39-43,2008.
10. Zhao Z, Murphy TV, Jacques-Carroll L. Progress in newborn hepatitis B vaccination by birth year cohorts-1998-2007, USA. *Vaccine*; 30:14-20,2011.
11. Zhou Y, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J*; 121(1):98-102,2008.
12. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjorup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis*; 7: 410-419,2007.

13. Dong G, Liu S, Zhai X, Zhu F, Pan H, Yu J, Chen Y, Xie Y, Zhang X, Zhang H, Li L, Wang H, Ruan B. A serological and molecular survey of Hepatitis B in children 15 years after inception of the national Hepatitis B vaccination program in Eastern China. *J Med Virol*; 81: 1517-1524,2009.
14. Tosun S, Deveci S, Kaplan Y, Kasırğa E. Should a booster dose be administered in children after mass immunization for hepatitis B. *Hepat Mon.*; 11(6): 440-444,2011.
15. Ökten A, Kılıçturgay K. Hepatit C enfeksiyonu , Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp kitabevi, İstanbul;180-181,2001.
16. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*; 20: 1-16,2000.
17. TahanV, Ozdogan O, Tozun N. Epidemiology of viral hepatitis in the Mediterranean basin: *Rocz. Akad Med Białymst*; 48: 11-17,2003.
18. Turunç T, Sezgin Uncu H, DemiroğluYZ, Arslan H. Kan donörlerinde HBV ve HCV prevalansı: *Viral Hepatit Derg*; 8(3): 166-170,2003.
19. Sümbül M, F.Tabak, İ Balık ve E.Tekeli HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma, *Viral Hepatit*, Oban matbaası, İstanbul; 208-219,2007.
20. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi Hastanesinin çalışanlarında HBV ve HCV prevalansı, *Viral Hepatit Dergisi*; 8(1) : 47-50,2003.
21. Kadanalı A, Pirioglu S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HbsAg, Anti Hbs, Anti HBc Total , Anti Hbc IgM , anti HCV ve Anti HAV IgG sıklığı: *Viral Hepatit Dergisi*; 9(1): 41-45,2004.
22. Rizzetto M, Canese MG, Arico S. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis E virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut*; 18:997-1003,1977.
23. Taylor JM. Hepatitis delta virus and its replication. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers;2809-2818,1996.

24. Baylan O, Güney Ç. B hepatitli hastaların ve asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının korkulu rüyası:Delta virusu. Enfeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection); 16(2):249-257,2002.
25. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis delta virus. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers:2819-2829,1996.
26. Felek S, Akbulut A, Işık A, Kılıç SS. HBsAg pozitif değişik gruplarda delta antikoru prevalansı. Mikrobiyoloji Bülteni ;28:328-332,1994.
27. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. Int J Oncol; 15(2):373-379,1999.
28. Ohba K, Mizokami M, Ohno T ve ark. Relationships between serotypes and genotypes of hepatitis B virus: genetic classification of HBV by use of surface genes. Virus Res; 39(1):25-34,1995.
29. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcome of HBV infection? J Viral Hepat; 6:299-304,1999.
30. Taylor JM, Farci P, Purcell RH. Hepatitis D virus. In: Knipe DM, ed, Fields Virology. PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 3031–3046, 2007.
31. Taylor J, Pelchat M. Origin of hepatitis δ virus. Future Microbiol; 5(3):393–402, 2010.
32. Lu SN, Chen TM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Wu JC. Molecular epidemiological and clinical aspects of hepatitis D virus in a unique triple hepatitis viruses (B, C, D) endemic community in Taiwan. J Med Virol; 70(1):74–80,2003.
33. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds, Viral Hepatit. İstanbul: Oban Matbaası; 10–50,2007.
34. Eroğlu C, Tekeli E, Balık İ. Hepatit D epidemiyolojisi,Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul; 247–249,2003.
35. Karadakovan A. Hepatit-B infeksiyonu ve koruyucu önlemler. Aile ve Toplum Derg; 2(5):13–19,2002.

36. Horvart RT, Tegmeier GE, Murray PR, Baron E.J, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Hepatitis B and D viruses, Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington D.C. :A.S.M. Press; 1641-1659,2007.
37. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara; 86-128,2003.
38. Mahoney FJ. Update on diagnosis, manegement, and prevention of Hepatitis B infection. Clin Microbiol Rev; 12:351-366,1999.
39. Özaçar T. Hepatit B virüsü. In:Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri; 1882-1904,2008.
40. Jeong JK,Yoon GS,Ryu WS. Evidence that the 59-End Cap Structure Is Essential for Encapsidation of Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Journal of Virology; 5502-5508,2000.
41. Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection Process of the Hepatitis B Virus Depends on the Presence of a Defined Sequence in the Pre-S1 Domain.J Virol; 73(3):2052-2057,1999.
42. Milich D and Liang TJ. Exploring the Biological Basis of Hepatitis B e Antigen in Hepatitis B Virus Infection. Hepatology; 38(5): 1075-1086,2003.
43. Taşyaran MA, Tekeli E, Balık İ. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi, Viral Hepatit,Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara;121-128,2003.
44. Tosun S.Ulusal Hepatit B Aşılması. Viral Hepatit Dergisi ; 11(3) :117-125, 2006.
45. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul; 96-107, 2007.
46. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed, NewYork; Churchill Livingstone: 1406-1439,1995.
47. Balık İ, Kılıçturgay K Hepatit B epidemiyolojisi Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul; 91-102,1994.

48. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*; 19(6): 610-619,1998.
49. 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; 35,1999.
50. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;2738,1996.
51. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2703,1996.
52. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* ; 64: 51-68,2000.
53. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in Hepatitis B virus assembly and infectivity. *J Virol*; 72: 5573-5578,1998.
54. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD. Antigenetic diversity of Hepatitis B virus strains of genotyp F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol*;36: 648-651,1998.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes corralete with clinical outcomes in patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*; 118:554-559,2000.
56. Sırmatel F, Güleç N, Baydar İ, Karaoğlu İ. Gaziantep bölgesinde HBV antijen ve antikor taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı. İstanbul;17,1996.
57. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med*;100: 98-109,1996.
58. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor J. Hepatitis B virus spesific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic Hepatits B virus infection. *J Hepatol*; 20:514-523,1994.
59. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Sem Liver Disease*; 19:157-169,1999.

60. Hatashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat*; 6: 357-365,1999.
61. Huo TI, Wu JC, Lee PC. Sero-clearance of Hepatitis B virus surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*; 28: 231-236,1998.
62. Lüsebrink J, Schildgen V, Schildgen O. HBV–Virology. *Hepatology A Clinical Textbook*; 55-74,2009.
63. Papatheodoridis GV, Petraki K, Cholongitas E, Kanta E, Ketikoglou I, Manesis EK. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*; 12: 199-206,2005.
64. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*; 42: 173-179,2005.
65. Maynard M, Parvaz P, Durantel S, Chevallier M, Chevallier P, Lot M. Sustained HBs seroconversion during lamivudine and adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine failure. *J Hepatol*; 42:279-281,2005.
66. Jilbert AR, Wu TT, England JM, Hall PM, Carp NZ, O'Connell AP. Rapid resolution of duck hepatitis B virus infections occurs after massive hepatocellular involvement. *J Virol*; 66:1377-1388,1992.
67. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol*; 68:5792-5803,1994.
68. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghrayeb J, Reimann KA, Purcell RH. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol*; 77:68-76,2003.
69. Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, Ishikawa T, Runkel L, Schreiber RD. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* ; 91:3764-3768,1994.

70. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*; 4:25-36, 1996.
71. Tsui LV, Guidotti LG, Ishikawa T, Chisari FV. Posttranscriptional clearance of hepatitis B virüs RNA by cytotoxic T lymphocyte-activated hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci*; 92: 12398-12402,1995.
72. Sonsuz A. HBsAg (+) hastaya yaklaşım. Onuncu Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya,2008.
73. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem*; 43:1500-1506, 1997.
74. Sterneck M, Kalinina T, Günther S, Fischer L, Santantonio T, Greten H. Functiona analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*; 28:1390-1397,1998.
75. Özacar T, Bilgiç A, Usta Çelebi Ş. Hepatit B ve D virüsleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Öncü Basımevi, Ankara; 871-880,1999.
76. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. *Viral Hepatit,Viral Hepatitle Savaşım Derneği*; 118-122,2007.
77. Gözel N, Kronik Delta İnfeksiyonunun Demografik Klinikopatolojik ve Serolojik Bulgularının Kronik Viral B Hepatit İnfeksiyonu ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi: Elazığ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü,2010.
78. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 34:1225-1241,2001.
79. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology*; 34: 204-206,2001.
80. Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC, Hartmann H. Variant of hepatitis B virüs with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med*; 354: 1807- 1812, 2006.
81. Sirma H, Funk A, Gerlich W, Schildgen O.Does pre-treatment with lamivudine prime for adefovir resistance of hepatitis B virus infection? *J Antimicrob Chemother*; 60:448-449,2007.

82. Brechtbuehl K, Whalle SA, Dusheiko GM, Saunders NA. A rapid real time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virüs. *J Virol Methods*; 93: 105-113,2001.
83. Aydın K. Kronik hepatit B’de güncel tedavi. *ANKEM Derg*;20:203–207,2006.
84. Lauer G, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*; 345: 41–52,2001.
85. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am*; 20: 47-61,2006.
86. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isoaltion of a cDNA derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science*; 244:359- 362,1989.
87. Thomas DL, Leman SM. Hepatitis C. In: Mandell G, Bennet J. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone; 849,2000.
88. Pybus OG, Charleston MA, Grupta S, Harvey PH. Human origins and ancient human DNA. *Science*; 292:2323-2325,2001.
89. Tekeli E, Balık İ. Hepatit C virüsü virolojisi ve serolojisi. *Viral hepatit*;190, 2003.
90. Jagger J, De Carli G, Perry J, Puro V, Ippolito G. Occupational exposure to bloodborne pathogens: epidemiology and prevention. Chapter 28 in: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections* (4th edition). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 430-466,2003.
91. Murrey PR, Rosenthal KS, Pfaller MA *Tıbbi Mikrobiyoloji*; 645-659,2010.
92. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H ve ark. Predictive Factors of Virological Non Response to İnterferon-Ribavirin Combination Therapy forPatients İnfected With Hepatitis C Virus of Genotype 1b and High Viral Load, *J Med Virol*; 78(1):83-90,2006.
93. Usluer G. Kronik Hepatit C ’de Güncel Tedavi, *ANKEM Derg*; 22(2): 57-60,2008.
94. Ghany MG, Nelson DR. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology*; 54:1433-44,2011.

95. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*;55: 245-64,2011.
96. National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C, *Hepatology*; 36(5):3-20, 2002.
97. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C, *Hepatology*;39(4): 1147-1171,2004.
98. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC Predictive Value of Rapid Virological Response and Early Virological Response on Sustained Virological Response in HCV Patients Treated With Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin, *J Gastroenterol Hepatol*; 22:832-836,2007.
99. 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*; 22:615-633,2007.
100. Quer J, Esteban J. *Epidemiology*. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). *Viral hepatitis*. Third Edition ,Massachusetts, USA.. Blackwell Publishing.:407–425,2005.
101. World Health Organization, Geneva. *Weekly Epidemiological Record*;72:341–348, 1997.
102. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet*; 351: 351–355, 1998.
103. Rosen HR, Pawlotsky J-M. (eds). *Scientific Advances in Hepatitis C Virus*. *Clinics in Liver disease*; 7(1):1-293,2003.
104. Ökten A: Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi *Güncel Gastroenteroloji*;7:(3)187–191,2003.
105. Ayyıldız A, Aktaş AE, Yiğit N, Uslu H. Atatürk Ü Diş Hekimliği çalışanlarının hepatit B ve C yönünden incelenmesi. *Viral Hepatit Derg*; 2:113–115,2000.

106. Chou R, Clark E.C, and Helfand M. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*;140:462–464,2004.
107. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, Bedani PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron*;70(3):301–306,1995.
108. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health*; 86(5):655–661,1996.
109. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors:a case-control study. *Med J Aust*; 157:227–230,1992.
110. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*; 35: 295–300,2006.
111. Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma. In: Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 1*. Baskı.. Karakter Color A.Ş, Ankara; 199–221,2003.
112. Menedez SR, Garcia MR, Sanchez san Roman et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection*; 19:341–1433,1991.
113. Çakaloğlu Y, Kılıçturgay K. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi, *Viral Hepatit*, Tayt Ofset, İstanbul; 191–235,1994.
114. Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Arch Intern Med*; 163(9):1095–1098, 2003.
115. Pares A, Barrera JM, Caballeria J et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology*; 12(6):1295–1299,1990.
116. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. *Am J Gastroenterol*; 88(7):1022–1026,1993.

117. Sivri B, Gönen Ö, Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi, Nobel Tıp kitapevi, İstanbul; 555–570, 2007.
118. Uzunalımoğlu Ö, Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatitlerde Ekstrahepatik Manifestasyonlar. Viral Hepatit ,Viral Hepatitlerde Savaşım Derneği; 309–317,2003.
119. Takahashi K ve ark. P26 protein and 33 nm particle associated with nucleocapsid of hepatitis C virus recovered from the circulation of infected hosts. Virology; 191:431-434, 1992.
120. Bradley DW. The agent of non-A, non-B viral hepatitis. J Viral Meth;10:307-319, 1985.
121. Brown JL. Hepatitis C: The structure and biology of the virus and diagnostic tests. J Infect; 30:95-101, 1995.
122. Gessoni G ve ark. The stability of hepatitis C virus RNA after storage at +4 °C. J Viral Hepat; 7:283-286,2000.
123. Clark B. Molecular virology of hepatitis C virus. J Gen Virol; 78: 2397-2410, 1997.
124. Reed KE, Rice CM. Molecular characterization of hepatitis C virus Reesink HW: Hepatitis C virus, 2. edition. Basel Karger ;1-37,1998.
125. Bartholomeusz A, Thompson P. Flaviviridae polymerase and RNA replication. J Viral Hepat; 6: 261-270,1999.
126. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of the hepatitis C virus. Bailliere's Clin Gastroenterol; 14:241-254,2000.
127. Gomez J ve ark. Hepatitis C viral quasispecies. J Viral Hepat; 6: 3-16,1999.
128. Farci P. Hepatitis C virus. The importance of viral heterogeneity. Clin Liver Dis; 5:895-916,2001.
129. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clin Microbiol Rev; 223-235,2000.
130. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. Semin Liver Dis; 20:103-126,2000.
131. Webster G. ve ark. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. Bailliere's Clin Gastroenterol; 14:229-240,2000.

132. WHO global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat*; 6: 35-47,1999.
133. Reherman B. Interaction between the hepatitis C virus and the immun system. *Semin Liver Dis*; 20:127-141,2000.
134. Naito M ve ark. Serum hepatitis C RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology*; 19: 871-875,1994.
135. Kato N ve ark. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chainreaction: increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology*;18:16-20,1994.
136. Pawlotsky J-M. HCV infection. Virus host-interactions. *J Viral Hepat*;5 (suppl 1): 3-8, 1998.
137. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *NEng JMed*; 339: 1485-1492,1998.
138. Akıncı E, Bodur H, Tabak F, Balık İ, Tekeli E. HCV infeksiyonunda klinik ve tanı. *Viral Hepatit ,Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul*; 208-219,2007.
139. Yenen OŞ, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 820-835,2002.
140. Diestang JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. Ed: Hauser K, Longo B, Jameson F, Harrison's Principles of Internal Medicin, Mc Graw-Hill, New York; pp. 1844-1855, 2005.
141. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* ; 36: 74–83,2002.
142. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology* ; 28: 562–567, 1998.
143. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology*; 36: 84-92,2002.

144. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*; 3 (2): 47-52,2006.
145. West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. Ed: McNally PR, *Rheumatology Secrets*, Hanley& Belfus Inc., Philadelphia,; 161-165,2002.
146. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia; 1950-1981,2005.
147. Ustaçelebi Ş. Hepatit B ve D virusları. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*; 1:871-880, 1999.
148. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit B virusu. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*; 1(2):1350-1370,2002.
149. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*;1123-1155,1998.
150. Oğuz P, Şaşmaz N, Cengiz D, Onaran L. HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında ve taşıyıcılarda delta hepatiti, *Gastroenteroloji*; 2:138-140,1991.
151. Kalinin AL, Zhavoronok SV, Mikhailov MT ve ark. Viral hepatitis delta in the Republic of Belarus. *Zh Microbiology Epidemiology Immunobiology*; 6:74-77, 1998.
152. Taylor J, Negro F, Rizzetto M. Hepatitis delta virus: from structure to disease expression. *Reviews in Medical Virology*;2:161-167,1992.
153. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.*;28(4):494-498, 2008.
154. Tosun S. Ülkemizde universal (kitlese) HBV aşılmasının 10.yıl sonuçlarının değerlendirilmesi. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi,3-6 Nisan Antalya; 2008.
155. Okten A. Kronik viral hepatitler ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisinde yıllara göre dağılım.

156. Özacar T, Hepatit D Virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 1905-1910, 2008.
157. Nakano T, Shapiro CN, Hadler SC, Casey JL, Mizokami M, Orito E, et al. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. *J Gen Virol*; 82: 2183-2189, 2001.
158. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, Bonino F, Rosina F, Santantonio T, et al. Human CD4+ Tcell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol*; 71: 2241-2251,1997.
159. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A*0201- restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol*; 85:3089-3098, 2004.
160. Aslan N, Yurdaydin C, Wiegand J, Greten T, Ciner A, Meyer MF, et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. *J Viral Hepat* 13: 505-514,2006.
161. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis Delta: Immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis*; 28: 133–138,2010.
162. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology*; 34: 404-410,2001.
163. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*; 32: 1106-1110, 2000.
164. Wedemeyer H. Hepatitis D-Diagnostic procedures and therapy. *Hepatology*; 155-167,2009.
165. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M. Hepatitis B virüs, hepatitis D virus coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis*; 174: 920-926,1996.

166. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve Delta. Hepato- Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi; 67-78,2002.
167. Maggiore G, Hadehouel M, Sessa F, Vinci M, Craxi A, Marzani MD. A retrospective study of the role of delta agent infection in children with HBsAg positive chronic hepatitis. *Hepatology*; 5: 7-9,1985.
168. Caredda F, Rossi E, d' Arminio Monforte A, Zampini L, Re T, Meroni B. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: Indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis*; 151: 925-928,1985.
169. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of antidelata and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet*; 1: 1215-1218,1980.
170. Meşe S. HBsAg Pozitif Kan Donörlerinde HDV'nin Serolojik ve Moleküler Yöntemler Kullanılarak Araştırılması, Dicle Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi: Diyarbakır,2008.
171. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta Hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*; 6: 211-229,1993.
172. Çelen MK. HDV enfeksiyonunun doğal seyri. Tabak F, Balık İ (eds). *Viral Hepatit*, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Expres Matbaası,; 183-186,2009.
173. Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg*; 63: 221-224,2000.
174. Dienes HP, Purcell RH, Popper H, Ponzetto A. The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol*; 10: 77-84,1990.
175. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, Strebkova EA, Kidd AH, Alexeyev OA, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol*;38:3311-3316,2000.

176. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarkhuu O, Nishizawa T, et al. Infection with hepatitis A, B, C and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. *J Med Virol*; 78: 542-550,2006.
177. Hoşoğlu S, Tabak F, Balık İ, Tekeli E. HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı, *Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, İstanbul*; 270-274,2009.
178. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*; 155: 931-935,1987.
179. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digestive Dis Sci*; 46:1022-1028,2001.
180. Moriyama M, Taira M, Matsumura H, Aoki H, Mikuni M, Kaneko M, et al. Genotype Analysis, Using PCR with Type-Specific Primers, of Hepatitis B Virus Isolates from Patients Coinfected with Hepatitis Delta Virus Genotype II from Miyako Island, Japan. *Intervirology*; 46: 114–120,2003.
181. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*; 130: 1625-1635,2006.
182. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*; 44: 988-995,2007.
183. Bozdayı M, Kural A, Özdemir S, Cengiz D, Türkvan M. Donörlerde HbsAg ve delta antikoru sıklığı. *Endoskopi Dergisi*; 12: 26-32,1991.
184. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karaichi. *World J Gastroenterol*; 13: 2604-2607,2007.
185. Sakugawa H. Determination of hepatitis delta virus (HDV)-RNA in asymptomatic cases of HDV infection. *Am J Gastroenterol*; 92: 2232-2236,1997.

186. Wu JC, Li CS, Chen CL, Sheng WY, Lee SD, Lo KJ. Factors associated with viremia and elevated transaminase levels in asymptomatic hepatitis D virus-infected risk groups. *J Med Virol*; 42: 86-90,2005.
187. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y.. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int*; 30: 430-437,2009.
188. Viral Hepatit Dergisi, II Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu, Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi, *Viral Hepatit Dergisi*; 13: 51- 56,2008.
189. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int*; 26: 805-810, 2006.
190. Wedemeyer H, Boker KH, Pethig K, Petzold DR, Flemming P, Tillmann HL, et al. Famciclovir treatment of chronic hepatitis B in heart transplant recipients: a prospective trial. *Transplantation*; 68: 1503-1511,1999.
191. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol*; 37: 266-271,2002.
192. Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, Vossen AC, Niesters HG, Zondervan PE, et al. Lamivudine high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients coinfectd with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat*; 7: 428-434,2000.
193. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*; 12:2-9,2005.
194. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Senturk H, Karaaslan H, Akdogan M. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat*; 15: 314-321,2008.
195. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Rios P, Martinez-Alarcon J, Bottecchia M, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIVHBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther*;13: 97-102,2008.

196. Casey J, Cote PJ, Toshkov IA, Chu CK, Gerin JL, Hornbuckle WE. Clevudine inhibits hepatitis delta virus viremia: a pilot study of chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother*; 49: 4396-4399,2005.
197. Doğancı T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*;11: 418-420, 2005.
198. <http://www.vhsd.org> Erişim tarihi: 08.10.2015. saat: 19.20
199. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR*; 54(No. RR-16),2005.
200. Karaoğlu L, Pehlivan E, Gunes G, Genc M, Tekerekoglu SM, Ercan C, Egri M, Yologlu S. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccination in children aged 1 -3 years in Malatya, Turkey, *New Microbiol*;26 (4): 311-319,2003.
201. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up, *Ann Intern Med*, 142: 333 -341,2005.
202. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006
203. www.cdc.gov Erişim tarihi: 9.10.2015 saat: 20.00
204. Banatvala JE, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory, *Vaccine*;19:877-885,2001.
205. Cetinkaya F, Gurses N, Ozturk F. Hepatitis B seroprevalance among children in a Turkish hospital. *J Hosp Infect*;29:217-219,1995.
206. Aypak C, Yüce A, Yıkılkan H, et al. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children. *Eur J Pediatr. Dec*;171(12):1761-1766,2012.

207. Kaya A, Erbey MF, Okur M, Sal E. Van Yöresinde 0-18 Yaşları Arasındaki Çocuklarda Hepatit B Virüsü Seropozitifliği ve Aşılama Durumu *J Pediatr Inf*;5: 132-135, 2011.
208. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A, Külcü NU, Say A. 9 Ay - 8 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Aşılama Durumları, *Çocuk Dergisi*;10(3):116-121,2010.
209. Özen M, Yoloğlu S, Işık Y, Yetkin G. Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda AntiHBs seropozitifliği. *Türk Pediatri Arşivi*; 41: 31-35,2006.
210. Şahin Y, Aydın D. Altı yaş altı çocuklarda hepatit B seroprevalansı, *Fırat Tıp Dergisi*; 10: 169-72,2005.
211. Kılıçaslan B, Altınkaynak S, Selimoğlu MA. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine getirilen çocuklarda hepatit B virüsü serolojisi. *Çocuk Dergisi*; 4:37-41,2004.
212. Ayvaz A, Nur N, Engin A, Çetinkaya S. Sivas il merkezinde yaşayan ilkököl birinci sınıf öğrencisi çocuklarda hepatit B ve hepatit C yaygınlığı, *Türk Ped Arşivi*;45:132-136, 2010.
213. Ali SA, Donahue RM, Qureshi H, Vermund SH. Hepatitis B and hepatitis C in Pakistan: prevalence and risk factors. *Int J Infect Dis*;13:9-19,2009.
214. Lin JB, Lin DB, Chen SC, Chen PS, Chen WK. Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, and E viruses infection among preschool children in Taiwan. *J Med Virol*; 78:18-23, 2006.
215. Al-Tawfiq JA, Anani AA. Profile of viral hepatitis A, B, and C in a Saudi Arabian hospital. *Med Sci Monit*;14: 52-56,2008.
216. Quoilin S, Hutse V, Vandenberghe H. A population-based prevalence study of hepatitis A, B and C virus using oral fluid in Flanders, Belgium. *Eur J Epidemiol*;22:195-202, 2007.
217. Alter HJ. Clinical, virological and epidemiological basis for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol*;11 Suppl 1:19-25,1990.
218. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*;1341(8):556-562, 1999.

219. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*;355(9207):887-891,2000.
220. He Y, Zhang J, Zhong L. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Chengdu, China. *J Med Virol*;83(4):616-621,2011.
221. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int*;31 Suppl 2:61- 80,2011.
222. Gao X, Cui Q, Shi X. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*;11:88,2011.
223. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, et al. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*;14(12):1024- 1031,2010.
224. CDC the ABCs of Hepatitis Fact Sheet,Publication No. 21–1076,2010.
225. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*;Volume 52, Supplement S1, 697A,2010.
226. CDC Viral hepatitis surveillance United States, 2010.
227. Zou S, Strammer SL, Dodd RY. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. *Transfus Med Rev*;26(2):119-128,2012.
228. Gurol E, Saban C, Oral O, et al. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol*;21(4):299-305,2006.
229. Acar A, Kemahli S, Altunay H, et al. HBV, HCV and HIV seroprevalence among blood donors in Istanbul, Turkey: how effective are the changes in the national blood transfusion policies? *Braz J Infect Dis*;14(1):41-46,2010.
230. Hyans KC, Riddle J, Rubertone M, Trump D, Alter MJ, (rues DF, Hon X, Noinam 0, Reef LB. Prevalence and incidence of hepatitis c virus infection in the US military:A seroepidemiologic survey of 21 troop. *Am j Epid*.; 153:764-770,2001.

231. Dikici B. Çocuklarda HCV enfeksiyonu. 8. Ulusal Viral Hepatit kongresi, 2-5 Eylül Antalya, Kongre kitabı;17,2006.
232. Barak S, Yoldaşlan E, Kılıç B. Adana ili yarı kırsal alanda yaşayan 10 yaş üzeri kişilerde HBsAg ve anti-HCV prevalansı, Enfeksiyon Dergisi;16:133-40,2002.
233. Zeyrek CD, Zeyrek FY, İşcan A, Sevinç E. Şanlıurfa'da çocuklarda hepatit A,B,C seroprevalansı,Viral Hepatit Derg;1:467-468,2002.
234. Akbulut HH, Çelik İ, Güngör S, Aydınoglu H, Dogan Y. Elazığ İli 7-14 yaş arası çocuklarda hepatit virüsleri seropozitiflikleri,Viral Hepatit Dergisi;1:266-269,2001.
235. Şahin K, Durmaz R, Özerol İH. Farklı sosyoekonomik ve yaş gruplarındaki sağlıklı kişilerde anti-HCV pozitifliğinin araştırılması,V. Ulusal viral hepatit kongresi kongre kitabı,Ankara; P-C12,2000.
236. Atabek ME, Ural O, Çoban H. Konya'da çocuklarda hepatit A, B ve C seroprevalansı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;44: 66-70,2001.
237. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV prevalansının yaş ve cinsiyete göre dağılımı,Viral Hepatit Dergisi; 8:88-106,2003.
238. Kaplan Ö, Bakıcı MZ, Çelik C, Kayataş M, Candan F. Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi Hastalarının HBsAg ve Anti HCV Seropozitiflikleri, Viral Hepatit Dergisi;19(3):126-130,2013.
239. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Sekiz Aylık Dönemde Laboratuvarımızda Saptanan Hepatit B ve Hepatit D Seroprevalansı, Viral Hepatit Dergisi;17(1): 22-26, 2011.
240. Koruk ST, Duygu F, Karaağaç L, Koruk İ, Çakmak A, Sırmatel F. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2009 Yılları Arasında Takip Edilen Çocuk Kronik Hepatit B Hastalarının Özelliklerinin İncelenmesi, Viral Hepatit Dergisi;16(3): 87-92,2010.
241. 241. Sönmez E, Kutlu O, Bayındır Y ve ark. 0-6 yaş grubunda hepatit A, B, C, D, E virüs enfeksiyonlarının prevalansının saptanması. Viral Hepatit Derg; (1): 12-17,2000.

242. Berresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, McMahon BJ, Hjuler T, Simonetti J. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland , *J Viral Hepat*; 17(3);162-170,2010.
243. Ojima T, Uehara R, Hepatitis delta virus infection in Mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity. *Am J TropMedHyg*; 75: 365-369,2006.
244. Drobeniuc J, Hutin YJF, Harpaz R, Favorov M, Melnik A, Shapiro CN. Prevalance of hepatitis B,D and C virus infection among children and pregnant women in Moldova: additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination of infants, *Epidemiol Infect*;123:463-467,1999.

