



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**AKUT HEPATİT B TANISI ALAN HASTALARIN SEROLOJİK VE
MOLEKÜLER BULGULARININ İRDELENMESİ**

**Hazırlayan
Abdullah Yaylı**

**Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksel Lisans Tezi**

**Danışman
Prof. Dr. Gülgün Yenişehirli**

TOKAT 2019



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**AKUT HEPATİT B TANISI ALAN HASTALARIN SEROLOJİK VE
MOLEKÜLER BULGULARININ İRDELENMESİ**

**Hazırlayan
Abdullah Yaylı**

**Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksel Lisans Tezi**

**Danışman
Prof. Dr. Gülgün Yenişehirli**

TOKAT 2019

AKUT HEPATİT B TANISI ALAN HASTALARIN SEROLOJİK VE MOLEKÜLER BULGULARININ İRDELENMESİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi : 09.04.2018

Jüri Üyeleri (Unvan,Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : Prof.Dr.Yunus BULUT

Üye : Prof.Dr.Gülgün YENİŞEHİRLİ

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Ayşe Hümeysra TAŞKIN KAFA

.....
.....
.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 29/07/2019 tarih ve 15/07 karar sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

: Doç.Dr.Fikret GEVREK



ETİK SÖZLEŞME

T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(.../.../200...)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Abdullah Yaylı

İmzası

.....

TEŞEKKÜR

Çalışmam ve Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam **Prof Dr Gülgün Yenişehirli**'ye,

Araştırmanın laboratuvar kısmında destekçi olarak kıymetli zamanlarını ayıran değerli meslektaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimime olan katkıları için tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hastane ve laboratuvar teknisyenlerine,

Akademik tez hazırlama kısmında yardımcı olan Mustafa Oflaz'a,

Sevgisiyle, güleryüzüyle, desteğiyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan kıymetli eşim Neslihan Yaylı'a teşekkürü bir borç bilirim.

Abdullah Yaylı

ÖZET

HBV enfeksiyonu tüm Dünyada görülen en yaygın enfeksiyonlardan biri olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yüzyıllar boyunca insanoğlu yaşamak için birçok virüs ve bakteriyile savaştı. Bu kimi zaman sıtma, kimi zaman tüberküloz, kimi zaman da AIDS oldu. Ama bilim ve teknoloji ne kadar geliştirse de bakteri ve virüsler maske değiştirerek bu gelişime cevap verdiler. İşte insanoğlunu tehdit eden hepatit gerçeği de böyle oluştu. Çağın vebası olan ve tüm dünya doktorlarının tedavi edebilmek için adeta geceli gündüzlü çalıştığı viral hepatitler özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin içinde bulunduğu en büyük sağlık problemidir.

Bu çalışmanın amacı, anti HBcIgM testinin rutin tarama yöntemleri arasında kullanılmasının transfüzyon kaynaklı Hepatit B bulaşma riski açısından önemi olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bu amaçla; 2005-2015 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarında Anti HBcIgM pozitifliği saptanan hastaların başvurdukları dönemde Hepatit B için serolojik markırları ve HBV DNA test sonuçları dosyalarından retrospektif olarak değerlendirmiştir.

Bu çalışma 2005-2015 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniğine başvuran 15 000 hastada retrospektif olarak araştırılmıştır. Hastaların HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT değerleri dosya kayıtlarından alınmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 48 hastada Anti-HBcIgm pozitif olarak tesbit edilmiştir ve bu hastaların 9'unda HBsAg negatif olarak tesbit edilmiştir.

Hastaneye başvuran normal poliklinik hastaları ve kan vermek için kan merkezlerine başvuran kan dönörleri için bakılan eliza markırlarının yanı sıra anti HBcIgM testininde rutin olarak istenmesi pencere döneminde HBV enfeksiyonunun tesbit edilmesi açısından önemli olacaktır.

ABSTRACT

HBV infection is one of the most common infections in the world and is an important public health problem in our country. For centuries, mankind fought many viruses and bacteria to survive. This was sometimes malaria, sometimes tuberculosis, and sometimes AIDS. But as science and technology developed, bacteria and viruses responded to this development by changing masks. This is how the reality of hepatitis threatens human beings. Viral hepatitis, which is the plague of the age and where doctors all over the world work day and night to treat, is the biggest health problem especially in developing and underdeveloped countries.

The aim of this study was to evaluate whether the use of anti-HBcIgM test among routine screening methods is important for transfusion-induced hepatitis B transmission risk. For this purpose; The patients who were found to be anti HBcIgM positive in the microbiology laboratory between 2005 and 2015 were evaluated retrospectively from the files of serological markers and HBV DNA test results for Hepatitis B at the time of admission.

This study was retrospectively investigated in 15 000 patients who applied to the outpatient clinic of Gaziosmanpasa University Research and Application Hospital between 2005 and 2015. HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT values of the patients were taken from the file records. In this retrospective study, anti-HBcIgm was positive in 48 patients and HBsAg was negative in 9 of these patients.

Routine request for the anti-HBcIgM test as well as the ELIZA markers for blood donors who are admitted to the hospital and blood donors who apply to blood centers for blood donation will be important for detecting HBV infection in the window period.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsü	3
2.1.1. Genom Yapısı	3
2.1.2. Viral Yaşam Döngüsü.....	5
2.1.2. HBV Genotipleri.....	6
2.1.3. Virüsün Stabilitesi.....	6
2.2. Patogenez	7
2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.3. Bulaşma Yolları	9
2.4. Tanı	12
2.4.1. Seroloji.....	12
2.4.2. Karaciğer Biyopsisi.....	14
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.5. Enfeksiyonun doğal seyri, persistan ve latent enfeksiyon	15

2.6. Tedavi	17
2.7. Korunma	18
2.7.1. HBV ile Karşılaşma Sonrası Korunma	20
3. MATERYAL METOD	21
3.1. Hepatit B Virus Belirteçleri (HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT).....	21
3.2. HBV DNA İçin Kullanılan Cihazlar ve Kitleri	21
3.3. Real-Time PCR Cihazının Çalıştırılması.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	26
KAYNAKLAR	28

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Viral hepatit B belirteçleri ve önemleri	14
Tablo 2. Termal döngüler.....	22
Tablo 3. HBcIgM pozitif bulunan hastaların HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT değerleri.....	23
Tablo 4. HBcIgM pozitifliği saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları	24
Tablo 5. HBcIgM pozitifliği saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları	24
Tablo 6. Anti HBcIgM pozitif bulunan hastaların HBV DNA yükleri.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. HBV genom yapısı	5
---------------------------------	---



KISALTMALAR LİSTESİ

AKY	: Akut karaciğer yetmezliği
C	: Core veya nükleokapsid geni
HBcAg	: Hepatit B virüs core (çekirdek) antijeni
HBcIgM	: Anti-hepatit B core antijeni
HBeAg	: Hepatit B virüs early (erken) antijeni
HBsAg	: Hepatit B virüs surface (yüzey) antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
ORF	: Open reading frame
P	: Polimeraz) geni
S	: Surface=yüzey, zarf geni

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak Karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1).

Hepatit B virüsü (HBV), bir RNA pregenomunun ters transkripsiyonuyla çoğalan hepatotropik DNA virüsleri ailesinin prototip üyesi olan Hepadnaviridae'dir ve insanları enfekte eder. HBV, belirgin virolojik özelliklere ve coğrafi dağılımlar sahip sekiz genotip (A'dan H'ye) içermektedir. Her genotipin nükleotid sekansı, diğerlerinden nükleotit % 8 farklılık gösteririr (2,3).

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik Hepatit B (KHB)'lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir (4).

Akut HBV enfeksiyonunun tanısı için en güvenilir yöntem Anti-HbcIgm varlığının gösterilmesidir. Anti-HbcIgm kanda antijenemisinden birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve aylarca kanda saptanabilir. Nadiren hastalar pencere döneminde başvurabilir. Pencere döneminde HbsAg negatifleşmiştir fakat Anti-Hbs oluşmamıştır. Viral klirensin hızlı olduğu bu hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu için tanı koyduracak tek markır Anti-HbcIgm varlığıdır (5).

Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelmenin sağlanması, HBV'nin eredikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi, yaşam süresinin uzatılmasıdır (6,7).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleriyle yaklaşık 177 ülkede Hepatit B aşılması ulusal sağlık programına alınmıştır. Ülkemizde de Hepatit B aşısı 1998 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından rutin aşı şemasına dahil edilmiştir (8).

Kan donörleri için yapılan rutin taramalarda Hepatit B enfeksiyonu açısından HBsAg'e bakılmaktadır. Fakat yapılan birçok çalışmada HBsAg negatif olup anti HbcIgm pozitif olan donörlerden HBV geçişi olabileceği gösterilmiştir (9).

Türkiye’de HBsAg prevalansı Ege, Marmara: %3.47, Orta Anadolu, Akdeniz, Karadeniz: %4.86, Doğu, Güney Doğu Anadolu: %6.72 arasındadır. Ülkemizde kan donörlerinde Hepatit B taraması için sadece HBsAg çalışılmakta; anti HBcIgM ve HBV NAT testleri kullanılmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, anti HBcIgM testinin rutin tarama yöntemleri arasında kullanılmasının transfüzyon kaynaklı Hepatit B bulaşma riski açısından önemi olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bu amaçla; 2005-2015 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarında Anti HBcIgM pozitifliği saptanan hastaların başvurdukları dönemde Hepatit B için serolojik markırları ve HBV DNA test sonuçları dosyalarından retrospektif olarak değerlendirmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

B tipi hepatit, serum hepatiti, uzun kuluçka süreli hepatit olarak adlandırılan hastalığın etkenidir (10). Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu kronikleşen en yaygın viral enfeksiyonlardan biridir (11).

Hepatit B virüsü Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1). HBV, 42-47 nm çapında, viral polimeraz kovalent olarak bağlanmış, kısmen çift sarmallı, dairesel (rc) bir DNA genomunu çevreleyen ikozahedral kapsidli zarflı bir virüstür. Zarf, az miktarda hücrel kaynaklı bir lipit ve üç hepatit B yüzey proteini içerir. Bu yapının içinde 25-27 nm çapında ikozahedral yapıda nükleokapsid bulunur ve içerisinde nükleik asit, viral polimeraz ve ilişkili proteinler bulunur. Tübüler ve küresel partiküller ise 20 nm boyutundadır ve büyük oranda yüksek immunojenik viral yüzey glikoproteininin (HBsAg) yapısına katılırlar. HBV DNA yüksek derecede yoğundur ve kodlama organizasyonu gelişmiştir. Genetik bilginin tamamı uzun sarmalda kodlanmıştır (12).

Akut HBV enfeksiyonunun prognozu yaşa bağlıdır. Kabaca Yenidoğanların % 95'i, çocukların % 20-30'u (1-5 yaş arası) ve yetişkinlerin % 5'inden azı kronik enfeksiyon geliştirir. Bebeklerde evrensel HBV aşısının uygulanması, dünyanın birçok yerinde keskin bir düşme sıklığı ile sonuçlanmıştır (13).

HBV ile enfekte hastaların %15- 40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) geliştiği ve %15- 25'inde HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölüm riski bulunduğu tahmin edilmektedir (14,15).

2.1.1. Genom Yapısı

HBV'de genetik bilginin tamamı uzun zincir üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (ORF: open reading frame) sahiptir (16).

HBV genotipine bağı olarak 3182-3248 nükleotidinden oluşan kısmen çift sarmallı fakat kovalent olarak kapalı olmayan dairesel (ccc) DNA genomuna sahiptir. Genom kısa terminal fazlalığına sahip tam bir negatif DNA sarmalında ve olgun nükleokapsidlerde değişken uzunlukta bir tek sarmallı bir değişken boşluk bırakıp virüs salgılayan daha kısa bir pozitif DNA sarmalından oluşur (17,18).

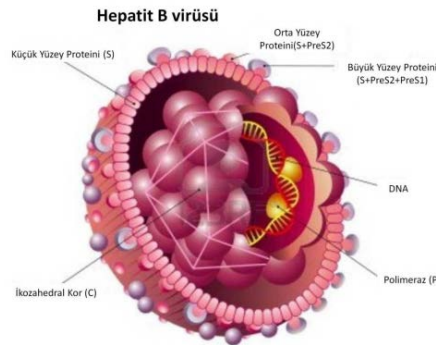
Negatif iplikçikteki 5' uç, viral polimerazın N-terminal kısmına kovalent olarak bağlanır. 5' ucunda pozitif zincir RNA pregenomunun 5' ucundan türetilen bir başlıklı RNA oligonükleotidi ile bağlantılıdır ve pozitif iplikli DNA sentezi için primer görevi görür. Genom, yüzey, ön çekirdek / çekirdek, polimeraz ve X proteinlerini ifade eden, kısmen örtüşen dört açık okuma çerçevesinden (ORF'ler) oluşur. Her bir ORF en az bir başka ORF'yle üst üste biner, polimeraz ORF diğerleri ile örtüşür ve her nükleotit en az bir ORF'nin bir parçasıdır. PreS1, preS2 ve S ORF'lerin translasyonu, sırasıyla yüzey proteinleri, LHB, MHB ve SHB'nin ekspresyonuna gerçekleşir. Dört promotör (preC / C, preS1, S ve X) ve iki arttırıcı (Enh1 ve Enh2) ORF'lerle üst üste gelir. Destekleyiciler, farklı başlangıç kodonlarının kullanımıyla yedi proteinin ekspresyonuna izin veren 3,5, 2,4, 2,1 ve 0,9 kb'lik haberci (m) RNA'ların transkripsiyonunu başlatır. Hepsi pozitif yönelime sahiptir, 5' başlığına sahiptirler, 3' uçlarında poliadeline edilirler ve viral gen ürünleri için mRNA'lar olarak görev yaparlar. Tüm viral RNA'ların transkripsiyonunu uyaran Enh1, S ve X ORF'ler arasında bulunur ve daha az güçlü bir arttırıcı olan Enh2, preC / C promotörüyle üst üste biner. Arttırıcılara ek olarak, diğer düzenleyici elementler tanımlanmıştır: Enh1 ve Enh2 arasında bir glukokortikoid duyarlı eleman (GRE) bulunur; bir CCAAT elemanı, giriş öncesi preS1 ptometerinin transkripsiyonunu düzenler ve S mRNA'nın transkripsiyonunu aktive eder ve negatif düzenleme elemanının (NRE) sadece ön-çekirdekli / çekirdek mRNA'yı inhibe eder (17).

Yüzey proteinleri: HBV yüzey proteini: hücreli lipid materyali ile birlikte küçük (SHB), orta (MHB) ve büyük (LHB), viral zarfı oluşturur. Hepatit B yüzey antijeninin % 80'ni temsil eden SHB antijeni (HBsAg) yüksek oranda immünojeniktir ve konağın HBE' ye immün tepkisini tetikler. LHB, MHB'nin aksine, enfeksiyon ve viral morfogenez için esastır. Virionların ve filamentlerin HBsAg'ının% 10-30'unu temsil eder. LHB, hepatositlere viral girişinde rol oynar, ancak bu süreçte SHB de gerekli olabilir (17).

Çekirdek proteini ve 'e' antijeni: Çekirdek proteini (C), nükleokapsitin ana yapısal bileşenidir. PreC / C ORF, bir ön-çekirdekli / çekirdek füzyon proteinine kopyalanır. Endoplazmik retikuluma girişte, 19 amino asit, precore proteinin N-terminal ucundan bir sinyal peptidaz ile ayrılır. Golgi bölmesine taşındığında, ilave amino asitler C-terminal ucundan Golgi içi proteazlar tarafından uzaklaştırılır. Bu antijen serum içine salgılanır. HBe'nin biyolojik fonksiyonu hala çözülmemiştir (17).

X proteini: X proteininin (Hbx), viral replikasyon için gerekli olan bir transkripsiyonel düzenleyici regülatör olduğu gösterilmiştir. Kendisini DNA'ya bağlamazken, HBV arttırıcıları / promotörlerinden ve onkogenleri de içeren hücrel gen promotörlerinden transkripsiyonu düzenler. HBV regülasyonu ve patogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (17).

P(Polimeraz) proteini: Polimeraz (P) dört alana sahiptir: pregenomik viral RNA'nın ters transkripsiyonu için bir protein primer olarak görev yapan bir terminal alanı; belirgin fonksiyonu olmayan bir ara bölge, ters transkripsiyon aktivitesine sahip olan polimeraz alanı; ve ters transkripsiyon sırasında RNA şablonunun bozulmasından sorumlu olan RNase H alanıdır (Şekil 1) (17).



Şekil 1. HBV genom yapısı (19)

2.1.2. Viral Yaşam Döngüsü

Hem akut hem de kalıcı enfeksiyon sırasında, yüksek seviyede bulaşıcı HBV partikülleri (virionlar) kan dolaşımında aşırı miktarda boş partikül ile birlikte dolaşır. Virüsün ana hedefleri olan hepatositler, kan akışından karaciğer sinüzoidlerini düzenleyen endotel ve Kupffer hücreleri ile ayrılır. Karaciğer sinüzoidal endotel

hücreleri, 50-100 nm çapında fenestrasyon içeren uzun sitoplazmik bileşenlere sahiptir. Virüslerin, bu fenestrasyonlardan karaciğerin sinüoitlerinden, hepatositlerin yüzeyine hemen bitişik olan Disse aralığına geçtiği düşünülmektedir. Enfeksiyöz virionlar, LHB'lerin (ve belki de zarf lipidinin) PreSI bölgesi vasıtasıyla, hepatosit yüzeyindeki spesifik, henüz tanımlanamayan, reseptörlere bağlanır. HBV daha sonra, hepadnaviridae ailesinin tüm üyeleri tarafından paylaşılan bir karakteristik replikasyon stratejisinin ardından ilerler (18,20,21,22).

Nükleokapsit, sitoplazmaya salınır ve mikro tüpler ile çekirdeğin yakınındaki mikrotübül örgütlenme merkezine (MTOC) aktarılır. Nükleokapsidin MTOC'den çekirdeğe nasıl geçtiği bilinmemektedir (22).

2.1.2. HBV Genotipleri

A, B, C, D, E, F, G olmak üzere 7 genotipi bulunur. Genotip A Kuzey Avrupa, Genotip B ve C Asya, Genotip D Akdeniz ülkeleri, Genotip E Afrika, Genotip F Orta Amerika da en sık görülür. 2000 yılında tanımlanan Genotip G için yeterli veri yoktur. Ülkemizde genotip D en sık görülür (10).

2.1.3. Virüsün Stabilitesi

Yüksek ısıya dayanıklıdır. 60⁰C'de 10 saat, kaynatılmayla 1 dakika Otoklavda 15-20 dakikada ölürlür. %70 etil alkol ile muamelede 2-3 dakika, Sodyum klorid ile muamelede 10 dakikada ölürlür. 30-32°C 6 ay, -20°C 15 yıl canlı kaldığı gösterilmiştir (10,23).

HBV genomunun değişkenliği, özellikle B/C ve A/D genotipleri arasında rekombinasyonla daha da artırılabilir. HBV genotipleri, E ve G genotipleri hariç, alt genotiplere bölünebilirler. Her alt genotip, diğerlerinden nükleotit sekansının %4'ünden daha farklıdır. Bugüne kadar tarif edilen genotip başına alt genotiplerin sayısı üç ila beş arasında değişmektedir (24).

2.2. Patogenez

Enfeksiyonun klinik sonucu, HBV replikasyonu ile konak immün yanıt arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. HBV, doğal immün yanıtın zayıf bir indükleyicisidir (25,26).

Akut HBV enfeksiyonundan serolojik iyileşmesi olan kişiler, HBV genomunun farklı bölgelerinde çeşitli epitoplara karşı güçlü T-hücre yanıtına sahiptir. Buna karşılık, kronik olarak HBV ile enfekte olmuş hastalar, birkaç epitopa zayıf T-hücresi tepkilerine sahiptir (27,28,29).

Spontan HBeAg seroversiyonu yapılan hastalarda ve antiviral tedaviye virolojik cevap veren hastalarda, immünoterapinin ardından sıralı tedavinin, viral klirens şansını artırabileceğini öne süren immün fonksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir (30,31).

HBV'ye verilen immün cevapların olumsuz etkileri olabilir. Aşırı saldırgan immün yanıtın fulminan HBV enfeksiyonunun nedeni olduğu düşünülmektedir ve alanin aminotransferaz konsantrasyonlarında alevlenmeler olan kronik hastalığın alevlenmelerine immün tepkiler aracılık etmektedir. Her ne kadar bazı alevlenmelere HBV DNA konsantrasyonlarında düşmeler ve ardından HBeAg karşıtı HBe serokonversiyonuna (enfekte hepatositlerin başarılı bir şekilde immün klirensini temsil eder) düşmeler eşlik etse de, diğer alevlenmeler, HBV DNA konsantrasyonlarında geçici immün klirensini temsil eden HBV DNA konsantrasyonlarıdır. Tekrarlayan alanin aminotransferaz alevlenmeleri siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artırır. Hücrel immün yanıtların aracılık ettiği hepatik dışavurumların yanı sıra, ekstrahepatik dışavurumlar, esas olarak glomerülo nefrit ve poliartitit nodosa içeren vaskülit, sirküle eden dolaşım kompleksleri üreten humoral yanıtların dengesizliğinin bir sonucu olarak gelişebilir (32).

Hastaların %20 ila 30'unda HBV enfeksiyonunun, viral DNA veya alanin aminotransferaz konsantrasyonlarında veya her ikisinde de HBeAg serokonversiyonundan sonra reaktivasyonu görülür. Bu hastalar HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyon fazındadır; bu sırada çoğu hastada ön mutasyonlar veya bazal çekirdek promotör mutasyonları veya her ikisi de saptanabilir. Aktif hastalığı olan HBeAg negatif hastalar karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom riskini artırırken, fazla kalanlar için görünüm mükemmeldir (33).

Genel olarak, perinatal yolla alınan HBV enfeksiyonu olan erkeklerin % 40'ı ve kadınların % 15'i karaciğer sirozu veya hepatoselüler karsinomdan ölecektir (34).

Tayvan'da 3342 tedavi edilmemiş, sirozik olmayan HBsAg pozitif kişiden oluşan bir popülasyon temelli çalışmada, karaciğer sirozu görülme sıklığı 100000 kişi başına 838,1 ve hepatoselüler karsinom oranı 100000'de 306,3 olarak bulunmuştur. Sirozu olan kişilerde, hepatoselüler karsinom insidansı 100000 kişi-yıl başına 8000 olgu kadar yüksek olabilir (35).

Kronik HBV enfeksiyonu olan beyaz insanlarda hepatosellüler karsinom insidansı, kronik olarak enfekte olmuş Asya insanlarından daha düşüktür. Dünya çapında yayınlanmış çalışmalara bakıldığında, hepatoselüler karsinomun yıllık insidansının sirozlu HBsAg pozitif kişilerde% 2-3, siroz olmayanlarda% 1'den az olduğu tahmin edilmektedir (36,37).

2.2. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun kabaca % 30'u mevcut veya geçmiş HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtlarını göstermektedir. 2010 yılında toplam karaciğer kanseri mortalitesinin yaklaşık yarısı HBV enfeksiyonuna atfedilmiştir ve 1990'dan 2010'a kadar, karaciğer kanseri ile ilişkili dünya çapında ölüm oranı % 62 oranında artmış ve siroz ile ilişkili olanlar % 29 oranında artmıştır (38).

Akut HBV enfeksiyonunun sonucu yaşa bağlıdır. Kabaca yenidoğanların % 95'i, çocukların % 20-30'u (1-5 yaş arası) ve yetişkinlerin % 5'inden azı kronik enfeksiyon geliştirir. Bebeklerde evrensel HBV aşısının uygulanması, dünyanın birçok yerinde keskin bir düşüş ile sonuçlanmıştır. Ancak aşı kapsamı, batı Pasifik ve Amerika'daki % 90'dan, güneydoğu Asya'daki % 56'ya ve dolayısıyla HBV enfeksiyonunun küresel prevalansına göre değişmektedir. HBV ile enfekte olmuş bireylerin % 45'i, Çin, güneydoğu Asya, Afrika'nın çoğu, Pasifik Adaları, Orta Doğu'nun bir kısmı ve Amazon havzasını içeren oldukça endemik bölgelerde (yani % 8 oranında yaygın olanlarda) yaşamaktadır (39).

Bu bölgelerde, enfeksiyonların çoğu bebeklik döneminde veya çocukluk döneminde ortaya çıkar. . Yenidoğanlarda aşılarnın bir sonucu olarak, Çin gibi son derece endemik bazı ölkelerde prevalansı % 7-8'e düşmüştür(40).

Kabaca HBV ile enfekte olmuş kişilerin% 43'ü, güney - orta ve güneybatı Asya, doğu ve güney Avrupa, Rusya ve Orta ve Güney Amerika dahil olmak üzere orta derecede yaygın bölgelerde (% 2-7) yaşamaktadır. Bu alanlarda, bebek, çocukluk ve yetişkinlerde bulaşma gibi geçiş biçimleri vardır. Enfekte olmuş bireylerin% 12'si Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya ve Japonya da dahil olmak üzere düşük endemik bölgelerde (prevalans <% 2) yaşar. Bu bölgelerde, enfeksiyonların çoğu ergenlerde ve yetişkinlerde cinsel veya parenteral yolla bulaşır(40).

Göç, yüksek gelirli ölkelerde yaygınlık üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. 2012 yılında yapılan bir meta-analiz, HBV enfeksiyonu prevalansının göçmen ve mültecilerde % 7,2 olduğunu ve önceki bağışıklığına % 39,7 olduğunu göstermiştir. ABD'de tahminler, göçmenlerin kronik HBV enfeksiyonunun % 95'ini oluşturduğunu göstermektedir (40).

2.3. Bulaşma Yolları

HBV oldukça bulaşıcıdır ve enfekte kan ve diğer vücut sıvılarına (yani semen ve vajinal sıvıya) perkütan ve permakozal maruz kalma sonucu bulaşır. Virüsün en yüksek konsantrasyonları kanda ve yara sekresyonlarında ortaya çıkar (41).

Semen ve vajinal sıvıda HBV orta düzeyde konsantrasyonda ve tükürükte düşük konsantrasyonlarda görülür. HBV hava, yemek veya su ile yayılmaz. Yaygın bulaş şekli anneden bebeğe, çocuktan çocuğa, güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları ve kan nakli ve cinsel ilişkidir. HBV, enfeksiyondan 30-60 gün sonra serumda tespit edilebilir ve değişken süreler boyunca devam edebilir (41).

HBsAg-pozitif annelerden yenidoğan bebeklerine perinatal geçiş (dikey) veya bir çocuktan diğerine geçiş (hori zontal), kronik HBV enfeksiyonunun son derece yaygın olduğu birçok ölkede HBV enfeksiyonlarının ana kaynağıdır (41).

Perinatal iletme genellikle doğum anında olur; in-utero geçiş nispeten nadirdir ve çoğu çalışmada perinatal enfeksiyonların % 2'sinden daha azını oluşturur. HBV'nin emzirme yoluyla yayılabileceğine dair bir kanıt yoktur (42).

Perinatal geçiş riski annenin HBeAg serostatusuna bağlıdır. HBeAg pozitif anneler için yaklaşık % 70-90, HBeAg negatif anneler için % 5-20 arasında değişmektedir. HBV'nin çocuktan çocuğa yayılması, genellikle ev ortamında gerçekleşir, ancak aynı zamanda çocuk bakım merkezlerinde ve okullarda da olabilir (42,43).

Çocuktan çocuğa yayılmanın en muhtemel yolları, cilt yaraları ile teması, ciltte küçük kırılmalar veya kan veya cilt salgıları ile mukozayı içerir (44).

HBV ayrıca tükürükle temastan, ısırılmalar veya ciltteki diğer yaralar yoluyla yayılabilir (45,46,47,48).

Virüs, paylaşılan havlular veya diş fırçaları gibi cansız nesnelere yayılabilir, çünkü vücut dışında en az 7 gün yaşayabilir ve görünür kan yokluğunda bile nesnelere üzerinde yüksek titrelerde bulunabilir. Altı ay-5 yaş arasındaki Gambiyalı çocuklarda, HBV enfeksiyonu ile her çocuğun yatağındaki tahtakuruların varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Fakat tahtakuruları çocuğun ikamet ettiği yerlere insektisit püskürtülerek kontrol edilmesi HBV enfeksiyonu üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir (49).

Bir enjektör veya iğnenin hastadan hastaya sterilizasyon olmadan tekrar kullanılması gibi güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları birçok gelişmekte olan ülkede HBV'nin yaygın bulaşma yoludur (50,51).

Ek olarak, kontamine ekipmanın tıbbi, kozmetik veya diş prosedürleri için yeniden kullanımı, ekipman ve çevre yüzeyleri için uygun dezenfeksiyon ve sterilizasyon uygulamalarının kullanılmaması ve ilaç şişelerinin yanlış kullanılması da dahil olmak üzere tatmin edici olmayan enfeksiyon kontrol uygulamaları da HBV'nin bulaşması ile sonuçlanabilir. Kan transfüzyonu, kan donörlerinin HBsAg için taramadığı ülkelere de yaygın bir HBV bulaşma yoludur. Ek olarak, yasadışı ilaçların paylaşılan iğneler kullanılarak enjekte edilmesi birçok gelişmiş ülkede yaygın diğer bir HBV bulaş şeklidir (52).

Dünyada üzerindeki HBV enfeksiyonu dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterirken bulaş yolları da enfeksiyonun bölgesel prevalansına göre farklılık göstermektedir. HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır (24):

Perkütan (parenteral) bulaş. HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir (53).

Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar): HBV, kronik HBV enfeksiyonunun düşük ve orta endemikliği düşük olan ergenler ve yetişkin ülkeler arasında yeni enfeksiyonların yüksek bir bölümünü oluşturan cinsel temasla etkili bir şekilde bulaşır. Cinsel ilişki için risk faktörleri arasında birden fazla cinsel partner, fuhuş ve cinsel aktivitede korunma eksikliği (örneğin prezervatif kullanımı) sayılabilir. (4).

İnfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal): Doğum sırasında anneden çocuğa hepatit B mikrobi geçmesi sonucu ortaya çıkan durum perinatal geçiş olarak tanımlanmaktadır (54).

Horizontal yol: Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir. Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (55).

Diğer bulaşma yolları: Aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında HBV bulaşı olmaktadır. Virusun tükürük ve idrarda bulunması, özellikle bu yollarla bulaşma olduğunu düşündürmektedir (56).

HBV'nun bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekaloral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (57).

2.4. Tanı

2.4.1. Seroloji

Serolojik belirteçler HBV enfeksiyonu, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve anti-HBc IgM ve IgG'yi içerir. HBsAg, enfeksiyonun ayırt edici özelliğidir. Akut enfeksiyon sırasında, anti-HBc (başlangıçta hem IgM hem de IgG), HBsAg'nin ortaya çıkmasından 1-2 hafta sonra, aminotransferaz konsantrasyonları ve semptomlarının artmasıyla aynı anda görünürken, IgG kronik enfeksiyon sırasında devam eder. IgM anti-HBc, kronik HBV enfeksiyonunun şiddetli alevlenmesi olan bazı hastalarda mevcut olabilir, ancak titre, akut enfeksiyonda olduğundan daha düşüktür (58).

Anti-HB'lerin varlığı, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı temsil eder. Aşılama yoluyla bağışıklık kazanmış kişilerde tespit edilen tek HBV belirteçidir ve önceki HBV enfeksiyonundan geri kazanılmış olanlarda anti-HBc IgG ile birlikte mevcuttur. Bazı HBsAg-negatif insanlar, izole edilmiş anti-HBc olarak adlandırılan bir serolojik model olan anti-HBc IgG için pozitifdir, ancak anti-HBs değildir. İzole anti-HBc'li birçok insan HBV'ye daha önce maruz kalmıştır, birçoğu karaciğerde tespit edilebilir HBV DNA'sına sahiptir ve bazıları da serumda tespit edilebilir HBV DNA'sına sahiptir. Bu duruma gizli HBV enfeksiyonu denir (58).

HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif insanlar, kemoterapi veya immünosüpresif tedavi sırasında HBsAg'ın yeniden ortaya çıkması ile enfeksiyon yaşayabilirler (59).

HBeAg ve AB'yi-HBe eskiden viral replikasyon ve enfektiviteyi göstermek için kullanılırdı, fakat HBV DNA testi onların bu bağlamda kullanımlarının büyük ölçüde yerini almıştır. (60).

HBV DNA, virüsün replikasyon aktivitesini gösteren viral yükün doğrudan bir ölçümüdür. Kullanımdaki HBV DNA testlerinin çoğu, 10-20 IU / mL saptama limiti ve 10^9 IU/mL'ye kadar doğrusal saptama aralığı ile gerçek zamanlı PCR analizleridir. Serum HBV DNA konsantrasyonları, kronik HBV enfeksiyonu seyri sırasında tespit edilemeyen 10^9 IU / mL'den fazla değişebilir (60).

Geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, HBsAg konsantrasyonlarını ölçen ticari testler, Avrupa'da ve Asya'daki birçok ülkede onaylandı. Serum HBsAg konsantrasyonları ile karaciğerdeki, özellikle HBeAg-pozitif hastalarda, kovalent olarak kapalı dairesel

DNA'nın (cccDNA) miktarı ve transkripsiyon aktivitesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (60).

Bazı HBSAG negatif insanlar, antiHbc IgG pozitifken anti-HbS negatiftir, bu serolojik patern yalnız anti-HBc olarak adlandırılır (60,61).

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1- 12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır (62).

HBcAg'yi serumda saptamak zordur. Rutin kan tahlilleri içinde kullanılmaz. Bunun yerine hepatit B kor antijenine karşı oluşan antikolar serumda tespit edilmektedir. Klinik bulgularla birlikte pozitifleşir. Akut ve yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc Total: Hepatit B kor antijenine karşı oluşan antikordur. Çoğunluğunu Ig G'ler oluşturur. Klinik bulgularla birlikte pozitifleşir. Ömür boyu pozitiflik devam eder. Bu antikorum pozitifliği kişinin tam virüs partikülü ile karşılaştığının göstergesidir (10).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyrederek. Anti-HBc IgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (6,63,64).

Anti-HBe: HBe antijenine karşı oluşan antikordur. HBsAg kaybolmadan ve HBeAg negatifleştikten sonra oluşur. Viral replikasyonun azaldığını ve bulaştırıcılığın azaldığına işaret eder.

HBV DNA: Virus varlığının en iyi göstergesidir. Serumda PCR testi ile araştırılır. Aktif replikasyonun takibini sağlar. Viral yükün belirlenmesini sağlar. Tedavinin izlenmesinde önemlidir (10).

Tablo 1. Viral hepatit B belirteçleri ve önemleri

Belirteçler	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik olup olmadığının anlaşılması için ek testlere ihtiyaç vardır).
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılardan sonra görülmez
Anti-HBcIgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde enfeksiyon (6 ay içinde), HBsAg olmaksızın AntiHBcIgM varlığı pencere dönemi.

2.4.2. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir. Histolojik olarak Kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur. Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir (65,66).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Ortalama olarak, belirtiler hastalığa sebep olan virüsün bulaşmasından 90 gün sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 6 hafta ile 6ay arasında da değişebilir. Hepatit B'nin genel belirtileri şu şekildedir (67):

- Yorgunluk ve güçsüzlük
- İştah kaybı
- Bulantı (hasta hissederek) ve kusma
- Kilo kaybı
- Karaciğer bölgesinde acı ve rahatsızlık
- Kaşıntı

- Avuç içinde kırmızı lekeler
- Tende görülebilen ince kan damarları
- Koyu renkte idrar/ soluk gri dışkı
- Cinsel dürtü kaybı
- Bozulan uyku düzeni
- Sarılık (ten ve gözler sararır)
- Karın boşluğunun şişmesi (asit)
- Ayak bilekleri, bacaklar ve ayakların şişmesi
- Yüksek dereceli ateş ve titreme
- Kan kusma
- Koyu siyah katran renginde dışkılama
- Nefes darlığı
- Zihin bulanıklığı ya da sersemlik periyotları

Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır. Akut hepatit B enfeksiyonunu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabilir (68,69).

2.5. Enfeksiyonun doğal seyri, persistan ve latent enfeksiyon

HBV ile enfekte olmuş kişilerin hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları vardır. Enfekte olma üzerine, bir kişi ya semptomatik bir hastalığa (yani akut hepatit B) ya da hastalık belirtileri veya semptomları olmadan bir enfeksiyon belirtisine sahip olabilir. Akut hepatit B'li kişilerde, enfekte olduktan sonra kuluçka süresi genellikle 3-4 ay olup, 6 hafta ila 6 ay arasında değişmektedir. Semptom ve hastalık belirtileri genellikle birkaç hafta sürer. Akut hepatit B'li kişilerin yaklaşık% 1-2'si ani gelişen hepatitlerden ölmektedir. Hem semptomatik hem de asemptomatik olarak enfekte olmuş kişiler, enfeksiyondan kurtulabilir ve yaşam boyu bağışıklık geliştirebilir veya genellikle yaşam boyu süren kronik bir enfeksiyon geliştirebilir. Kronik enfeksiyondan etkilenen kişiler, enfeksiyona yakalandıktan sonraki on yıl boyunca enfeksiyonlarından hasta olmazlar.

Bununla birlikte, çocukluk döneminde kronik olarak enfekte olanların yaklaşık% 25'i ve yaşlılıkta kronik enfeksiyon geçirenlerin% 15'i ya HCC veya siroz geliştirir (4,70).

Bir kişinin HBV ile enfekte olma yaşı, kronik enfeksiyon gelişme riskini belirleyen ana faktördür. Enfekte olduklarında 5 yaşın altındaki çocuklar arasında % 10'dan azı semptomatiktir. Ancak, enfekte olmuş bebeklerin % 80-90'ı ve 1-4 yaşları arasında enfekte olan çocukların % 30-50'si kronik bir enfeksiyon geliştirir. Buna karşılık, yetişkinlerin % 30-50'si ilk kez enfekte olduğunda semptomatiktir, ancak yetişkinlerin yalnızca % 2-5'i kronik bir enfeksiyon geliştirir. HBV enfeksiyonu ile ilişkili hastalık yükünün çoğu, kronik durumu geliştiren kişilerdedir. Bu nedenle, kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri bireysel düzeyde oldukça değişkendir ancak enfeksiyon yaşı ile de değişmektedir (4,70).

Erken yaşam / perinatal enfeksiyon, konağın, virüsün konağa görünür bir şekilde zarar vermeden birlikte yaşadığı bir 'bağışıklık toleransı' dönemi ile karakterize edilir. Bu immün tolerans süresi, dolaşımdaki saptanabilir HBsAg, HBeAg, anti-HBe antikorunun yokluğu, yüksek dolaşımdaki HBV DNA seviyeleri ve normal serum alanin aminotransferaz (ALT) ile karakterize edilir. Bu bağışıklık toleransı, genellikle karaciğer hasarı kanıtı olmadan yıllarca sürebilir (70).

İmmün tolerans evresinin ardından, enfekte olmuş hastalar, konakçı immün sistemin, hepatik iltihaplanma, serum ALT yükselmesi ve dolaşımdaki HBV DNA seviyesinin azalması ile sonuçlanan enfekte hepatositleri temizlemeye çalıştığı bir immün saptama / temizleme aşaması boyunca ilerler. İmmün temizleme fazı, süre ve sıklıkta oldukça değişkendir, ancak uzun süreli bir faz veya akut karaciğer iltihabının tekrarlayan atakları, tekrarlanan yaralanma ve rejenerasyon döngüleri ile sonuçlanabilir ve nekroflamasyon / fibrozis ve siroz ve HCC'ye ilerleme riski artar. Bazı durumlarda, anti-HBe-seropozitif duruma dönüşüm, immün temizleme fazını takip eder. Kronik hepatit B'nin saptanabilir bir karaciğer hasarı durumuna ilerlemesi, hastalık durumunun başlangıcını temsil eder; bu, serumda HBsAg ve HBeAg (orta düzeyden dolaşım seviyelerine kadar HBeAg pozitif kronik hepatit B) varlığı ile karakterize edilir. HBV DNA, serum ALT yükselmesi ve anti-HBe antikorunun yokluğu. Anti-HBe-seropozitif duruma serokonversiyonun devam eden viral replikasyon ile ilişkili olduğu bazı durumlarda, saptanabilir anti-HBe antikor (HBeAg-negatif kronik hepatit B) vardır. Bu

HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitif hepatit B vakalarında, serumdaki HBV DNA seviyesi genellikle HBeAg-pozitif kronik hepatit B'den daha düşüktür (69).

Son olarak, enfekte olmuş kişilerin oranı enfeksiyonu etkisiz hale getirebilecek ve kronik HBV enfeksiyonunun replikatif olmayan evresine ya da bazen 'inaktif taşıyıcı durum' olarak adlandırılacak duruma girebilecek. Bu aşama, serum, HbeAg'nin yokluğu ve anti-HBe antikorunun varlığı, düşük serum HBV DNA seviyeleri ve normal serum ALT düzeyi olarak gözlenir. Aktif olmayan taşıyıcı durumdaki hastalar genellikle karaciğer hasarına ilerlemez.

Yetişkin enfeksiyonların çoğu kendiliğinden düzelir ve enfeksiyonu temizlemeyen az sayıda hasta (yaklaşık % 5) doğrudan kronik enfeksiyon fazına ilerler ve bir immün tolerans fazı yaşamaz (70).

2.6. Tedavi

KHB enfeksiyonunun tedavi hedefi karaciğer sirozunu, son evre karaciğer yetmezliğini, HCC gelişimini ve mortaliteyi önleyerek sağkalım oranının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve bulaşın önlenmesidir. HBV enfeksiyonlarının doğal seyri konusunda uzun süreli gözlemsel çalışmalara göre, serum HBV-DNA düzeyi ile siroz ve HCC gelişme riski arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle, HBV-DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmak kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde ana amaç haline gelmiştir (4,71).

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) olan hastaların çoğunda, karaciğer transplantasyonu yapılmazsa ölüm meydana gelir. Bu hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (72).

Destek tedavisi: Karaciğerin rejenerasyonu için destek tedavisi verilmelidir. Sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenmelidir, verilen sıvıların çoğunluğunu dekstroz ve yüksek kalorili enteral besinler oluşturmalıdır (72).

İnfeksiyon tedavisi: İnfeksiyon sık görülmekte olup AKY olgularının %11'inde ölüm nedeni sepsistir. İlk hafta gram pozitifler ağırlıklı olarak bakteriyel enfeksiyonlar, iki hafta sonra fungal enfeksiyonlar gelişir. Bu nedenle kültürler ve mikrobiyolojik incelemeler için uygun materyaller alındıktan sonra ampirik olarak uygun

antibiyotikler/antifungaller başlanmalı ve kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi tekrar gözden geçirilmelidir (72).

Koagülasyon bozukluğu tedavisi: Koagülasyon bozukluğu ciddi ise (protrombin zamanı>60 sn) taze donmuş plazma, kriyopresitat ve K vitamini verilmelidir (72).

Serebral ödem: Grade IV ensefalopati hastaların %80'inde serebral ödem gelişir ve bu tablo hastaların %30-50'sinde ölüm nedenidir. Kafa içi basıncı monitörize edilmeli, basınç artışına neden olan davranışlardan kaçınılmalıdır (72).

Antiviral tedavi: Lamivudin ve adefovir dipivoksil HBV replikasyonunu inhibe ederek serum HBV düzeylerinde hızlı bir şekilde azalmaya neden olur. İnterferon alfa immunostimulan etkisi nedeni ile fulminan hepatit B infeksiyonunda tehlikeli olabilir(72).

Karaciğer transplantasyonu: Karaciğer transplantasyon kriterleri taşıyan hastalarda süratle transplantasyon planlanmalıdır (72).

2.7. Korunma

HBV enfeksiyonu, enfekte olmuş insanlardan bulaşmanın önlenmesi ve maruz kalmamış insanlarda bağışıklığın uyarılmasıyla önlenabilir. Kan taraması HBsAg için önleme donörleri ve evrensel önlemlerin uygulanması, sağlık bakımı ortamlarında aktarımda önemli bir düşüğe neden oldu. Tarama işlemlerine HBV DNA testinin eklenmesi, transfüzyonla ilişkili hastalığın insidansını daha da azaltır, ancak uygulama artan maliyetle engellenir. Bulaşmış insanlara bulaşmayı önlemek için danışmanlık yapmak; risk altındaki yetişkinlerin taranması ve aşılması; ve yenidoğanların evrensel olarak aşılması, HBV enfeksiyonunun küresel yükünün bulaşmasının ve azalmasının önlenmesinde en önemli adımlardır (73).

1981'den beri HBV enfeksiyonuna karşı güvenli ve etkili bir aşı mevcuttur. Kullanımdaki çoğu aşı, sadece HBsAg ifade eden rekombinant DNA'dan yapılmıştır. Tek değerli aşıya ek olarak, aynı zamanda, difteri, tetanoz, boğmaca ve Haemophilus influenza tip B'ye karşı koruyan çok değerlikli bir aşı olduğu gibi, hepatit A virüsüne karşı koruyan bir kombinasyon aşısı da mevcuttur. 2011 yılı sonu itibariyle, 180 ülkede

rutin çocukluk çağı aşılama programlarına HBV enfeksiyonuna karşı aşılama yapılmıştır (73).

HBV'nin perinatal transmisyonunun önlenmesi çok önemlidir, çünkü kronik bebeklerde HBV enfeksiyonundan ilerleme riski % 90'dır. HBV immünoglobulin ve HBV aşısı ile pasif aktif immünoprofilaksinin kullanılmasına rağmen, yüksek HBV DNA titrelerine sahip annelerden doğan bebekler (mL başına 107 kopya) hala önemli bir enfeksiyon riski taşımaktadır. Gebeliğin üç aylık döneminde yüksek viremili annelere antiviral tedavi uygulanarak perinatal geçiş riski daha da azaltılabilir. Panel 1, HBV aşısının önerildiği grupları listeler. Aşıya cevap (> 10 mIU / mL olan bir anti-HBs olarak tanımlanır), yaklaşık olarak immünokompetan kişilerin% 95'inde elde edilebilir. Korumanın 15 yıldan fazla süreceği tahmin edilmektedir. Zamanla, anti-HBs kan titreleri azalır; Bununla birlikte, semptomatik akut enfeksiyon veya evrensel kronik enfeksiyon, immünize edilmiş kişilerde immün hafızanın varlığını ortaya koymakta bulunmaz (74).

Tayvan'dan gelen veriler, aşılamadan 15 yıl veya daha uzun bir süre sonra, insanların önemli bir kısmının HBsAg'ya karşı bağışıklık hafızalarını kaybettiğini göstermiştir. HBV aşısı çok güvenlidir. Multipl skleroz ve otizm ile ilişkisi kanıtlanmamıştır ve mevcut aşılar tiyomersal içermez. Destekleyici dozlara olan ihtiyaç tartışmalı kalsa da, aşının yüksek güvenlik profili göz önüne alındığında, yüksek riskli kişilere destekleyici dozlar uygun olabilir. HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana strateji mevcuttur (75):

1- Enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler, Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (10).

2- Pasif immünizasyon, Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek titrede antiHBs içermektedir ve yüksek konsantrasyonda antiHBs içeren bireylerin plazmasından elde edilmektedir. HBİG, 100.000-200.000 IU/mL antiHBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0.06 mL/kg

standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 IU yapılması önerilmektedir. Kas içi ve tercihen deltoid veya gluteal kasa uygulanmalıdır. Eğer HBV aşısı ile aynı anda uygulanması gerekiyorsa farklı bölgelerden yapılmalıdır. Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3-6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (76,77).

3- Aktif immünizasyon: Birinci kuşak hepatit B aşıları HBsAg taşıyıcısı kişilerden oluşturulan plazma havuzundan elde edilen inaktive bir aşı olup, bir dizi fizikokimyasal işlemde geçerek hazırlandığı için herhangi bir virüsü bulaştırma riski yoktur. Plazma aşısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 yılında lisans almış, ancak serumdan elde edilmiş olması, aşıya karşı çekingenlik meydana getirdiğinden yaygın kullanımı mümkün olmamıştır ve rekombinant aşuların geliştirildiği 1986 yılına kadar kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren etkin ve güvenilir olduğu bilinen rekombinant aşular kullanılmaktadır (78,79).

2.7.1. HBV ile Karşılaşma Sonrası Korunma

Cinsel yolla karşılaşma ve perkütan ya da mukozal temas sonrası korunma: Hem hepatit B aşısının (aktif bağışıklama) tek başına hem de aktif bağışıklama ve pasif bağışıklamanın beraber yapılması temas sonrası korunmada etkilidir. Perkütan maruziyetler sonrası ilk 7 günde, cinsel yolla karşılaşma sonrası ilk 14 günde bağışıklamaya başlanması önerilmektedir (80).

HBV enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde korunma: Tüm HBsAg pozitif bireyler enfeksiyöz olmakla beraber, daha fazla viral yüke sahip oldukları için HBeAg pozitiflerin enfeksiyonu bulaştırma riski HBeAg negatiflerden fazladır. Maruziyet sonrası immün koruma yapılmadığında, HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde, ilk 6 ayda %70-90 KHB gelişme riski varken; bu oran HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde %10'dan azdır. HBeAg pozitif anneden doğan bebeklere, doğum sonrası ilk 24-72 saatte hem HBİG hem de hepatit B aşısının yapılması ve üç doz aşı protokolünün tamamlanmasıyla, HBV bulaşı %85-95 oranında önlenmektedir (81).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma 2005-2015 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniğine başvuran 15 000 hastada retrospektif olarak araştırılmıştır. Hastaların HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT değerleri dosya kayıtlarından alınmıştır. Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (18-KAEK-083).

3.1. Hepatit B Virus Belirteçleri (HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT)

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, ticari ELISA kitleri (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) ve ELISA cihazı (Abbott ARCHITECT i2000 SR) kullanılarak, aynı şekilde, aspartat aminotransferaz (AST) , alanin aminotransferaz (ALT), (Aspartate aminotransprase/ Alanine aminotransprase Roche Cobas INTEGRA/cobas c system) test kitleri kullanılarak Roche Cobas 501 cihazı ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Aspartat aminotransferaz için normal değer aralıkları 10-38 U/L, alanin aminotransferaz için normal değer aralıkları 7-35 U/L, CRP için 0 – 5 mg/L olarak kabul edildi.

3.2. HBV DNA İçin Kullanılan Cihazlar ve Kitleri

HBV DNA yöntemi real time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

- HBV İzolasyon Cihazı (Magnesia 16 Anatolia Geneworks, Türkiye)
- Real-Time PCR Cihazı (Montania 483 Anatolia Geneworks, Türkiye)
- HBV DNA izolasyon kiti (16 / 201 Viral Nükleik asit izolasyon kiti); Proteinaz K, internal kontrol ve carrier RNA içerir.

- Real-time PCR kiti (Bosphore Quantification Kit V2); PCR Mix, standart 1, standart 2, standart 3, standart 4, pozitif kontrol, internal kontrol ve dH₂O(negatif kontrol için) içerir.

3.3. Real-Time PCR Cihazının Çalıştırılması

Polimeraz zincir reaksiyonu bir DNA bölgesini çoğaltmak için kullanılan bir tekniktir. Reaksiyon tekrar eden ısıtma ve soğutma döngüleri sayesinde gerçekleştirilir.

Kullandığımız Bosphore® HBV Quantification Kit v2, insan serum veya plazma örneklerindeki Hepatit B Virüsü DNA'sının A-H arasındaki tüm HBV genotiplerini saptar ve miktarını belirler. Kitin analitik duyarlılığı 10 IU/ml, lineer aralığı 1x10¹-1x10⁹ IU/ml'dir. HBV genomu S geninin bir bölümü çoğaltılır ve floresans saptama FAM filtresi kullanılarak gerçekleştirilir.

PCR'ın ana bileşenleri; primerler, dNTPler, Taq polimeraz enzimi, tampon çözeltisi ve "template" olarak adlandırılan DNA/ RNA kalıbıdır. Primerler kalıbın spesifik bölgelerine bağlanarak sentezi başlatan kısa, sentetik DNA'lardır. Taq polimeraz DNA kalıbını çoğaltır. Tampon çözeltisi reaksiyon için gereken pH ayarını sağlar, kalıp ise sentez için hedef bölgeyi içerir.

Termal döngüler; DNA Polimerazın aktivasyonu için bir ilk denatürasyon, iki aşamalı amplifikasyon döngüleri ve son bir inkübasyondan oluşur.

Tablo 2. Termal döngüler

İlk denaturasyon	95°C	14:30 min.	
Denaturasyon	97 °C	00:30 min.	50 döngü
Bağlanma ve Sentez	54°C	01:30 min.	
Sonsuz İnkübasyon	22°C	05:00 min.	

50 döngünün sonunda 22°C'de 5 dakika bekletildi. 3 saat sonra PCR tamamlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan 48 tanesi HBc IgM pozitif olarak saptandı. HBCIgM pozitif bulunan hastaların HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. HBCIgM pozitif bulunan hastaların HBsAg, Anti-HBcIgm, Anti-HBcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, HbvDNA, AST, ALT değerleri

Hasta no	AntiHbcI gM	HbsAg	AST	ALT	HbeAg	AntiHbc Igg	AntiHbs	AntiHbe
Hasta1	8,73	314,81	448	1491	Negatif	24,38	0	Pozitif
Hasta2	6,33	534,89	426	507	Pozitif	73,83	3	Negatif
Hasta3	3,25	2671,1	80	161	0,547	10,31	0,02	0,01
Hasta4	5,72	0,31	23	29	0,56	14,13	453,23	0,01
Hasta5	5,07	915,7			683,38			104,93
Hasta6	4,43	1974	138	41	0,289	0	0,01	Pozitif
Hasts7	4,07	0,19	21	21			5,67	
Hasta8	4,01	3067,2	20	23	0,499	13,31	0,24	0,02
Hasta9	31,14	1999,7	1343	2097	0,453	8,99	0,27	0,22
Hasta10	3,61	23,61	103	45	0,555	13,4	0	0,03
Hasta11	3,19	1081,1	958	1318	0,804	0,66	2,38	0,31
Hasta12	3,16	250	1311	1213	0,352	8,54	0,19	0,02
Hasta13	26,38	128,8	1655	2593	Pozitif	9,56	0	Negatif
Hasta14	25	811	898	1305	23	7,29	0,25	0,6
Hasta15	24,38	656,7	1236	2413	113	8,08	0,62	10,33
Hasta16	23,75	801,89	1515	1715	43,16	8,63	0	2,38
Hasta17	21,86	21,58	275,7	1497	0,703	22,08	0,89	0,21
Hasta18	20,9	40,2	60	91	41	18,19		2,95
Hasta19	2,92	0,41				11,11	288	
Hasta20	2,3	1917	745	690	16	10,96	3,06	3,23
Hasta21	2,22				0,388	25,4		0,02
Hasta22	2,21	3146	53	90	0,356	12,79	0	0,01
Hasta23	2,14	294	126	271	Pozitif		0	Negatif
Hasta24	2,02	342,2	53	138	Negatif		0	Pozitif
Hasta25	19,16	210	66	231		2,52	1,38	
Hasta26	19,03	1946	903	918		20,392	2,2	
Hasta27	18,7	0,85	2456	1680	4,72		10	2,95
Hasta28	18,48	1080	187	252	40,19	18,19	0	5,12
Hasta29	17,82	943,3	219,3	367,7	846			0,01
Hasta30	16,85	250	62	104	1095	10,64	2	63,25
Hasta31	15,62	538	1011	1297	2,39	28,79		0,7
Hasta32	14,72	663,3	768	458	1880		0,7	0
Hasta33	14,63	0,45	276	142,1		>1000		
Hasta34	103,56	1559,4	886	1572	0,722	29,56	0	0,35
Hasta35	10,48	632,7	530	664	365		0	30,12
Hasta36	1,07	170,4	18,6	105,9	2040			0,1
Hasta37	1,92	Negatif	18	23				

Hasta38	1,78	2596	98	110	0,59		0,77	0,04
Hasta39	1,75	0,22	17				2,61	
Hasta40	1,64	3215	41	36	0,73	39,34		0,06
Hasta41	1,39	2596	59	38	0,495			0,02
Hasta42	1,38	1,38	0,19				409	
Hasta43	1,19	0,27	272	789	0,667	0,63	9,27	4,67
Hasta44	1,14	0,89				6,13		
Hasta45	1,13	698	445	984	Negatif	53,8	82,1	Pozitif
Hasta46	1,13	0,39	74	382	0,401	0,25	286,3	1,78
Hasta47	1,06				0,302	11,96		0,42
Hasta48	1,02	292,5	38	35				

HbcIgM pozitifliği saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. HbcIgM pozitifliği saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları

HbcIgM(+)	Hasta sayısı (N)	%
Kadın	19	39,588
Erkek	29	60,416
Toplam	48	100

HBCc IgM pozitifliği bakımından kadın ve erkek gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapıldığında erkek hastaların kadın hastalara oranla yaklaşık olarak % 20 daha fazla olduğu saptanmıştır.

HbcIgM pozitif bulunan hastaların HBsAg, Anti-HbcIgM, Anti-HbcIgg, AntiHbs, AntiHbe, HbeAg, AST, ALT yüzdeleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. HbcIgM pozitifliği saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları

	AntiHbcIgM		HbsAg		AST		ALT		HbeAg		AntiHbcIgg		AntiHbs		AntiHbe	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NEGATİF	0	0	9	18,75	7	14,58	7	14,58	18	37,5	4	8,33	31	64,58	20	41,67
POZİTİF	48	%100	39	81,25	41	85,42	41	85,42	40	62,50	44	91,67	37	35,42	28	58,33

HbcIgM pozitif bulunan 48 hastanın 9'unda (%18,75) HBsAg'nin negatif olduğu tespit edildi.

Anti HBcIgM pozitif bulunan hastaların HBV DNA yükleri Tablo 6'da gösterilmiştir

Tablo 6. Anti HBcIgM pozitif bulunan hastaların HBV DNA yükleri

HASTALAR	ANTİ HBC IGM	HBVDNA (IU/ML)	HASTALAR	ANTİ HBC IGM	HBVDNA (IU/ML)
HASTA 45	1,13	979	HASTA 5	5,07	361000000
HASTA 41	1,39	71490	HASTA 6	4,43	644000000
HASTA 29	17,82	102500000	HASTA 11	3,19	197000
HASTA 30	16,85	111473033	HASTA 16	23,75	3290000
HASTA 1	8,73	135220	HASTA 17	21,86	800,6
HASTA 13	26,38	149800800	HASTA 20	2,3	16283835
HASTA 31	15,62	153370	HASTA 21	2,22	5445
HASTA 26	19,03	1644000	HASTA 34	103,56	249
HASTA 12	3,16	17546046	HASTA 35	10,48	19440000
HASTA 15	24,38	1865000	HASTA 2	6,33	ÇALIŞILMADI
HASTA 27	18,7	1987	HASTA 4	5,72	ÇALIŞILMADI
HASTA 18	20,9	2720000	HASTA 7	4,07	ÇALIŞILMADI
HASTA 28	18,48	2720000	HASTA 19	2,92	ÇALIŞILMADI
HASTA 36	1,07	304500000	HASTA 23	2,14	ÇALIŞILMADI
HASTA 32	14,72	317800	HASTA 24	2,02	ÇALIŞILMADI
HASTA 9	31,14	37250000	HASTA 33	14,63	ÇALIŞILMADI
HASTA 25	19,16	377	HASTA 37	1,92	ÇALIŞILMADI
HASTA 10	3,61	37970000	HASTA 39	1,75	ÇALIŞILMADI
HASTA 14	25	4510000	HASTA 42	1,38	ÇALIŞILMADI
HASTA 8	4,01	499	HASTA 43	1,19	ÇALIŞILMADI
HASTA 22	2,21	5445	HASTA 44	1,14	ÇALIŞILMADI
HASTA 38	1,78	6885000	HASTA 46	1,13	ÇALIŞILMADI
HASTA 3	3,25	824800	HASTA 47	1,06	ÇALIŞILMADI
HASTA 40	1,64	NEGATİF	HASTA 48	1,02	ÇALIŞILMADI

15 hastanın HBV DNA sonucuna dosyalarından ulaşamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma anti HBcIgM testinin rutin tarama yöntemleri arasında kullanılmasının transfüzyon kaynaklı Hepatit B bulaşma riski açısından önemi olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla; 2005-2015 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarında Anti HBcIgM pozitifliği saptanan hastaların başvurdukları dönemde Hepatit B için serolojik markırları ve HBV DNA test sonuçları dosyalarından retrospektif olarak değerlendirmiştir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada anti- HBcIgM pozitif olan 48 hastanın 9 tanesinde HbsAg negatif olarak tesbit edilmiştir. Yine bu çalışmada anti- HBcIgM pozitif olan 48 hastanın 15'inde HBV DNA yüklerine ulaşılammıştır.

Japhet ve ark. Nijerya'da yapılan bir çalışmada 92 kan donörün Beşinde (% 5.4) hepatit B virüs enfeksiyonunun tek serolojik kanıtı olarak anti-HBc IgM olduğunu tesbit etmiştir. Bu çalışmanın sonucu, beş donörün HBV enfeksiyonunun tek serolojik kanıtı olarak anti-HBcIgM'ye sahip olduğunu göstermektedir. Nijerya'da anti-HBcIgM'nin kan donörlerinin rutin taramasına dahil edilmesi gerektiği önerilmiştir. Bu, ülkedeki anti-HBcIgM'i değerlendiren ilk çalışmadır (82).

Yapılan başka bir araştırmada Tas T ve ark. Toplam 401 (% 16,4) HBsAg negatif kan donörünün anti-HBc IGM pozitifliğini tesbit etti.. Kırk beşi 401 (% 1.8) anti-HBc pozitif numuneden anti-HBs negatifti. Bu 45 kişi anti-HBc pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Sadece HBs Ag negatifliği olan kişiler kan bağışçısı olmak için uygun olmayabilir. HBsAg negatif kişiler için anti-HBc IGM testi yapılmalıdır ve Anti-HBc IGM testi pozitif bulunursa kan bağışçısı olarak kabul edilmesini önermişlerdir (83).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Berkem R ve ark. Gizli HBV enfeksiyonu taraması için önerilen testler arasında anti-HBc IGM, anti-HBs ve / veya HBV DNA olduğunu tesbit etmişlerdir. Anti-HBc taraması, özellikle Türkiye gibi orta derecede HBV endemitesi olan ülkelerde, donör ve kan ürünlerinin kaybına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (84).

Ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada Altunay H ve ark. 2748 (% 21,4) Anti-HBc seropozitifliği, 12852 HBsAg (-) serum numunesinde tespit edilmiştir. 2748 Anti-HBc pozitif serum örneğinde % 23.5 Anti-HBs negatifliği saptanmıştır. Öte yandan,

12852 HBsAg (-) serum Numunesinde % 5.1 izole edilmiş Anti-Hbc pozitifliği [HBsAg (-), Anti-HBc (+), Anti- HBs (-)] tespit edilmiştir. İzole Anti-HBc pozitif plazma örneklerinde ve HBsAg (-) plazma örneklerinde sırasıyla % 0,091 ve % 0,047 HBV-DNA pozitifliği saptanmıştır. Sonuç olarak, 2142 kan transfüzyonunda HBsAg tarama testleriyle bir HBV iletimi tesbit edilmiştir; Kan Bankacılığındaki rutin amaçlar için izole edilmiş Anti-HBc'yi tespit etmek için ek testler eklemenin gerekli olmadığını önermişlerdir. Bunun nedeni, izole edilmiş Anti-HBc serum örneklerinin daha yüksek olumsuzluk oranları (% 99) ve anti-HBc pozitifliği olan kan donörlerinin reddi olarak değerlendirilmiştir (85).

Yaptığımız bu çalışma 2005-2015 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran anti- HBcIgM testi istenen 15 000 hasta için bakılmıştır. Bakılan bu hastaların 48 tanesinde anti-HBcIgM pozitifliği tesbit edilmiştir. 2005-2015 yılları arasında eliza markırları için hastaneye başvuran hasta sayısı 140556 dır.Bu sayının 3817 tanesi kan merkezlerine kan dönörü için başvurmuştur. Kan bankasına başvuran hastaların hiç birinden HBcIgM testi istenmemiştir. Kan bankasına müracaat eden hastalardan anti-HBcIgM istenmediği için pencere dönemindeki donörlerden kan transfizyonu yoluyla diğer insanlara HBV aktarılmış olabilir. Bu da toplum sağlığı açısından büyük riskler ortaya koyabilir.

KAYNAKLAR

1. Biringel S, Tekeli E, (2007). Kronik Hepatit B’de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed’ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
2. Kramvis, A, Kew, MC. (2007). Epidemiology of hepatitis Bvirus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatology Res*, 37, 1S9–S19. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00098.x PMID:17627641
3. Schaefer, S. (2007). Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol*, 13, 14–21. PMID:17206751
4. Dienstag JL. (2008). Hepatitis B Virus İnfection. *N EngJ Med* 359:1486-1500.
5. Bodur S. (1994). Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) *Viral Hepatit 1994*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 15-37.
6. EASL international consensus conferance on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: 3-25
7. Balık İ.(2003). Kronik Hepatit B’nin seyri ve interferon tedavisi Balık İ, Tekeli E (ed’ler). *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı Ankara, 135- 155
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Daimi Genelgesi. 13.03.2009/7941
9. Garc’ía-Montalvo, B.M., Farfan-Ale, J.A., Acosta-Viana, K.Y. & Puerto-Manzano, F.I. (2005) Hepatitis B virus DNA in blood donors with anti-HBc as a possible indicator of active hepatitis B virus infection in Yucatan, Mexico. *Transfusion Medicine*, 15, 371–378.
10. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (2008). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.Baskı, Cilt 2, s 1882-1904, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
11. Koff RS. Hepatitis B and hepatitis D. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (1998). (eds). *Infectious Diseaes*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 850-64.

12. Carman WF. (1997). The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *Journal of viral hepatitis*. 4 Suppl 1:11-20.
13. WHO. Global immunization data. http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf (E. T. 05-07-2019).
14. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html> (E. T. 10.07.2019).
15. Alexander J, Kowdley KV. (2006). Epidemiology of Hepatitis B–Clinical Implications. *MedGenMed*. 8(2): 13.
16. McMahon G, Ehrlich PH, Moustafa ZA, McCarthy LA, Dottavio D, Tolpin MD, et al. (1992). Genetic alterations in the gene encoding the major HBsAg: DNA and immunological analysis of recurrent HBsAg derived from monoclonal antibodytreated liver transplant patients. *Hepatology*. 15(5): 757-66
17. Kann M (2002). Structural and molecular virology. In: *Hepatitis B Virus Guide*. Lai CL, Locarnini S, editors. London: International Medical Press, 9–22.
18. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M et al. (2002). Hepatitis Bvirus replication. In: *Hepatitis B Virus Guide*. Lai CL, Locarnini S, editors. London: International MedicalPress, pp. 43–54.
19. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. (2007). Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed.). *Viral Hepatit*, 1. Baskı, İstanbul: Oban Matbaası, 96-107.
20. Seeger C & Mason WS (2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 64: 51–68. doi:10.1128/MMBR.64.1.51-68.PMID:10704474
21. Beck J & Nassal M (2007). Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*, 13: 48–64. PMID:17206754
22. Kann M, Schmitz A, Rabe B (2007). Intracellular transportof hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 13: 39–47. PMID:17206753
23. Akçam Z.F. (2013). Hepatit B enfeksiyonu, *Sted Dergisi*, 12(6): 214.
24. Valsamakis A. (2007). Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev*. 20(3): 426-39

25. Bertoletti A, Ferrari C. (2012). Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 61: 1754–64.
26. Dandri M, Locarnini S. (2012). New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut* 61 (suppl 1): 16–17.
27. Songu M, Katılmış H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem, *J Med Updates* 2(1): 31-42
28. Yang PL, Althage A, Chung J, et al. (2010). Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 798–802.
29. Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, et al. (2007). Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol*; 81: 4215–25.
30. Michel ML, Deng Q, (2011). Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: perspectives and challenges. *J Hepatol* 54: 1286–96.
31. Zoulim F, Luangsay S, Durantel D. (2013). Targeting innate immunity: a new step in the development of combination therapy for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 144: 1342–44.
32. Trepo C, Amiri M, Guillevin L. (2013). Extrahepatic manifestations of hepatitis B infection. In: Thomas HC, Lok AS, Locarnini SA, Zuckerman AJ, eds. *Viral Hepatitis*, 4th edn. Oxford: WileyBlackwell.
33. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. (2008). Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 57: 84–90.
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. (1981). Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 2: 1129–33.

35. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. (2004). Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*; 53: 1494–98.
36. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; (2006). REVEAL-HBV Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130: 678–86.
37. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al, (2002). Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 347: 168–74.
38. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2095–128.
39. Te HS, Jensen DM. (2010). Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 14: 1–21, vii.
40. Mitchell T, Armstrong GL, Hu DJ, Wasley A, Painter JA. (2011). The increasing burden of imported chronic hepatitis B—United States, 1974–2008. *PLoS One* 6: e27717.
41. WHO (2001). Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. World Health
42. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC (1975). Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*, 2: 740–741. doi:10.1016/S0140-6736(75)90724-2 PMID:52772
43. Okada K, Kamiyama I, Inomata M et al. (1976). e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*, 294: 746–749. doi:10.1056/NEJM197604012941402 PMID:943694
44. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC (1997). Viral hepatitis. In: *Viral infections of humans. Epidemiology and control* (Fourth Edition), Evans AS, Kaslow RA, editors. New York: Plenum Publishing Corporation, 363–418.

45. MacQuarrie MB, Forghani B, Wolochow DA (1974). Hepatitis B transmitted by a human bite. *JAMA*, 230:723–724. doi:10.1001/jama.230.5.723 PMID:4137696
46. Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH et al. (1980). Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis*, 142: 67–71. doi: 10.1093/infdis/142.1.67 PMID:7400629
47. Beasley RP & Hwang LY (1983). Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis*, 147: 185–190. doi: 10.1093/infdis/147.2.185 PMID:6827135
48. Williams I, Smith MG, Sinha D et al. (1997). Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *JAMA*, 278: 2167–2169. doi: 10.1001/jama.278.24.2167 PMID:9417011
49. Wu HC, Wang Q, Vall Mayans M, Hall AJ, Inskip HM et al. (1994). Do bedbugs transmit hepatitis B? *Lancet*, 343: 761–763. doi:10.1016/S0140-6736(94)91838-4 PMID:7907732
50. Kane A, Lloyd J, Zaffran M et al. (1999). Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ*, 77: 801–807. PMID:10593027
51. Simonsen L, Kane A, Lloyd J et al. (1999). Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ*, 77: 789–800. PMID:10593026
52. Alter MJ & Margolis HS (1990). The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am*, 74: 1529–1541. PMID:2246951
53. Özdemir D, Kurt H. (2007). Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 108-17.
54. Arslan B (2003). Hepatit B'nin Bulaşma Yolları. *Sağlık Dergisi*. 10: 89-90

55. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F.(2002). Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 36: 263–270.
56. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. (1995). Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 1: 29-33.
57. Tasyaran M.A. (2002). HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık _ . *Viral Hepatit 2002. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını.* Ankara.
58. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. (2007). Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46: 160–70.
59. Yeo W, Chan HL. (2013). Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 31–37.
60. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. (2011). Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011—a core group report. *J Hepatol* 55: 1121–31.
61. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, et al.(2013). Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naive, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 58: 1089–95.
62. Bilgiç A, Özacar T. (2002). Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed'ler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel Tıp Kitapları 2. Baskı, Ankara 1350- 1367.*
63. Özsan M. (2007). HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 124- 134.*
64. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. (2002). *Patology of the liver, 4th.ed. London, Churchill Livingstone, pp313- 363.*
65. Brunt EM. (2000). Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 31(1):241-6.

66. Goodman ZD. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 47(4):598- 607.
67. Arslan B (2003). Hepatit B'nin Kuluçka Süresi. *Sağlık Dergisi*.10:95
68. Liang TJ, Hasegawa K, Remon N, Wands JR, Ben-Porath E. A (1991). hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med*;324:1705- 9.
69. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. (1994). Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci*;39: 1281- 7.
70. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI (2007). Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. [viii.] [viii.] *Clin Liver Dis*, 11: 797–816, viii. Doi:10.1016/j.cld.2007.08.005 PMID:17981229
71. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. (2014). Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 147(1):143-51 e5.
72. Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, Loggion A, Mangia G, Facchetti F, et al. (2015). The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *J Hepatol.* ;63(5):1118-25.
73. WHO. Hepatitis B. Fact Sheet N°204. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (E. T. 10.07.2019).
74. Pan CQ, Lee HM. (2013). Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 33: 138–46.
75. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. (2008). A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6(12): 1315-41.

76. Özaçar T. (2008). Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1882-904.
77. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf (E. T. 05.07.2019).
78. Hosoglu S, Ayaz C, Özen A, Kökoglu ÖF, Geyik MF. (1999). Hepatit Asısında AntikorCevabını Etkileyen Faktörler. *Viral Hepatit Dergisi*; 5(1): 37-39
79. Bilgiç A. (1999). Hepatit B ve D Virüs Enfeksiyonlarından Korunma. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi Kronik B ve Delta Hepatiti Tanı ve Tedavisi “Ulusal Uzlasma Toplantısı. 59-67
80. Centers for Disease Control and Prevention. 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 II: Immunization of adults. *MMWR* 2006;55 (No: RR-16): 1-25.
81. Centers for Disease Control and Prevention. 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 I: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54(No.RR-16): 1-23.
82. Japhet MO, Adesina MO, Donbrave E, Adewumi MO (2011). Hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) among hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative blood donors in Nigeria. *Virol J.*10.1186/1743-422X-8-513.
83. Tas T, Kaya S Onal S Kucukbayrak A(2012). The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glas (Zenica)*. 9(2):227-30.
84. Berkem R, Karakoç AE (2019). Safer Blood Supply for Transfusion: Which Algorithm Should Be Used to Determine Occult Hepatitis B Infection in Blood Donors? *Clin Lab*. 10.7754/Clin. Lab.2018.180920.

85. Altunay H, Kosan E, Birinci I, Aksoy A, Kirali K, Saribas S et al (2011). Are isolated anti- HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci.* 10.1016/j.transci.2010.09.012. Epub 2010 Oct 8

