

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HEPATİT B YÜZEY ANTİJENİ (HBs Ag) POZİTİF
OLGULARDA AİLE İÇİ BULAŞIN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan YENGİL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Ali KURÇER

ŞANLIURFA
2007

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HEPATİT B YÜZEY ANTİJENİ (HBs Ag) POZİTİF
OLGULARDA AİLE İÇİ BULAŞIN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan YENGİL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Ali KURÇER

ŞANLIURFA
2007

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Erhan YENGİL'in hazırladığı "Hepatit B Yüzey Antijeni (HB_s Ag) Pozitif Olgularda Aile İçi Bulaşım İncelenmesi" başlıklı tezi 26.09.2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Aile Hekimliği Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Yrd.Doç.Dr.Ali ATAŞ
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkan V.

ÜYE

Doç.Dr.Mehmet ANKURÇER
Zonguldak Karacimas Ünv Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÜYE

Prof.Dr.A.Himmet KARAZEYBEK
Çocuk Sağ.ve Hast. ABD. Başkanı

ÜYE

Prof.Dr.Ali UZUNKÖY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Süda TEKİN KORUK
Enfeksiyon Hast.Anabilim Dalı Başkanı

ONAY

26.09.2007
Prof. Dr. Ahmet KOÇ
Dekan Vekili

DEKAN



TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren Sayın Hocalarıma, başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali KURÇER'e, ayrıca eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarında her zaman destek ve katkılarını esirgemeyen, tezimin konusunu belirleyen uzun bir dönem Anabilim Dalı başkanlığımızı yapmış olan Sayın Prof. Dr. Fatma SIRMATEL'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarımdan İç Hastalıkları ve A.D. Başkanı Sayın Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali UZUNKÖY'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Başkanı Sayın Prof. Dr. Himmet KARAZEYBEK'e , Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. F. Ferda VERİT'e ve hastanemizden ayrılmış olan Sayın Doç. Dr. Medaim YANIK'a en içten şükran ve saygılarımı sunarım.

Her türlü sorunumuz ile ilgilenen , hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlamış olan başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Halit ANDAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasında katkıları olan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Gökhan UNUTMAZ'a ve poliklinik çalışanlarından Gülender AYKAÇ'a teşekkür ederim.

Aynı ortamı paylaştığım, tüm uzman olmuş ve şu an asistan olan çalışma arkadaşlarıma sevgiyle teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen eşime sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
TABLolar DİZİNİ	iv-vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x-xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.TARİHÇE	2
2.2. SEROLOJİ VE VİROLOJİ	3
2.2.1. Viroloji	3
2.2.2. HBV Antijen ve Antikorlari (Seroloji)	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.3.1.Bulaşma Yolları	7
2.4. RİSK GRUPLARI	9
2.5. HBV ENFEKSİYONU PREVALANSI	11
2.5.1.Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı	11
2.5.2.Türkiye’de HBV İnfeksiyonu Prevalansı	12
2.6. PATOLOJİ	13
2.7. KLİNİK BULGULAR	15
2.7.1. Akut Hepatit B	15
2.7.2. Kronik Hepatit B	16
2.7.3. Ekstrahepatik Bulgular	19
2.8. TANI YÖNTEMLERİ	20
2.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	20

2.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	23
2.9. HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA	23
3. MATERYAL METOD	25
3.1. Hasta Grubu ve Yöntem	25
3.2. İstatistik	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	HBV Enfeksiyonu Bulaşma Yolları ve Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları
Tablo 2	Viral Hepatit B Göstergeleri ve Önemleri
Tablo 3	Çalışmaya Dahil Edilen Aile Bireylerinin Dağılımı
Tablo 4	Aile Bireylerinin Medeni Hali
Tablo 5	Aile Bireylerinin Meslek Dağılımı
Tablo 6	Aile Bireylerinin Eğitim Durumu
Tablo 7	Aile Bireylerinin Sarılık Öyküsü
Tablo 8	Aile Bireylerinin Kronik Hastalık Öyküsü
Tablo 9	Aile Bireylerinin Ameliyat Öyküsü
Tablo 10	Aile Bireylerinin Dişçiye Gitme Öyküsü
Tablo 11	Kan Transfüzyon Hikayesi Olan Aile Bireylerinin Dağılımı
Tablo 12	Aile Bireylerinin Sigara Kullanma Durumu
Tablo 13	Sigara İçen Aile Bireylerinin Sigara Kullanma Sürelerine göre Kullandıkları Sigara Miktarları
Tablo 14	Aile Bireylerinin Alkol Kullanma Durumları
Tablo 15	Aile Bireylerinin Hepatit Aşı Yaptırma Oranları
Tablo 16	Aile Bireylerinin Aşı Doz Adedi
Tablo 17	Aile Bireylerinin Havlu Kullanma Durumları
Tablo 18	Aile Bireylerinin Doğum Şekli
Tablo 19	Aile Bireylerinin HBsAg Seropozitifliği
Tablo 20	Aile Bireylerinin AntiHBsAg Seropozitifliği
Tablo 21	Aile Bireylerinin Total AniHBc Seropozitifliği
Tablo 22	Aile Bireylerinin HBeAg Seropozitifliği
Tablo 23	Aile Bireylerinin Anti HBeAg Seropozitifliği
Tablo 24	Aile Bireylerinin HAV IgG Seropozitifliği
Tablo 25	Aile Bireylerinin Yaş Gruplarına Göre HBsAg Seropozitifliği
Tablo 26	Aile Bireylerinin Cinsiyetlerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
Tablo 27	Aile Bireylerinin Medeni Hallerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

- Tablo 28** Aile Bireylerinin Yaş Gruplarına Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 29** Aile Bireylerinin Eğitim Düzeylerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 30** Aile Bireylerinin Mesleklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 31** Aile Bireylerinin Kronik Hastalığı Olup Olmalarına Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 32** Aile Bireylerinin Sarılık Geçirip Geçirme Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 33** Aile Bireylerinin Sigara Kullanıp Kullanma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 34** Aile Bireylerinin Alkol Kullanma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 35** Aile Bireylerinin Ameliyat Olma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama
- Tablo 36** Aile Bireylerinin Dişçiye Gitme Öyküsüne Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 37** Aile Bireylerinin Kan Transfüzyonu Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 38** Aile Bireylerinin Aynı Havlu Kullanma Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 39** Aile Bireylerinin Kendi Doğum Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 40** Aile Bireylerinde İndeks Vaka Olup Olmamalarına Göre HBsAg Pozitifliği
- Tablo 41** Aile Bireylerinde İndeks Vaka Olup Olmamalarına Göre Total AntiHBc Sero-Pozitifliği
- Tablo 42** HBV Enfeksiyonun Yayılımı ve İndeks Vakalar İle İlişkisi
- Tablo 43** Aile Bireylerinde Hepatitin Seyrine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 44** Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Ailelerin HbsAg Seropozitifliği
- Tablo 45** Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Ailelerin Total AntiHBc Seropozitifliği

- Tablo 46** Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBs Ag Taşıyıcısı Olan Aile Bireyelerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları
- Tablo 47** Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Aile Bireyelerinde HBV Enfeksiyonun Yayılımı ve İndeks Vakalar İle İlişkisi
- Tablo 48** Lojistik Regresyon Son Modelinde Kalan Değişkenler

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** Hepatit B Viriyonu ve Yüzey Antijen Komponentleri
- Şekil 2** HBV Virionunun Şematik Yapısı
- Şekil 3** Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı
- Şekil 4** Akut HBV Enfeksiyonun Seyri
- Şekil 5** Akut HBV Enfeksiyonunun Kronikleşmesi
- Şekil 6** Kronik Hepatit B'de Doğal Seyir
- Şekil 7** Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler
- Şekil 8** Kronik HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeleri
- Şekil 9** Aile Bireylerinin Cinsiyet Dağılımı

SİMGE VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDC	Hastalık Kontrol Merkezi (Amerika Birleşik Devletlerinde)
EMK	Esansiyel Mikst Kriyoglobülinemi
HAV	Hepatit A virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
HBcAg	Hepatit B Virüsü Kor Antijeni
HBeAg	Hepatit B Virüsü E Antijeni
HBIG	Hepatit B İmmün Globülinü
HBsAg	Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HCC	Hepatoselüler Karsinoma
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit D Virüsü
HEV	Hepatit E Virüsü
HGV	Hepatit G Virüsü
ILO	Uluslararası Çalışma Örgütü
MGN	Membranöz Glomerülonefrit
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
NIH	Ulusal Sağlık Kuruluşu
PAN	Poliartiritis Nodosa
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

HEPATİT B YÜZEY ANTİJENİ (HBs Ag) POZİTİF OLGULARDA AİLE İÇİ BULAŞIN İNCELENMESİ

Amaç

Türkiye gibi hepatit B virüsünün (HBV) orta endemisite ülkelerinde horizontal geçişin ve daha az olarak vertikal geçişin öncelikli yol olduğu düşünülür. Böylece çoğu kronik taşıyıcı çok genç yaşta veya infant dönemde enfekte olur. Çoğu durumda indeks vakalar kişiden kişiye yakın temas ile aile dışı kaynaklardan veya aile içinden bulaşmadan sorumlu tutulur. Bu çalışmanın amacı bir ailede hepatit B'nin olası bulaşma yollarını belirlemektir.

Yöntem

Ağustos 2006-Mart 2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran HBsAg taşıyıcısı ve kronik aktif hepatitli 40 olgu ile onların 173 aile üyesine (29 karı-koca, 82 çocuk, 11 anne, 11 baba , 40 kardeş) ileriye dönük olarak ELİSA yöntemi kullanılarak hepatit B belirleyicileri bakıldı. İstatistik analizlerde ki-kare ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular

Aile üyeleri arasında HBsAg prevalansı %33.8'dir. İndeks vakaların aile üyelerinde en fazla Total-AntiHBc prevalansları annelerde %54.5, kız kardeşlerde %45.5, erkek kardeşlerde %33.3, erkek çocuklarda %32.6, hanımlarda %31.3, en düşük Total-AntiHBc prevalansı kocalarda %7.7, babalarda %18.2 ve kız çocuklarında %22.2'dir. HBV bulaşması hem annelerde hem de kız kardeşlerde yüksek, babalara bulaş ise düşüktü. Yalnızca indeks vakaların annelerinde ve kocalarında HBV'nin bulaşması yönünden anlamlı farklılık vardı. Lojistik regresyon modelinde kronik aktif hepatitli indeks vaka ile aynı ailede yaşamak (OR=1.92; GA=1.03-3.57), okuryazar olmamak (OR=6.81 GA=1.27-22.13), geleneksel yöntemlerle evde doğmuş olmak (OR=3.70; CI=1.15-11.87) ve ebe yardımı ile evde doğmuş olmak (OR=3.44; CI=1.47-7.91) hepatit B bulaşması yönünden yüksek risklidir.

Sonuç

İnaktif HBV taşıyıcısı ve özellikle kronik aktif hepatitli indeks vakaların aile üyelerine bulaş riski çok yüksektir.

Anahtar Kelimeler : *Hepatit B virüsü, Aile içi bulaş, Kronik aktif hepatit, İnaktif hepatit B yüzey antijen taşıyıcısı, İndeks vaka*

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INTRAFAMILIAL TRANSMISSION IN HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBS AG) POSITIVE CASES

Objective

Transmission of hepatitis B virus (HBV) in countries of intermediate endemicity, such as Turkey, is thought to be primarily horizontal and, to a lesser extent, vertical. Most chronic carriers therefore become infected in infancy or at a very young age. The index cases in such events have been assumed to come from within the family unit or from sources outside the immediate family, with whom the affected person is in close contact. Aim of this study is to determine the possible route of hepatitis B virus (HBV) transmission throughout a family setting.

Method

Two hundred and thirteen members (29 spouses, 82 offspring, 11 mothers, 11 fathers and 40 siblings) of 40 index cases (HBsAg carriers and chronic active hepatitis cases) attending the Harran University Medical Faculty Hospital between August 2006 and March 2007 were screened prospectively for markers of HBV by using an ELISA. The chi-squared and Logistic regression analyses were used for statistical analysis.

Results

The prevalence of HBsAg among the family members 33.8%. Among family members, the highest prevalences of antiHBc were in the mothers (54.5%) and sisters (45.5%), brothers (33.3%), sons (32.6%) and wives (31.3%), the least prevalences of antiHBc were husbands (7.7%), fathers (18.2%), and daughters (22.2%) of all index cases. Transmission of HBV to both the mothers and sisters were positive was high, Transmission of HBV to fathers was low in all families. There was significant difference in cases where only the mother and husbands of index cases for HBV transmission.

In the logistic regression model; living together in the same family with chronic hepatitis B index case (OR=1.92; CI=1.03-3.57), being uneducated (OR=6.81 CI=1.27-22.13), being born at home with traditional methods (OR=3.70; CI=1.15-11.87) and being born at home with the help of midwife (OR=3.44; CI=1.47-7.91) were higher risk for hepatitis B transmission.

Conclusion

The family members of index cases with inactive HBV carriers, particularly in the case of chronic active hepatitis have a high risk of transmission.

Key words: *Hepatitis B virus, Intrafamilial transmission, Chronic active hepatitis, Inactive hepatitis B surface antigen carrier, Index case*

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B, bulaştırıcılığı ve yaygınlığı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bunun yanında önlenabilirliği nedeniyle virüsle karşılaşmamış insanların korunması yönünden de önemli bir konudur.

Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitifliği oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0.1-0.2 iken bu oran Afrika ve Uzak Doğu'da %10-15 civarındadır (1).

Ülkemizde ise çeşitli çalışmalarda elde edilen oranlar %5-14 arasında değişmektedir (2). Tüm dünyada hayatlarının bir döneminde Hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşan 2 milyardan fazla insan yaşamaktadır. Bunların 350 milyonu kronikleşerek virüs taşıyıcısı olmaktadır. Her yıl 4 milyondan fazla insan akut viral hepatit geçirmekte ve bunların yaklaşık %25'i taşıyıcı olmaktadır. Yılda 1 milyon insan kronik aktif hepatit, siroz veya primer karaciğer kanserinden ölmektedir (3).

Sonuç olarak; böylesine önemli ve yaygın bir hastalığın Türkiye'deki epidemiyolojisini izleyebilmek, morbidite hızındaki artış veya azalış trendini saptayabilmek, hastalığın toplumumuzdaki kronikleşme oranını belirleyebilmek ve HBV'nin yurdumuz için başlıca bulaşma yolları ile enfeksiyonun alındığı yaş grupları hakkında yorum yapabilmek, ayrıca hastalığın eradikasyonunda gerekli önlemleri ivedilikle alabilmek için, Hepatit B konusunda ülkemizde yapılan dağınık ve nispeten küçük gruplara dayalı çalışmaların büyütülmesine ve bunların birbirine eklenmesine gerek vardır.

Bu tez çalışmasında amaç; ülkemizin HBV açısından orta endemik bölgeler arasında bulunmasından yola çıkarak, HBV pozitif olgularda, toplu yaşam koşulları, sosyokültürel alışkanlıkları göz önüne alınarak, aile içi bulaş yollarını ve yaygınlığını incelemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır (4). Bu salgınların çoğu muhtemelen Hepatit A Virüsü'ne (HAV) bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur (5).

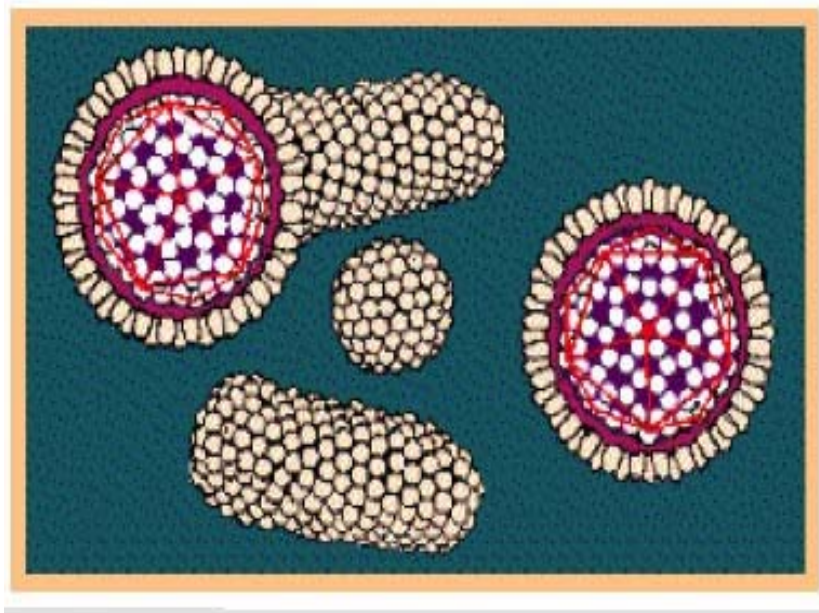
Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (5).

Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avusturyalı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni"ni saptamasıyla virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır (6,7).

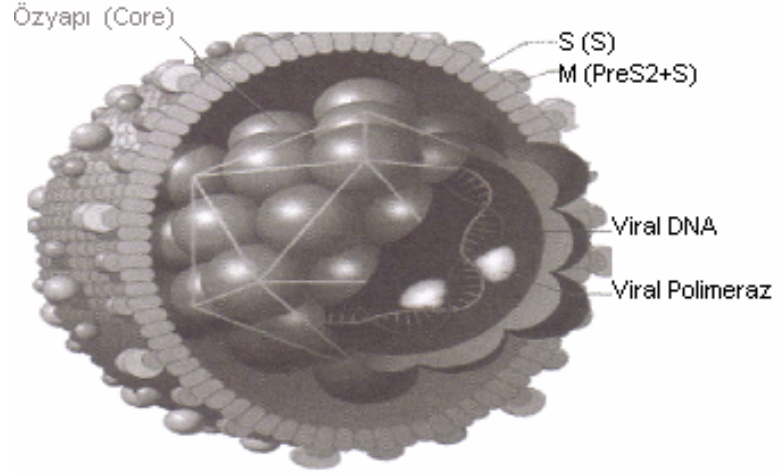
2.2. VİROLOJİ VE SEROLOJİ

2.2.1. Viroloji

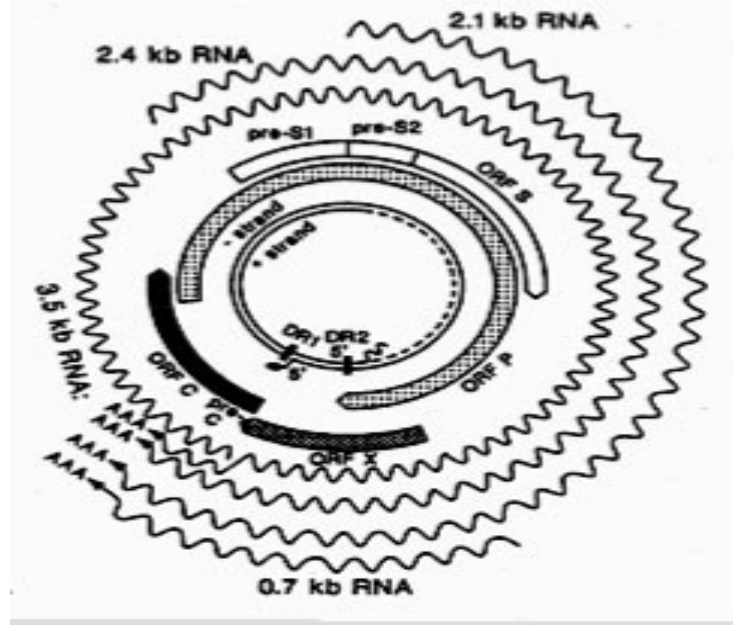
HBV Hepadnaviridea ailesinin orthohepadna-virus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır(8). Elektron mikroskopunda HBV ile ilişkili 3 farklı partikül tespit edilmektedir. Bunlar; 42-47nm çapında infektif özellikte, küresel hepatit B viriyonu (Dane partikülü), 20 nm çapında içinde nükleik asitler bulunmayan, non infektif, küresel partiküller ve 20 nm çapında fakat değişik uzunluklarda nükleik asit ihtiva etmeyen, non infektif tübüler partiküllerdir (2,6).



Şekil 1. Hepatit B Viriyonu ve Yüzey Antijen Komponentleri (3)



Şekil 2. HBV Virionunun Şematik Yapısı (9)



Şekil 3. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı (6)

HBV-DNA'daki genler, arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde iç içe girmiş diğer bir deyişle birbirleriyle çakışmış durumdadırlar. Örneğin genomun en uzun geni olan P geni; X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışmış halde bulunmakta, sonuç olarak uzun sarmal 1.5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeni ile HBV, bilinen hayvan virüsleri içinde en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüştür (10).

2.2.2. HBV Antijen ve Antikorlari (Seroloji)

HBsAg

HBsAg HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir(3). HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y,w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw, adr, ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1, w2, w3, w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır (6).

Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (11).

AntiHBs

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak antiHBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde antiHBs oluşmamaktadır (6). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (11). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (12). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (6).

HBcAg

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (12). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (6).

AntiHBc

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. İki sınıftan antikor cevabı verir. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır (13). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (12).

HbeAg

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (11). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (12). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (14). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (12).

AntiHBe

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. AntiHBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (6).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (11).

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metoddur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (6).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500 000-1 200 000 ölüme neden olan bir virüstür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (15,16).

HBV enfeksiyonunun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önüne alınarak Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (17,18).

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır (15,16,17).

2.3.1.Bulaşma Yolları

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nun yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar (16).

HBV'nun 4 ana bulaşma paterni vardır:

- Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan),
- Cinsel temas ,
- Enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal- vertikal),
- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

Perkütan Bulaşma

Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından birisidir. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası, havlu ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (17,18).

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 (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca

kanla bulaşmışlığa bağlı olarak havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir (17).

Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedirler. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinovial sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virus varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir (16,17). Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 1000 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (18). Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracı olmaları sözkonusudur (17).

Cinsel Temasla Bulaşma

HBV'nun bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı infekte kan veya infekte semen teması riski artırmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu riski diğer bir veneryal hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır (17).

Perinatal Bulaşma

Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %40-50'dir (17). HBeAg pozitif bir anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir(18). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının infekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, infekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır (17). HBeAg

negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir (18).

Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık emzirmeyen annelere oranla daha yüksek risk oluşturmaz, dolayısıyla anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (17).

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 olarak anlaşılammıştır. Ancak çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte 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. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey HBV'nun bulaşma oranını arttırmaktadır (17).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 1995'te bildirilen vakaların yaklaşık yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir. Ancak gerçekte bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükürük ve semendeki virus yükü serumdakinden azdır ancak tükürük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadıysa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (18).

Ülkemizde HBV'nun temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde enfeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir (17).

2.4.RİSK GRUPLARI

Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar hemofili başta olmak üzere sık sık kan ve kan ürünleri verilen veya hastanelere bağımlı olup sık perkütan girişimlerde

bulunulan hematoloji-onkoloji ve hemodiyaliz hastalarıdır. Gelişmiş ülkelerde görülen bir başka risk grubu damar içi uyuşturucu kullananlardır. Bu duruma ortak enjektör kullanımı yol açmaktadır. İyice sterilize edilmemiş aletlerle dövme yaptıranlar da perkütan bulaşma açısından risk taşırlar. Sağlık personeline HBV ile karşılaşma oranı, hastayla temastan çok kanla temas etme oranıyla paralel olarak artış göstermektedir. HBeAg pozitif bir kana deri yoluyla temas eden bir sağlık personeline HBV bulaşma olasılığı yaklaşık %30 dur. Cerrahi girişimlerin %5-10'unda kaza ile perkütan yaralanma olmaktadır (17).

HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, hayat kadınları, çok partnerli heteroseksüeller genital sekresyonlarda virüs bulunması nedeniyle cinsel temasta bulaşma açısından risk taşırlar. Anal yolla cinsel birleşme esnasında oluşan hasarlı rektal mukoza ile semenin teması erkek eşcinsellerin cinsel temasta bulaşma yolu yönünden başlıca risk grubunu oluşturmasını sağlar (17).

Perinatal bulaşma yolu açısından riskli grup, HBV taşıyıcısı olan, hamileliğinin son trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut HBV enfeksiyonu geçiren annelerin bebekleridir (17).

Horizontal bulaşma yönünden riskli gruplara ise sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve kötü hijyen koşullarında kalabalık olarak yaşayan aileler örnek olarak verilebilir. Anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi yerlerde de HBV sıklıkla bulaşmalara neden olabilir. Mental özürlü bireylerin de sosyal ilişkilerinin normal olmaması nedeniyle horizontal bulaşma için risk grubu oluşturduğu belirtilmektedir (17).

HBV enfeksiyonu bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları Tablo 1'de özetlenmiştir .

Tablo1. HBV enfeksiyonu bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları (17).

Perkütan (parenteral) bulaşma

Çoğul transfüzyon yapılan hastalar

Hemodiyaliz hastaları

Damar içi uyuşturucu bağımlıları

Dövme yaptıranlar

Sağlık personeli

- Cerrahlar

- Diş hekimleri
- Hemşireler
- Hastabakıcılar
- Laboratuvar teknisyenleri
- İlk yardım çalışanları

Cinsel temasla bulaşma

Erkek eşcinseller

HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri

Hayat kadınları

Çok partnerli heteroseksüeller

Perinatal bulaşma

HBV taşıyıcı annelerin bebekleri

Horizontal bulaşma

Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayanlar.

Mental özürlüler

2.5. HBV ENFEKSİYONU PREVALANSI

2.5.1.Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre %0,1-20 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve AntiHBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır (2,17).

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya,

Yeni Zelanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı %0.1-2'dir. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmamaktadır. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaşma nedenidir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılmasına karşın perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma, HBV taşıyıcılığına önemli ölçüde kaynaklık eder. Düşük endemisite profili, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde genel popülasyonda Hepatit B insidansı düşüktür. Ancak, eşcinseller, çok partnerli heteroseksüeller, damar içi uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve Eskimolar, Yeni Zelanda Maorileri, Avustralya yerlileri, ABD zencileri gibi bazı etnik gruplarda enfeksiyon sık görülmektedir (15,18).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında antiHBs pozitifdir. Enfeksiyon genellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaşma yolu perkütanöz ya da horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olması perinatal bulaşın nadir olduğunu göstergesidir (15,18).

Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'den fazlası enfeksiyon karşı bağıştıktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (15,18). Risk grupları ile normal popülasyon HBV prevalansları arasındaki fark, endemisite oranı yükseldikçe azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre 3-5 kat fazla iken, orta-yüksek endemisite bölgelerinde birbirine yakındır (17).

2.5.2. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (18). Kan donörlerindeki HBsAg pozitifliği yıllar içinde ve ülkemizin doğusundan batısına doğru gittikçe azalmaktadır (19). Diyarbakır'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %4.92 bulunmuş ve bu oranının daha önceki yıllara göre düştüğü belirtilmiştir (20). Van'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliğini %2.92 bulmuşlar. Oysa, Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %1.85 oranında bulunmuş. Batı Karadeniz'de kan

donörlerinde HBsAg pozitifliği %3.99 olarak rapor edilmiştir (18).

Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim (%40.4), aile içi temas (%16.7), transfüzyon (%4) oranında tespit edilmiştir (18,21).

HBsAg pozitif olanların eşlerinde HBsAg pozitifliği diğer aile bireylerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (18).

HBsAg pozitifliği kronik karaciğer hastalığı ve Hepatoselüler kanserli (HCC) olan hastalarda %6.3-90 oranındadır (23). Ülkemizde kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda baskın HBV genotipi genotip D'dir (24).

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır (18).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsimde ve her iki cinste de görülebilir. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli yetişkin olguların çoğunluğunda etkenin HBV olduğunu belirten yayınlar vardır (25). Yamazhan ve ark. 'nın çalışmasında akut hepatit B olgularının daha çok 21-30 yaş arasında olduğu, %64'ünün erkek olduğu belirtilmiştir (26).

Sağlık çalışanları, yaptıkları girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır. Girişimsel işlemler sırasında sağlık personeline HBV geçme olasılığı binde 0.24'dür. Hepatit B aşısı sağlık çalışanlarında bazen yalancı bir güven hissine neden olmaktadır (18).

HBsAg ve Anti-HBs pozitifliği genelev çalışanlarında toplum geneline göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. HBsAg pozitifliği bu grupta %2-24 arasındadır (26).

2.6. PATOLOJİ

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücrelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü, birbirleri ile yakından ilişkili hücrelerdir. Embriyonik hayatta ortak bir progenitörden orijin aldığı düşünülen bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı progenitör hücrenin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile

yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal tract bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin proliferasyonları uyarıldığında önce oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir .

Karaciğerin %70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir .

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferasyon olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin %70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir .

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferasyon yaptığını ve bu proliferasyon

sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilendiğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olara cevaplandırılmamış bir çok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (12).

2.7. KLİNİK BULGULAR

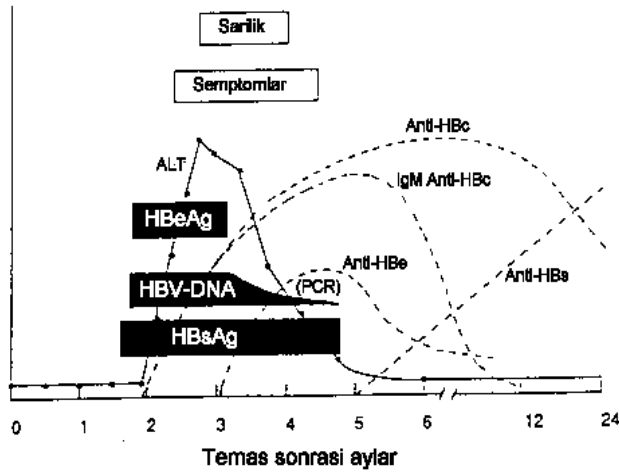
Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur (27).

2.7.1. Akut Hepatit B

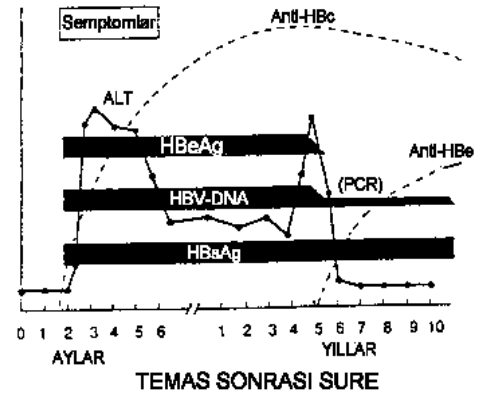
Akut hepatit, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7) hafta sonradır. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha asemptomatik ve hafif geçer. Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Preikterik dönemde semptomlar genellikle 3-20 gün sürer. Serum bilirubin düzeyi %2.5-3 mg.'dan fazla olursa sklerada ikter görülür. Tipik semptomları, halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder (5).Tabloya öksürük, nezle, artralji, çocuklarda ishal gibi belirtiler eklenebilir. Prodrom döneminin sonlarında vücut ısısında yükselme saptanabilir. Az sayıda hastada serum hastalığı benzeri ateş, artrit, ve döküntü triadı görülen bir sendrom gözlenir (28). Bu tablo, HBV'ye bağlı olarak gelişen immün kompleks ile ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değişiklik bırakmadan hızla ortadan kaybolur, nadiren haftalar ya da aylarca sürebilir. Akut hepatit B'li çocuklarda muhtemelen bu sendrom ile ilişkili bir hastalık papüler akrodermatit (Gianotti hastalığı) olarak tanımlanmıştır. Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir.

Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır ve 4 haftayı nadiren aşar (5). Hastaların yaklaşık %80'inde hepatomegali saptanır. Karaciğer palpasyonla hafif duyarlı, düzgün kenarlı ve sert kıvamdadır. Splenomegali %5-15 oranında hastada gözlenebilir (2).

Akut hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, yineleyen, kolestatik ve fulminan formu da görülebilir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Hastalar yoğun ve uzun süren sarılık ve kaşıntıdan yakınır ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite %60 dolayındadır (2).



Şekil 4 . Akut HBV Enfeksiyonunun Seyri(17)



Şekil 5. Akut HBV Enfeksiyonunun Kronikleşmesi(17)

2.7.2. Kronik Hepatit B

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır (5). Serumda HBsAg altı aydan daha uzun sürdüğünde kronik hepatit B tanısı alır (29).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. 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 ta adlandırılan bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu

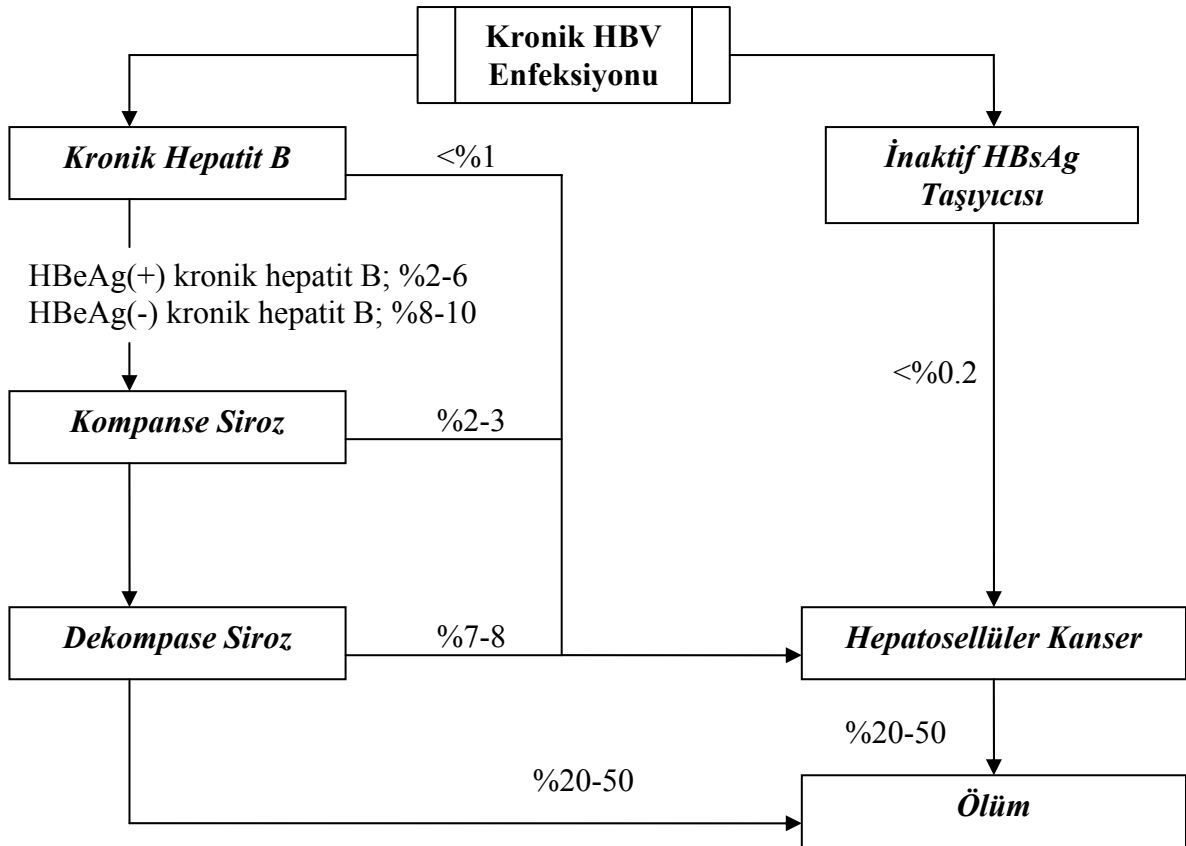
hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV enfeksiyonu replikatif ve nonreplikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virus-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyre sahiptir. Erişkin çağda akut HBV 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 virusun prekor 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 (27).

İlk kez 1987 yılında Hoofnagle ve ark. "kronik HBsAg taşıyıcılığı" kavramını ve bu kavram içinde yer alan 2 farklı tanımlamayı (asemptomatik veya sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit B) yapmışlardır (30,31). Bu terminoloji hepatit B virüsüne bağlı kronik karaciğer hastalığı (minimal hepatitden siroza kadar) olan ve olmayanların tümünü kapsamaktadır. HBsAg pozitifliğinin 6-12 aydan fazla sürmesi *kronik HBsAg taşıyıcılığı* olarak isimlendirilir ve bu terminoloji "kronik HBV enfeksiyonu, kronik HBV taşıyıcılığı, HBV taşıyıcılığı, HBsAg taşıyıcılığı" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Bu eşdeğer tanım içinde literatürde "kronik HBV enfeksiyonu" terminolojisi en sık kullanılırken, günlük hekimlikte ise "HBsAg taşıyıcılığı" kullanılmaktadır. Aslında hekimlerin çoğunun "HBsAg taşıyıcılığından" kastettiği "inaktif HBsAg taşıyıcılığı" dır; fakat bu düşünce yanlıştır. Bu yanlış algılama sonucunda literatürde Asemptomatik veya sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı küresel olarak kabul edilmiş ve tam olarak doyurucu bir tanımlama değildir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı; 6 aydan fazla süren HBsAg pozitifliğinin olması, karaciğer hastalığı kliniğinin olmaması ve aylık sürede en az 2 kez bakılan transaminazların normal bulunması olarak tanımlanır. Bu olguların karaciğer histolojileri normaldir veya minimal değişiklikler içermektedir. Sağlıklı taşıyıcılarda rutin olarak karaciğer biyopsi endikasyonu yoktur. 2000 'de yapılan National Institutes of Health (NIH) uzlaşılı toplantısında HBV enfeksiyonu için kullanılan klinik terimler ve bu terimlerin tanimsal ölçütleri yeniden gözden geçirilmiştir (32). Böylece asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı veya sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı terminolojisi yerine "İnaktif HBsAg taşıyıcılığı" kullanılmıştır (30,32).

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Tanı ölçütleri (30)

- 1- HBsAg pozitifliği > 6 ay
- 2- HBeAg negatif, anti-HBe pozitifliği
- 3- Serum HBV DNA düzeyinin $<10^5$ kopya/ml olması
- 4- Serum transaminaz düzeylerinin sürekli olarak normal seyretmesi
- 5- Karaciğer biyopsisinde önemli hepatit bulgularının olmaması (nekroinflamatuvar skor <4).

Kronik B hepatitli hastalar genellikle terminal dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik seyrederek. En sık yakınma, günün sonuna doğru ortaya çıkabilen yorgunluktur. Daha ender olarak, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve iştahsızlık görülebilir. Hastalığın akut alevlenmelerinde ya da siroz geliştiğinde sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar ve kilo kaybı görülebilir(33). Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda ekstrahepatik bulgular da görülebilir (2).



Şekil 6 . Kronik Hepatit B’de Doğal Seyir (30)

2.7.3. Ekstrahepatik Bulgular

Virüslerin, immünolojik mekanizmaları bozarak bazı sebebi bilinmeyen hastalıklara ve tümörlere sebep olabildiği moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik özellikleri ve seyri değişkenlik gösterebilir. Bunların bir kısmı HBV enfeksiyonuna ikincil gelişen ekstrahepatik komplikasyonlara bağlıdır (34).

Bu hastalıkların etkenleri çoğu zaman birden fazla olduğu için kavram olarak “viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar” olarak isimlendirilmişlerdir. HBV genellikle sitopatik değildir. Hepatositlerde replike olduğu halde karaciğer lezyonlarını immün sistem aracılığı ile yapar. Hepatotrop virüslerin akut döneminde ortaya çıkan ekstrahepatik değişiklikler genellikle kronikleşmez ve kendi kendini sınırlar ancak HBV, HBV+HDV, HCV'nin kronik enfeksiyonlarında oluşan ekstrahepatik sendromlar kronik ve kalıcıdır (35).

Akut B Hepatitinde ekstrahepatik sendromlar (35) :

1. Serum Hastalığına Benzer Sendrom: Ateş, deri döküntüsü ve/veya ürtiker, artrit, artralji ile karakterizedir. Preikterik dönemde çoğu kez 2-7 gün sürer, kronikleşmez.
2. Papüller Akrodermatitis (Gianotti-Crosti Sendromu): Akut B enfeksiyonu geçiren çocuklarda görülür. Cilt lezyonları, liken planus ve Henoch-Schönlein ile karışabilir. 2-3 ay sürebilir ancak kronikleşme nadirdir.
3. Akut B hepatitinde böbreklerde immün komplekslere bağlı lezyonlar olabilir ve geçicidir.

Kronik Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili sendromlar (35) :

1. Poliartiritis Nodosa (PAN): PAN çeşitli sistemleri tutan nekrotizan bir vaskülitir. Santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunda mortalite yüksektir. HBV ile oluşan PAN patogenezi HBsAg içeren immün komplekslere bağlanmaktadır.
2. HBV'ye Bağlı Glomerülonefrit: Membranöz glomerülonefrit (MGN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) görülebilir. MGN, HBV'nin renal tutulumunda en sık görülen tiptir. Özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görülür. Hastaların serumlarında HBsAg, HBeAg pozitifdir. C3, C4 düzeyleri düşüktür. Çocuklarda MGN, 6 ay ile 2 yıl arasında düzelir. Erişkinlerde, çocuklarda olduğu kadar benign değildir. MPGN daha çok erişkinlerde görülür. HBsAg, böbrek kapiller duvarlarında ve mezangiumda depolanır. Tedaviye dirençlidir.

3. HBV'ye Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobülinemi (EMK): HCV'ye bağlı olanlara göre nadirdir. HBV'de EMK, immün kompleks vaskülit ya da MPGN ile birlikte görülen nadir bir komplikasyondur.

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

HBV enfeksiyonunda akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde serolojik ve moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır (36).

Akut B hepatiti hepatoselüler nekroz ile seyreden bir hastalıktır. İlk patolojik bulgu: transferazların yükselmesi olup, sıklıkla da en son düzelen bulgudur. Transaminazların yükselmesi enfeksiyonun geç inkübasyon döneminde başlar ve genellikle sarılık döneminde tepe düzeye ulaşır. AST/ALT oranı tipik olarak 1'den küçüktür. Bilirubin düzeyi nadiren 20 mg/dl'yi geçer. Alkalen fosfataz 3 kata kadar yükselebilir. Hipoalbüminemi ve protrombin zamanında uzama mevcut ise subfulminan veya fulminan hastalık düşünülmelidir (29).

2.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV ile enfeksiyonunda organizmada viruse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonunun tanısını koymak için hasta serumunda ELISA yöntemiyle bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır (36, 37).

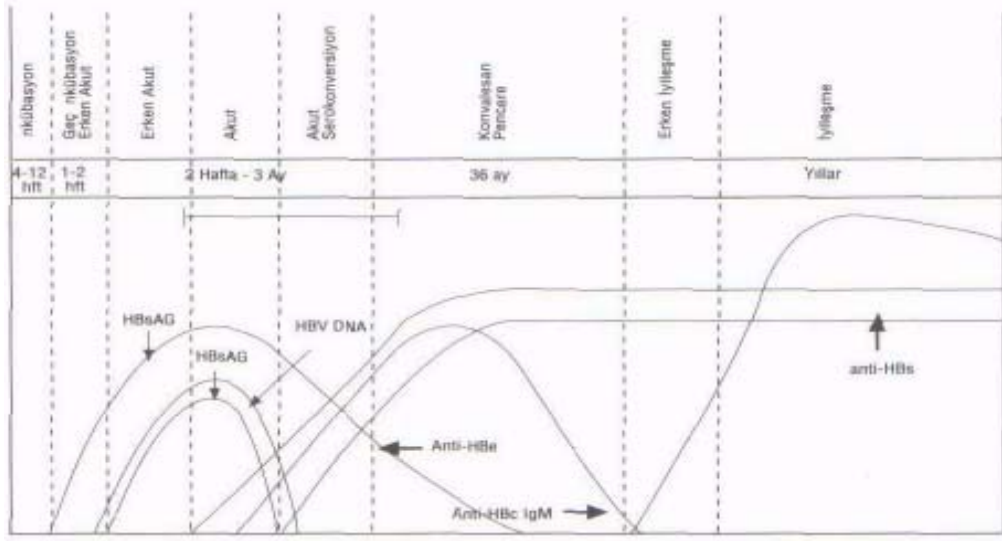
Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Daha sonra anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanmamaktadır (36, 37, 38).

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir (37,38).

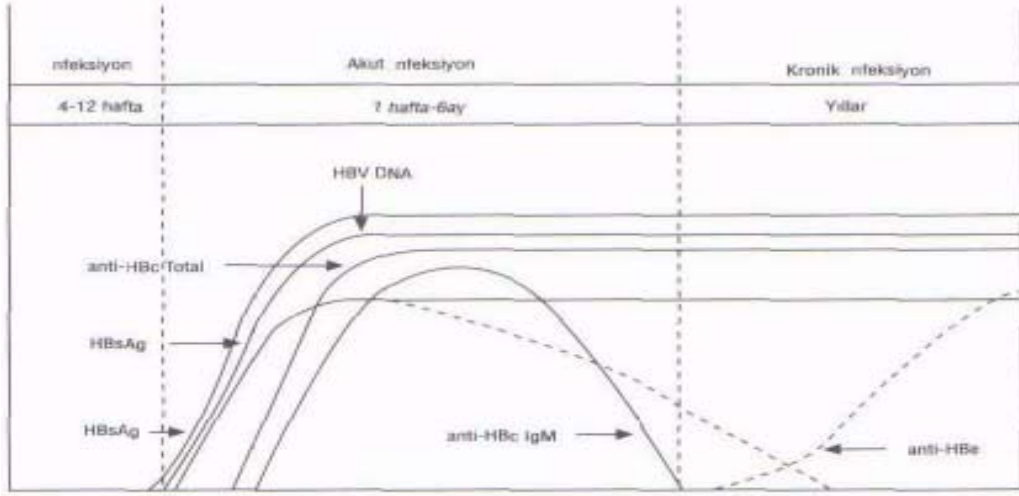
Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir(2,4,5,8,10). HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir (36,39).

Tablo 2. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri(36)

Gösterge	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik hastalık olup olmadığını saptamak için ilave testlere ihtiyaç vardır)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık (doğal enfeksiyona veya HBV aşılmasına bağlı olarak)
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılardan sonra görülmez
Anti-HBc IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerdeki enfeksiyon (6 ay içinde); HBsAg olmaksızın anti-HBc IgM varlığı, HBsAg'nin saptanabilir seviyelerin altına düştüğü bazı akut HBV enfeksiyonlarında pencere dönemini gösterir; bazı kronik HBV enfeksiyonlarında sürebilir



Şekil 7. Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler (38).



Şekil 8. Kronik HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler (38).

HBcAg erken dönemde süratle spesifik antikorunu ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk başta anti-HBc'nin hakim immunoglobulin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM sınıfı antikorların görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadırlar (36).

Akut HBV enfeksiyonunun pencere dönemi esnasında Anti-HBc IgM (HBsAg ve anti-HBs antikorumun saptanamadığı dönem) enfeksiyonun tek göstergesidir. Anti-HBc IgM'nin sadece akut dönemde değil kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşir (36).

Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir (36).

Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitif olan serumlar, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonlarda HBV içermektedirler. Bu nedenle, HBeAg pozitif hastaların cinsel ilişki yoluyla, perkütan yol ile veya perinatal olarak HBV'ünü bulaştırma ihtimalleri çok daha fazladır. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedavinin etkinliğinin saptanmasında HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikorumlarının oluşması arzu edilen bir değişimdir (36,37).

2.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren HBV tanısında moleküler tanı yöntemleri de kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (36,40).

2.9.HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA

HBV enfeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir (41).

- 1- Hastalık yayılımını önlemek için davranış değişiklikleri,
- 2- Aktif immunoprofilaksi,
- 3- Pasif immunoprofilaksi.

1- Davranış Değişiklikleri: Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta yapılan değişiklikler tranfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personelinin bulaşa yol açacak riskli temaslardan kaçınmaları için gerekli eğitimi almalıdır (41).

2- Aktif immunoprofilaksi: Hepatit B aşısı insanlarda ortaya çıkan kansere karşı ilk ve tek aşıdır (41). HBV ve HDV geçişini önlemekte en önemli araç aşılamadır. HBV aşısı kullanımına ilk 1980-1981'de plasma aşıları ile başlanmıştır. Rekombinant aşılar 1986 yılında kullanıma girmiştir (42). Aşılar HBV'nin yüzey Ag'den oluşur. HBV'den aktif olarak korunmak üzere aşılar geliştirilmiştir. Birçok ülkede tercih edilen ikinci jenerasyon olarak ta nitelendirilen rekombinan aşılar *Saccharomyces cerevisiae* türü maya mantarlarının genlerine HBsAg geninin rekombine edilmesiyle elde edilirler. Aşı deltoid kası içine erişkinlere 20 mcg, 10 yaşından küçüklere 10 mcg dozunda, diyaliz hastaları ve diğer immün sistemi baskılanmış kişilerde 40 mcg uygulanır. HBV ile temas etmemiş kişiler için bir aşılama kürü 0, 1, 6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz aşıdan oluşur. İdeal olanı üçüncü aşıdan sonra hasta kanında antiHBs oluşumunu kontrol etmek, antikor yanıtı saptanamaz ise bir doz daha aşı daha yapmaktır. HBV ile temas edenler için daha çok 4 doz aşıdan oluşan şema önerilmektedir. Bu aşılama rejiminde 0,1,2 ve 12. aylarda uygulanan aşıların daha çabuk antikor yanıtı sağladığı bildirilmektedir. Bağışıklık ortalama 2-7yıl sürmektedir. Yüksek titrede antikor yanıtı saptanan bireylerde aşının koruyuculuğunun daha uzun sürmektedir (11). Düşük doz aşılama ile elde edilen antikor titresi yeterli düzeyde koruma sağlamamaktadır (43).

3-Pasif immunoprofilaksi: Bu amaç için önerilen HBIG (Hepatit B immünglobülini) yüzey antijenine karşı oluşturulmuş poliklonal hiperimmün antikordur (41).Hepatit aşısı ile aşılanmış veya HBV enfeksiyonunun konvalesans döneminde olan ve bu nedenle kanında yüksek titrede antiHBs içeren ancak HBsAg taşımayan bireylere ait plazmaların göllendirilmesiyle hazırlanır. HBIG uygulaması için en önemli endikasyon HBV ile akut temas sonrasıdır (11). HBIG 0,06ml/kg veya çocuklara 400İÜ, büyüklere 800İÜ dozunda ve kas içi uygulanır. Bu 2-6 ay süren bağışıklık sağlar. En iyi korunma temastan hemen sonra HBİG yapılması ile sağlanır. Teması izleyen 3-7.günlerde preparatın koruyucu değerinin belirgin bir şekilde azaldığı bildirilmektedir. HBIG verilen kişilere yine temastan sonra 7 gün içinde hepatit B aşısının uygulanması gerekmektedir. HBIG'nin diğer bir kullanım alanı ise HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerdir. Doğumu izleyen 12 saat içinde HBIG 400İÜ(0,5ml) ve hepatit B aşısı 10mcg kas içine uygulanmalıdır. Aşı 1. ve 6. aylarda yenilenir (11).

Bir doz HBIG ve HBV aşılama doğumdan sonra 24 saat içinde verildiğinde % 85-95 efektif, hepatit B aşısı tek başına doğumdan 24 saat sonra uygulanması da perinatal Hepatit B enfeksiyonundan korunmada % 70-95 efektiftir (41).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Yöntem

Bu tanımlayıcı çalışma Ağustos 2006-Mart 2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine muayene olan, İnaktif HBsAg taşıyıcısı ve kronik hepatit tanısı alan toplam 40 olgu ve bu olguların birinci derecedeki aile bireylerinin tümü hepatit B göstergeleri yönünden araştırıldı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay alındı.

Başvuran tüm hastalara risk faktörlerini sorgulayan anket formu doldurulmuş, rutin tetkikleri yapılırken HBsAg, AntiHBs, AntiHBe, total AntiHBc ve HBV-DNA testleri çalışılmıştır. Beraberinde HIV, anti HCV, anti HDV pozitifliğine bakılmış; pozitif olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. HBsAg , anti HBs, AntiHBe ve Total AntiHBc, belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Abbott AxSYM kiti ve Abbott Macro Eliza (made by Abbott) cihazı ile çalışıldı. HBV-DNA ise Cobas TaqMan HBV test kiti ile Real-Time PCR tekniği kullanılarak Cobas TaqMan 48 (made by Roche Molecular Systems, Inc.) cihazında çalışılmıştır. Anket formundaki sorular cinsiyet, yaş, mesleği, eğitim durumu, geçirilmiş sarılık öyküsü, diş tedavisi, kan transfüzyonu, ameliyat olup olmama durumu, sigara ve alkol kullanıp kullanmaması ,madde bağımlılığının olup olmaması, doğum şekli, aynı havlu kullanıp kullanmama, ailede herhangi bir immün yetmezliği veya kanserli yakınım olup olmaması, hepatitli kişiye yakınlık derecesi ve ailede ilk hepatit B tanısı alan bireyleri sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

Araştırmaya; İnaktif HBsAg taşıyıcısı (Herhangi bir şikayeti olmayan, son altı ay içerisinde karaciğer enzimleri normal sınırlarda seyreden, HBsAg, antiHBe, antiHBc total pozitif, HBV-DNA negatif) 20 aile ve aynı çatı altında birinci derece yakınları, kronik HBV (Son altı ay içerisinde karaciğer enzimlerinde ALT ve AST en az iki misli artma saptanan, HBsAg ve HBeAg pozitif, HBV-DNA $> 10^5$ kopya/ml) 20 aile ve aynı çatı altında birinci derece yakınları çalışmaya dahil olma ölçütleri olarak alınmıştır.

3.2. İstatistik

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerden non-parametrik bir test olan bağımsız grupta sayımların karşılaştırılmasında χ^2 (ki kare) ve Bağımlı değişkenin üzerinde etkili olduğu dūřünölen bağımsız değişkenlerin etkisini incelemek amacıyla lojistik regresyon testi uygulandı, $p < 0.05$ olduğu durumda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 213 aile bireylerinin demografik özellikleri değerlendirildi. Aile bireylerinin 103' ü kadın (%48.4), 110'u erkek (%51.6) olup, ortalama yaşları 22.2 (\pm 15.35) en küçük yaş 3 aylık , en büyük yaş ise 61 idi (Şekil 9.).



Şekil 9. Aile Bireylerinin Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya toplam inaktif hepatit B taşıyıcısı olan 20 olgu ve Kronik aktif hepatit B tanısı almış 20 olgu olmak üzere 40 olgu alınarak bu olguların birinci derecedeki aile bireyleri (173 kişi) olmak üzere toplam 213 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilen Aile Bireylerinin Dağılımı

Aile Bireyleri	Sayı (n)	%
Baba	40	18.8
Anne	40	18.8
Çocuk	133	62.4
Toplam	213	100.0

Çalışmaya dahil edilen aile bireyleri 40 anne, 40 baba ve 133 kişi çocuklardan oluşmaktadır.

Tablo 4. Aile Bireylerinin Medeni Hali

Medeni Hali	Sayı (n)	%
Evli	80	37.6
Bekar	133	62.4
Toplam	213	100.0

Çalışmaya alınan aile bireylerinin %62.4'ü bekar, %37.6'sı evli olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5. Aile Bireylerinin Meslek Dağılımı

Meslek	Sayı (n)	%
Serbest	28	13.1
Öğrenci	90	42.3
İşçi	3	1.4
Memur	28	13.2
Ev hanımı	33	15.5
Okul Çağı Öncesi	31	14.5
Total	213	100.0

%42.3' ü öğrenci, %15.5 ev hanımı, %14.5 okul çağı öncesi, %13.1 serbest idi. Memur %13.2 olup; % 4.2'si öğretmen, % 1'i doktor ve hemşire, %5.2'si alt kademe memur, %2.8'sinin ise emekli oldukları tespit edilmiştir.

Tablo 6. Aile Bireylerinin Eğitim Durumu

Eğitim Düzeyi	Sayı (n)	%
Okul çağı öncesi	31	14.6
Okuryazar değil	5	2.3
Okuryazar	13	6.1
İlköğretim	82	38.5
Lise	42	19.7
Yükseköğretim	40	18.8
Total	213	100.0

Aile bireylerinin %2.3'ü okuryazar olmadığını, %18.8'i yüksek okul, %38.5'i ise ilköğretim mezunu olduğunu belirtmiştir.

Tablo 7. Aile Bireylerinin Sarılık Öyküsü

Sarılık Geçirme Öyküsü	Sayı (n)	%
Geçirmiş	6	2.8
Geçirmemiş	189	88.7
Bilmiyor	18	8.5
Toplam	213	100.0

Aile bireylerinin %2.8'i yaşamının herhangi bir anında sarılık geçirdiğini; %8.5'i sarılık geçirip geçirmediğini bilmediğini belirtmiştir.

Tablo 8. Aile Bireylerinin Kronik Hastalık Öyküsü

Kronik Hastalığı Olan	Sayı (n)	%
Evet	10	4.7
Hayır	203	95.3
Total	213	100.0

Aile bireylerinin %4.7'si kronik bir hastalığının (hipertansiyon, astım, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus) olduğunu belirtmiştir.

Tablo 9. Aile Bireylerinin Ameliyat Öyküsü

Ameliyat	Sayı (n)	%
Olan	37	17.4
Olmayan	176	82.6
Toplam	213	100.0

Aile bireylerinin %17.4'ü yaşamının herhangi bir anında ameliyat olduğunu %82.6'sı ise ameliyat olmadığını belirtmiştir.

Tablo 10. Aile Bireylerinin Dişçiye Gitme Öyküsü

Dişçiye Gitme Öyküsü	Sayı (n)	%
Olan	156	73.2
Olmayan	57	26.8
Toplam	213	100.0

Aile bireylerinin %73.2'sinin dişçiye gitme öyküsü tespit edildi.

Tablo 11. Kan Transfüzyon Hikayesi Olan Aile Bireylerinin Dağılımı

Kan Transfüzyonu	Sayı (n)	%
Olan	6	2.8
Olmayan	207	97.2
Toplam	213	100.0

Çalışmaya alınan 213 aile bireyinin 6'sı (%2.8) yaşamının herhangi bir anında herhangi bir kan ve kan ürününü aldığını belirtmiştir.

Çalışmaya alınan aile bireylerinin hiçbirisi şüpheli cinsel ilişkide bulunmadığını belirtmiştir.

Tablo 12. Aile Bireylerinin Sigara Kullanma Durumu

Sigara Kullanan	Sayı (n)	%
Evet	32	15.0
Hayır	181	85.0
Total	213	100.0

Aile bireylerinin 32'si (%15) sigara kullandığını ve %43 oranında 15 yıldan fazla günde 10 adet ve üzeri olduğunu belirtmiştir.

Tablo 13. Sigara İçen Aile Bireylerinin Sigara Kullanma Sürelerine göre Kullandıkları Sigara Miktarları

Sigara Miktarı	Sigara Kullanma Süresi				
	0-12 ay	2-5 yıl	6-10 yıl	11-15 yıl	16 yıl üstü
10 adet	2	4	1	0	2
20 adet ve üzeri	0	5	1	5	12
Total (n:32)	2	9	2	5	14

Sigara içen aile bireylerinin %43.7'si 16 yıl ve üzeri sigara içmiştir.

Tablo 14. Aile Bireylerinin Alkol Kullanma Durumları

Alkol	Sayı (n)	%
Kullanan	6	2.8
Kullanmayan	207	97.2
Toplam	213	100.0

Çalışmamıza alınan 213 Aile bireyinin %2.8'i alkol kullandığını, %97.2'si ise alkol kullanmadığını belirtmiştir.

Çalışmaya alınan aile bireyleri içinde bir kişi madde bağımlısı olduğunu belirtmiştir.

Tablo 15. Aile Bireylerinin Hepatit Aşı Yaptırma Oranları

Hepatit Aşı	Sayı (n)	%
Yaptıran	66	31.0
Yaptırmayan	147	69.0
Toplam	213	100.0

213 aile bireyinin %69'unun aşı yaptırmamış olduğu bulunmuştur.

Tablo 16. Aile Bireylerinin Aşı Doz Adedi

	Sayı (n)	%
Bir doz	3	4.54
İki Doz	2	3.03
Üç Doz	61	92.42
Toplam	66	100.0

Toplam 66 aile bireyine hepatit aşısı uygulanmış. Bu aile bireylerinin %92.4'üne 3 (üç) doz aşı yapılmış olduğu; 6 aile bireye ise doğumda HepB IG yapıldığı tespit edilmiştir.

Tablo 17. Aile Bireylerinin Havlu Kullanma Durumları

Havlu	Sayı (n)	%
Aynı Havlu Kullanan	208	97.7
Aynı Havlu Kullanmayan	5	2.3
Toplam	213	100.0

Çalışmaya dahil edilen 40 aileden (213 kişi) yalnızca bir ailenin (5 kişi) aynı havluyu kullanmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 18. Aile Bireylerinin Doğum Şekli

Doğum	Sayı (n)	%
Evde Geleneksel yollarla	56	26.3
Evde Ebe İle	91	42.7
Hastanede	66	31.0
Toplam	213	100.0

Çalışmamıza alınan 213 aile bireyinin doğduğu yer ve doğum şekli sorulduğunda %42.7'si evde ebe ile, %31'i hastanede, %26.3'ü ise evde geleneksel yollarla doğmuş olduğunu belirtmiştir.

Tablo 19. Aile Bireylerinin HBsAg Pozitifliği

HBsAg	Sayı (n)	%
Negatif	141	66.2
Pozitif	72	33.8
Toplam	213	100.0

Çalışmaya alınan aile bireylerinin alınan kanlarında HBsAg pozitifliği %33.8 (72 olgu) olarak tespit edilmiş olup bu 72 olgunun 40'ını indeks vaka oluşturmaktadır.

Tablo 20. Aile Bireylerinin AntiHBsAg Pozitifliği

AntiHBsAg	Sayı (n)	%
Negatif	130	61.0
Pozitif	83	39.0
Toplam	213	100.0

Aile bireylerinin AntiHBsAg pozitifliği %39 (83 kişi) olarak saptanmıştır.

Tablo 21. Aile Bireylerinin Total AniHBc Pozitifliği

Total AntiHBc	Sayı (n)	%
Negatif	120	56.3
Pozitif	93	43.7
Toplam	213	100

Çalışmaya alınan aile bireylerinin Total AniHBc pozitifliği %43.7 (93 kişi) olarak saptanmıştır.

Tablo 22. Aile Bireylerinin HBeAg Seropozitifliği

HBeAg	Sayı (n)	%
Negatif	186	87.3
Pozitif	27	12.7
Toplam	213	100

Çalışmaya alınan aile bireylerinde 27 kişide (%12.7) HBeAg pozitif olarak tespit edilmiştir.

Tablo 23. Aile Bireylerinin Anti HBeAg Seropozitifliği

Anti HBeAg	Sayı (n)	%
Negatif	163	76.5
Pozitif	50	23.5
Toplam	213	100

Aile bireylerinin 50'sinde (%23.5) Anti HBeAg pozitif olarak saptanmıştır.

Tablo 24. Aile Bireylerinin HAV IgG Seropozitifliği

HAV IgG	Sayı (n)	%
Negatif	10	4.7
Pozitif	203	95.3
Toplam	213	100

Çalışmaya alınan Aile Bireylerinin %95.3'ü Hepatit A enfeksiyonunu geçirmiş olup (HAV IgG:+) , akut olarak geçiren hasta tespit edilmemiştir (HAV IgM:-).

Tablo 25. Aile Bireylerinin Yaş Gruplarına Göre HBsAg Seropozitifliği

Yaş Grubu	HBsAg (+)		HBsAg(-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
0-9	7	13.0	47	87.0	54	25.4
10-19	25	42.4	34	57.6	59	27.7
20-29	15	42.9	20	57.1	30	16.4
30-39	11	40.7	16	59.3	27	12.7
40-49	9	39.1	14	60.9	23	10.8
50 ve üzeri	5	33.3	10	66.7	15	7.0
Toplam	72	33.8	141	66.2	213	100.0

Ki-kare testi= 14.57, p=0.01

Çalışmaya alınan aile bireyleri; %27.7 ile en fazla 10-19 yaş grubunda olup, HBsAg pozitifliği %34.7 ile 10-19 yaş grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 40 indeks vakanın yaş ortalaması; 31.6±13.52'dir.

Tablo 26. Aile Bireylerinin cinsiyetlerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Cinsiyet	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Erkek	22	20.0	88	80.0	110	52.6
Kadın	18	17.5	85	82.5	103	48.4
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 0.22, p=0.63

Aile bireylerinin %18.8'i (40 olgu) indeks vakalardan oluşmakta olup; %55'i erkek, %45'i bayan olarak tespit edilmiştir.

Tablo 27. Aile Bireylerinin Medeni Hallerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Medeni Hal	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Evli	29	36.4	51	63.8	80	37.6
Bekar	11	8.3	122	91.7	133	62.4
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 25.63, p=0.0001, OR=4.38; %95 G.A.:2.32-8.28

Aile bireylerinden evli olanlarda indeks vaka sıklığı %72.5 ile evli olan indeks vaka olmayan (%29.4) gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 28. Aile Bireylerinin yaş gruplarına Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Yaş Grubu	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan			
	n	%	n	%	n	%
0-9	2	3.7	52	96.3	54	25.4
10-19	7	11.9	52	88.1	59	27.7
20-29	10	28.6	25	71.4	35	16.4
30-39	9	33.3	18	66.7	27	12.7
40-49	8	34.8	15	65.2	23	10.8
50 ve üzeri	4	26.7	11	73.3	15	7.0
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 20.31, p=0.001

Çalışmada indeks vaka sıklığı en fazla 20-29 yaş grubunda (%25), en az 0-9 yaş grubunda (%5) olarak saptanmış; indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık bulunmuştur.

Tablo 29. Aile Bireylerinin Eğitim Düzeylerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Eğitim Düzeyi	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan			
	n	%	n	%	n	%
Yok	1	20.0	4	80.0	5	2.3
Okur -Yazar	2	15.4	11	84.6	13	6.1
İlköğretim	14	17.1	68	82.9	82	38.5
Lise	12	28.6	30	71.4	42	19.7
Yüksek Okul	11	27.5	29	72.5	40	18.8
Okul Çağı Öncesi	0	0.0	31	100.0	31	14.6
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 12.06, p=0.03

İndeks vakarın eğitim düzeylerine bakıldığı zaman %30'u lise, %27.5'i yüksek okul, %35'i ilköğretim, %5'i okuryazar, %2.5'i okuryazar olmadığı saptanmıştır. Okul çağı öncesi (<7 yaş) olarak indeks vakanın olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 30. Aile Bireylerinin Mesleklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Meslek	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%	n	%
Serbest	9	32.1	19	67.9	28	13.1
Öğrenci	9	10.0	81	90.0	90	42.3
İşçi	1	33.3	2	66.7	3	1.4
Memur	10	35.7	18	64.3	28	13.1
Ev Hanımı	11	33.3	22	66.7	33	15.5
Okul Çağı Öncesi	0	0.0	31	100.0	31	14.6
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 25.25, p=0.0001

İndeks vakaların %25'i memur,%27.5'i ev hanımı, %2.5'i işçi, %22.5'i serbest, %22.5'i öğrenci olarak tespit edilmiş ve indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin meslek dağılımına göre anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 31. Aile Bireylerinin Kronik Hastalığı olup olmalarına Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Kronik Hastalık	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%	n	%
Olan	4	40.0	6	60.0	10	4.7
Olmayan	36	17.7	167	82.3	203	95.3
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 3.09, p=0.07

İndeks vakaların %10'unda, indeks olmayan diğer aile üyelerinin ise %3.4'ünde kronik hastalık öyküsü bulunmuş olup anlamlılık tespit edilememiştir.

Tablo 32. Aile Bireylerinin Sarılık geçirip geçirme öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Sarılık Hikayesi	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Olan	4	66.7	2	33.3	6	2.8
Olmayan	28	14.8	161	85.2	189	88.7
Bilmiyorum	8	44.4	10	55.6	18	8.5
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 18.74, p=0.0001

İndeks vakaların 4'ünde (%10), indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin ise 2'sinde (%1.1) sarılık geçirme öyküsü bulunmuş olup bu iki grup arasında yüksek anlamlılık tespit edilmiştir

Tablo 33. Aile Bireylerinin Sigara Kullanıp Kullanma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Sigara	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Kullanan	10	31.2	22	68.8	32	15.0
Kullanmayan	30	16.6	151	83.4	181	95.3
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi=3.84, p=0.05, OR=1.88 ; %95 G.A.:1.02-3.46

Aile bireylerinin %15'inin sigara kullandığı ve bunların 10'unun (%25) indeks vaka olduğu bulunmuştur.

Tablo 34. Aile Bireylerinin Alkol Kullanma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Alkol	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Kullanan	2	33.3	4	66.7	6	2.8
Kullanmayan	38	18.4	169	81.6	207	97.2
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi=0.85, p=0.35

Aile bireylerinin %2.8'inin alkol kullandığı ve bunların 2'sinin (%5) indeks vaka olduğu bulunmuş olup iki grup arasında anlamlılık tespit edilmemiştir.

Tablo 35. Aile Bireylerinin Ameliyat Olma Özelliklerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama

Ameliyat	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Olmuş	15	40.5	22	59.5	37	17.4
Olmamış	25	14.2	151	85.8	176	82.6
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 13.90, p=0.0001, OR=2.85; %95 G.A.:1.67-4.86

Aile bireylerinin %17.4'ü ameliyat olmuştur. İndeks vakaların %37.5'i, indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin %12.7'sinin ameliyat olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 36. Aile Bireylerinin Dişçiye Gitme Öyküsüne Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Dişçi	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Gitmiş	21	55	36	20	57	26.8
Gitmemiş	19	12.2	137	87.8	156	73.2
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 16.64, p=0.0001, OR=4.20 ; %95 G.A.:2.04-8.65

Aile bireylerinin 57'sinin dişçiye gitme öyküsü olduğu bulunmuştur. İndeks vaka olanların %52.5'inin, indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin %20.8'inin dişçiye gitme öyküsü mevcut olup; indeks vaka olup olmama durumları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 37. Aile Bireylerinin Kan Transfüzyonu Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Kan Transfüzyonu	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Yapılan	1	16.7	5	83.3	6	2.8
Yapılmayan	39	18.8	168	81.2	207	97.2
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Fisher'in Exact Testi:0.018; p:0.68

Aile bireylerinin 6'sına kan transfüzyonu yapılmış olup, bu 6 vakanın 1'i indeks vaka olarak tespit edilmiştir.

Tablo 38. Aile Bireylerinin Aynı Havlu Kullanma Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Aynı Havlu	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Kullanan	39	18.8	169	81.2	208	97.7
Kullanmayan	1	20.0	4	80.0	5	2.3
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Fisher'in Exact Testi:0.05; p:0.65

Çalışmaya alınan 213 olgudan (40 aile); 5'i (1 aile) aynı havlu kullanmadığını geriye kalan 208 olgunun (39 aile) aynı havlu kullandığını belirtti. İstatiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 39. Aile Bireylerinin Kendi Doğum Öykülerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Doğum Öyküsü	İndeks Vaka				Toplam	
	Olan		Olmayan		n	%
	n	%	n	%		
Evde Geleneksel Yollarla	17	30.4	39	69.6	56	26.3
Evde Ebe İle	21	23.1	70	76.9	91	42.7
Hastanede	2	3.0	64	97.0	66	31.0
Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare testi= 18.02, p=0.0001

İndeks vakaların %42.5'i evde geleneksel yollarla, %52.5'i evde ebe ile , %5'i hastanede doğduklarını belirtmiştir. İndeks vaka olmayan aile üyelerinin %36.9'u doğum şekli olarak hastanede doğduğunu belirtmiştir. Aile bireylerinin kendi doğum öykülerine göre indeks vaka olanların , indeks vaka olmayanlara göre arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 40. Aile Bireylerinde İndeks Vaka Olup Olmamlarına Göre HBsAg Pozitifliği

<i>Aile Bireyi</i>	<u>HBsAg(+)</u>		<u>HBsAg(-)</u>		<i>Aile Üyeleri</i>		<i>Toplam</i>		<i>Ki-kare</i>	<i>P</i>
	<i>İndeks Vaka</i>	<i>Diğer Aile Üyeleri</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>						
	<i>Sayı</i>	<i>%</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>				
Baba	16	40.0	1	3.1	23	17.6	40	18.8	36.0	0.0001
Anne	13	32.5	3	9.3	24	18.3	40	18.8	12.8	0.0001
Çocuk	11	27.5	28	87.6	84	64.1	133	62.4	28.6*	0.0001
Toplam	40	18.8	32	19.7	131	61.5	213	100.0		

**Fisher'in Kesin Testi (Bu tabloda % olarak sütun değerleri verilmiştir.)*

Çalışmada alınan aile bireyleri arasında babalardan;16 indeks vaka haricinde 1'inde, annelerden 13 indeks vaka haricinde 3'ünde, çocuklardan 11 indeks vaka haricinde 28 çocukta HBsAg pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 41. Aile Bireylerinde İndeks Vaka Olup Olmamlarına Göre Total AntiHBc Sero-Pozitifliği

<i>Aile Bireyi</i>	<u>Total AntiHBc(+)</u>		<u>TotalAntiHBc(-)</u>		<i>Aile Üyeleri</i>		<i>Toplam</i>		<i>Ki-kare</i>	<i>P</i>
	<i>İndeks Vaka</i>	<i>Diğer Aile Üyeleri</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>						
	<i>Sayı</i>	<i>%</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>				
Baba	16	40.0	3	5.7	21	17.5	40	18.8	22.0	0.0001
Anne	13	32.5	11	20.8	16	13.3	40	18.8	28.8	0.0001
Çocuk	11	27.5	39	73.5	83	69.2	133	62.4	19.7*	0.0001
Toplam	40	18.8	53	24.9	120	56.3	213	100.0		

**Fisher'in Kesin Testi*

Çalışmada alınan aile bireyleri arasında babalardan;16 indeks vaka haricinde 3'ünde, annelerden 13 indeks vaka haricinde11'inde, çocuklardan 11 indeks vaka haricinde 39 çocukta Total AntiHBc pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 42. HBV Enfeksiyonun Yayılımı ve İndeks Vakalar İle İlişkisi.

İndeks Vakasının	HBsAg		AntiHBcT*		
	n	n	%	N	%
Kocası*	13	1	7.7	1	7.7
Karısı	16	2	12.5	5	31.3
Babası	11	0	0.0	2	18.2
Annesi *	11	1	9.1	6	54.5
Kızı	36	7	19.4	8	22.2
Oğlu	46	10	21.7	15	32.6
Kız kardeşi	22	8	36.4	10	45.5
Erkek kardeşi	18	3	16.7	6	33.3
Toplam	173	32	18.5	53	30.6

* *Ki-kare=6.33; P=0.012, OR=14.4; %95G.A=1.36-152.52*

İndeks vakaların; kız kardeşlerinde %36.4 olarak en fazla HBs Ag pozitifliği bulunmuş, babalarında ise HBsAg pozitifliği saptanamamıştır. AntiHBcT pozitifliği en fazla indeks vakaların %54.2 ile annelerinde bulunmuştur.

AntiHBs ve/veya Total AntiHBc pozitifliğine bakıldığında indeks vakaların; %80.4 ile oğlu, %72.7 ile kız kardeşi, %66.7 ile kızı, %62.5 ile karısı, %55.6 ile erkek kardeşi, %54.5 ile annesi, %38.5 ile kocası, %18.2 ile babası anlamlı şekilde seropozitifliği saptanmıştır (p=0.004).

Tablo 43. Aile Bireylerinde Hepatitin Seyrine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Hepatitin Seyri	İndeks				Toplam	
	İndeks vaka Sayı	%	Diğer Aile Üyeleri Sayı	%	Sayı	%
İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	20	18.9	86	81.1	106	49.8
Kronik Aktif Hepatitli	20	18.7	87	81.3	107	50.2
Genel Toplam	40	18.8	173	81.2	213	100.0

Ki-kare=0.01, P=0.87

Çalışmaya alınan 213 olgunun; İnaktif HBsAg Taşıyıcısı olan 20 aile (106 kişi) çalışma gurubumuzun %49.8'ini, Kronik Aktif Hepatitli 20 aile (107 kişi) %50.2'sini oluşturmakta olup indeks vaka olup olmamalarına göre anlamlılık bulunmamıştır. (Kikare=0.01, P=0.87).

Tablo 44. Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Ailelerin HbsAg Seropozitifliği

Aile Tipi	HBsAg				Toplam	
	Pozitif		Negatif		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
İnaktif HbsAg Taşıyıcısı	27	25.5	79	74.5	106	49.8
Kronik Aktif Hepatitli	45	42.1	62	57.9	107	50.2
Genel Toplam	72	33.8	141	66.2	213	100.0

Ki-kare testi= 6.54, p=0.01, OR=2.12 ; %95 G.A.:1.18-3.79

Kronik aktif hepatit tanısı ile takip edilen aile bireylerindeki HBsAg pozitifliği %62.5; İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan aile bireylerindeki HBsAg pozitifliği %37.5 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 45. Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Ailelerin Total AntiHBc Seropozitifliği

Aile Tipi	AntiHBcTotal				Toplam	
	Pozitif		Negatif		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
İnaktif HbsAg Taşıyıcısı	37	34.9	69	65.1	106	49.8
Kronik Aktif Hepatitli	56	52.3	51	47.7	107	50.2
Genel Toplam	93	43.7	120	56.3	213	100.0

Ki-kare testi= 6.57, p=0.008, OR=2.04 ; %95 G.A.:1.82-3.55

Kronik aktif hepatit tanısı ile takip edilen ailelerin, aile bireylerindeki Total AntiHBc pozitifliği %60.2; İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan ailelerin, aile bireylerindeki Total AntiHBc pozitifliği %39.8 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 46 Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Aile Bireylerine Göre İndeks Vaka Olup Olmama Durumları

Hepatitin Seyri	Aile Bireyi	İndeks vaka		Diğer Aile Üyeleri		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	Baba	6	30.0	14	70.0	20	18.8
	Anne	9	45.0	11	55.0	20	18.8
	Çocuklarda						
	Kız/Erkek oranı	1/4	3.6/10.5	27/34	96.4/89.5	66	62.4
	Toplam	20	18.9	86	81.1	106	49.8
Kronik Aktif Hepatitli	Baba	10	50.0	10	50.0	20	18.6
	Anne	4	20.0	16	80.0	20	18.6
	Çocuklarda						
	Kız/Erkek oranı	4/2	11.4/6.3	31/30	88.6/93.8	67	62.8
	Toplam	20	18.7	87	81.3	107	50.2
Genel Toplam		40	18.8	173	81.2	213	100.0

Kronik Aktif Hepatitli indeks vakaların %50'si baba, %20'si anne , %20'si kız çocuğu, %10'u erkek çocuklardan oluşmaktadır. İnaktif HBs Ag Taşıyıcısı olan indeks vakaların %45'i anne , %30'u baba,%20 si erkek çocuk, %5'i kız çocuğundan oluşmaktadır.

Tablo 47. Kronik Aktif Hepatitli ve İnaktif HBsAg Taşıyıcısı Olan Aile Bireylerinde HBV Enfeksiyonun Yayılımı ve İndeks Vakalar İle İlişkisi

Aile Tipi	İndeks Vakasının	HBsAg			AntiHBcT ^{*/**}	
		n	n	%	n	%
İnaktif HBsAg Taşıyıcısı*	Kocası	9	0	0	0	0
	Hanımı	6	0	0	0	0
	Babası	5	0	0	2	40.0
	Annesi	5	0	0	2	40.0
	Kızı	21	3	14.2	3	14.2
	Oğlu	23	4	17.4	7	30.4
	Kız kardeşi	6	0	0	0	0
	Erkek kardeşi	11	0	0	3	27.2
	Toplam	86	7	4.6	17	19.8
Kronik Aktif Hepatitli**	Kocası	4	1	25.0	1	25.0
	Hanımı	10	2	20.0	5	50.0
	Babası	6	0	0	0	0
	Annesi	6	1	16.6	4	66.6
	Kızı	15	4	26.6	5	33.3
	Oğlu	23	6	26.0	8	34.7
	Kız kardeşi	16	8	50.0	10	62.5
	Erkek kardeşi	7	3	42.8	3	42.8
	Toplam	87	25	28.7	36	41.3
Genel Toplam	173	32	18.5	53	30.6	

(*Ki-kare testi= 11.59, p=0.11; ** Ki-kare testi= 20.33, p=0.005)

AntiHBs ve/veya Total AntiHBc pozitifliğine bakıldığında Kronik Aktif Hepatitli indeks vakalarının aile bireylerinde %71.2, İnaktif HBsAg taşıyıcısı indeks vakalarının aile bireylerinde %55.8 seropozitifliği saptanmıştır.

Kronik Aktif Hepatitli indeks vakalarının aile bireylerinde, anlamlı şekilde Hepatit B virüsü ile yaşamlarının herhangi bir anında karşılaştıkları gösterilmiştir (Tablo 47.).

Tablo 48. Lojistik Regresyon Son Modelinde Kalan Değişkenler

	P	OR	%95 Güven Aralığı	
			En az	En fazla
Kronik HBV'li olmak	0.040	1.920	1.031	3.575
Yaş	0.547	0.985	0.937	1.035
Cinsiyet (Erkek)	0.950	1.026	0.458	2.299
Okuryazar olmamak	0.009	6.810	1.273	22.136
Ameliyat olmak	0.121	2.020	0.831	4.910
Diş tedavisi olmak	0.104	0.482	0.200	1.161
Evde geleneksel doğum	0.027	3.706	1.158	11.870
Evde ebeyle doğum	0.004	3.442	1.477	7.941

Hosmer-Lemeshow p=0.82

Lojistik regresyon son modelinde kalan değişkenlerden indeks vakanın kronik aktif hepatitli olması, inaktif HBsAg taşıyıcısı olan indeks vaka aile bireylerine göre aile içi bulaş riskini yaklaşık 1.9 kat artırmıştır.

Evde geleneksel yollar ile doğmuş olmak hastanede doğuma göre HBV bulaşma riskini 3.7 kat, evde ebe yarımıyla doğmuş olmak hastanede doğuma göre HBV bulaşma riskini 3.4 kat arttırmaktadır.

Lojistik regresyon son modelinde kalan değişkenlerden okuryazarlığın olmamasının HBV ile bulaş riskini 6.8 kat artırdığı bulunmuştur.

Kalan değişkenlerden yaşın, cinsiyetin (erkek), ameliyat olmanın ve diş tedavisi yaptırmanın lojistik regresyon son modelinde HBV ile bulaşta anlamlı olmadığı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 40 indeks vaka dışarıda tutulduğu zaman, diğer aile üyelerinin HBsAg pozitifliği, Ersoy ve arkadaşlarının 1997 yılında Malatya’da 1996-1997 yılları arasında yaptığı çalışmayla (%16.5) benzer olarak %18.5 bulunmuştur (45).

Toplumda yapılan araştırmalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Malatya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas’ta bulunmuştur (18). Kan donörlerinde ise HBsAg pozitifliği yıllar içinde ve ülkemizin doğusundan batısına doğru gittikçe azalmaktadır (18). Kızılay Kan Merkezlerine 1983-1998 arası başvuran donörlerde sivil ve askerlerde HBsAg pozitifliği %5.1 oranında bulunmuştur (2). Diyarbakır’da Kan donörlerinde HBsAg pozitifliği %4.92 bulunmuş (18), Arabacı ve arkadaşları Van’da kan donörlerinde HBsAg pozitifliğini %2.92 bulmuşlardır (45). Şanlıurfa’da Yengil ve arkadaşları 2003-2006 tarihlerinde kan donörlerinde HBsAg pozitifliğini %3.23 olarak saptamıştır (46).

Ülkemizde 1998 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında aile üyelerinin HBsAg prevalansı %6 olarak bulunmuştur (47). Aslan ve arkadaşlarının 1998-1999 yıllarında Şanlıurfa’da yaptıkları çalışmada HBsAg seropozitifliğini %9.6 olarak bulmuşlardır (49). Görüldüğü gibi bu çalışmada HBsAg prevalansı ülkemizde ve bölgemizde görülen HBsAg prevalanslarından yüksektir. Bu da hepatit B olgularının aile içinde hızlı transmisyonun önemli bir göstergesidir.

Araştırmaya dahil edilen kişilerin yaş gruplarına göre HBsAg sıklıkları incelendiğinde; yaş grupları büyüdükçe HBsAg sıklıklarının Yamazhan ve Erol’un çalışmalarıyla uyumlu olarak 21-30 yaş arasında sıklığın artmış olduğu bulunmuştur(2,48). İndeks vaka hariç tutulduğunda diğer aile bireylerinin yaş gruplarına göre HBV ile karşılaşma oranları %42.3 (10-19 yaş grubunda), %38.9 (30-39 yaş grubunda) olarak değişmektedir. HBV ile karşılaşma en az %17.3 ile 0-9 yaş grubunda bulunmuştur.

Bu çalışmada en fazla indeks vaka sıklığı 20-29 yaş grubunda (%25) tespit edilmiştir. en az 0-9 yaş grubunda (%5) olarak saptanmış; indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 22’si erkek (%55), 18’i kadın (%45) toplam 40 indeks vakanın yaş ortalaması; Erol ve arkadaşlarının çalışmasına (yaş;34.9±11.7; erkek(%59), kadın (%41))

benzer(31.6±13.52) olup, Ersoy ve arkadaşlarının çalışmasındaki indeks vaka yaş ortalamasına (26.34) göre daha yüksektir. Cinsiyet dağılımı yönünden Ersoy ve arkadaşlarının çalışmasıyla (erkek; %57, kadın; %43) benzerlik göstermektedir (44,48).

Daha önce ülkemizde ve uluslararası yapılan çalışmalarda aile bireylerinin medeni durumu sorgulanmamıştı. Bu çalışmada araştırmaya dahil edilen aile bireylerinden evli olanlarda indeks vaka olma durumu (%72.5) bekar olanlara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bunun olası nedeni evlikte hepatit B nin önemli bulaşma yollarından olan cinsel aktivitenin artması ve hatta toplumumuzda özellikle kadınlar için cinselliğin evlilikte başlamasıyla açıklanabilir. Ayrıca yaşın karıştırıcı faktör olarak etki edebileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Aile bireylerinde indeks vakaların eğitim düzeyine bakıldığında, en fazla ilköğretim oluşturmakta idi. 0-9 yaş grubunda yalnızca 2 indeks vaka, bunlardan da dikkat çekici olan 7 yaş ve altında indeks vaka saptanmamış olmasıdır. Dolayısıyla okul çağı öncesinde hiç indeks vaka saptanmamış olması ülkemizde 1998'den bu yana hepatit B aşısının ulusal aşı takvimine girmesinin etkisiyle hepatit B'nin bulaş zincirinin büyük oranda kırıldığı ve vertikal geçişin önemini kaybettiği, ancak okul çağıyla birlikte horizontal geçişin etkisi görülmektedir.

Eğitim düzeylerine göre HBV ile karşılaşma durumuna bakıldığında okuryazar olmayanlarda %50, okuryazarlığı olanlarda %36.4 olup, yüksek okul mezunlarında %27.6 olarak tespit edilmiştir. Kurçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olarak okuryazar olmayanlarda (%47.9) diğer gruplara göre HBV ile karşılaşma durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (50). Bu sonuç okuryazar olmamanın hepatit B hastalığı açısından riskli bir durum olduğunu düşündürebilir. Bunun yanında toplumumuzun eğitim düzeyinin artması, hepatit B'nin toplum tarafından daha fazla tanınması ve sağlık hizmet sunum kalitesinin artmasının da etkisiyle ülkemizde batı toplumlarına benzer bir hepatit B bulaş seyrinin görülmeye başlandığı söylenebilir.

Sarılık geçirme öyküsü her ne kadar hafıza faktöründen etkilense de çalışmaya dahil edilen aile bireylerinin, yaşamlarının herhangi bir zamanında sarılık geçirdiğini ifade edenlerin tamamı, sarılık geçirmediğini ifade edenlerin %39.7'si, sarılık geçirmiş veya geçirmemiş olduğunu bilmeyenlerin %66.7'si HBV ile karşılaşmışlardır. İndeks vakaların %10'u, indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin ise %1.1'inde sarılık geçirme öyküsü bulunmuş olup bu iki grup arasında yüksek anlamlılık tespit edilmiştir. Birengel, Ankara'da

akut viral Hepatit B'li olguların yarısından fazlasında klinik bulgu olarak ciltte sarılık tespit etmiştir (51). Görüldüğü gibi klinik tanı için sarılık, hepatit B için halen değerli bir belirtidir.

Bu çalışmada ki sarılık öyküsü ile hastalık ilişkisi de bunu desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen aile bireylerinin %17.4'ü ameliyat olmuştur. Aile bireylerinden ameliyat olanlarda (%37.5), olmayanlara göre (%12.7) İndeks vaka olma durumu anlamlı düzeyde yüksektir. Ameliyat öyküsü olanların indeks vakalarda dahil %62.2'si, ameliyat öyküsü olmayanların %39.8'i HBV ile karşılaşmıştır. Malatya il merkezinde yapılan bir çalışmada ameliyat öyküsü olanların %40'ı, ameliyat öyküsü olmayanların %28'i HBV ile karşılaşmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde ameliyat olmanın HBV ile karşılaşma açısından riskli olduğunu göstermektedir (50). Altıncı ve arkadaşları, ameliyathanelerdeki sterilizasyon sorunlarından sırasıyla, ameliyathane yardımcı personeli, cerrah ve ameliyathane hemşirelerini sorumlu bulmuşlardır (52).

213 aile bireyinin %26.8'inin dışçıye gitme öyküsü olduğu bulunmuştur. İndeks vakaların %52.5'inin, indeks vaka olmayan diğer aile üyelerinin %20.8'inin dışçıye gitme öyküsü mevcut olup; indeks vaka olup olmama durumları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Dışçıye gitme öyküsü olanların %56.1'i, dışçıye gitme öyküsü olmayanların %39.1'i HBV ile karşılaşmıştır. Kılıç ve arkadaşlarının Elazığ'da yaptığı bir araştırmada HBV ile karşılaşma durumunu; dış çekimi yaptıranlarda (%57.4), yaptırmayanlara (%36.5) göre önemli derecede yüksek bulunması da bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (53).

Aile bireylerinin %2.8'ine kan transfüzyonu yapılmış olup, bu bireylerin %16.7'si indeks vaka olarak tespit edilmiştir ($p=0.68$). Hayatının herhangi bir döneminde kan veya kan ürünü verilenlerden %33.3'ü, kan ve kan ürünü verilmeyenlerin %44.0'ü HBV virüsü ile karşılaşmıştır. Kurçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu çalışmayla uyumlu olarak, kan veya kan ürünü verilenlerde, verilmeyenlere göre daha sık HBV ile karşılaşılmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (50). Günümüzde sağlık sisteminin gelişmesi, sterilizasyona dikkat edilmesi, kan donörlerinde gerekli serolojik testlerin yapılması ile kan ve kan ürünlerini alan bireylerde HBV ile karşılaşma oranı azalmıştır. Her ne kadar kan ve kan ürünlerinin verilmesinde önemli bir azalma sağlanmış olsa da daha duyarlı davranılması gerekmektedir.

Kurçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum yapmış olmak ve yapılan doğumların sayısı HBV ile karşılaşma açısından önemli değilken, doğumların gerçekleştiği yerin önemli olduğu tespit edilmiştir. Aile bireylerinin kendi doğum öykülerine göre, evde

(geleneksel yollarla) doğanların %58.9'unda, evde ebe ile doğanların %51.6'sında, hastanede doğanların %19.7'sinde HBV ile karşılaşma tespit edilmiştir ve hastanede doğum yapanlarda bulaş anlamlı düzeyde dūřüktür. Lojistik regresyon analizinde evde geleneksel yollar ile doğmuş olmak hastanede doğuma göre HBV bulaşma riskini 3.7 kat, evde ebe yarımıyla doğmuş olmak hastanede doğuma göre HBV bulaşma riskini 3.4 kat arttırmaktadır. Bu çalışmada da Kurçer ve arkadaşlarının bulduğu gibi evde geleneksel yollarla veya evde ebe doğum yapanlarda, hastanede doğum yapanlara göre HBV karşılaşma sıklığı anlamlı düzeyde yüksek olmasıyla uyumludur (50).

İndeks olguların aile bireylerinde 32 olguda HBsAg (%18.5), 53 olguda total Anti-HBc (%30.6) pozitifliği saptanmış olup Ersoy ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik gōstermektedir (44).

Çalışmada alınan aile bireyleri babalardan; 16 indeks vaka haricinde 1 babada, annelerden 13 indeks vaka haricinde 3 annede, çocuklardan 11 indeks vaka haricinde 28 ocukta HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu alışmada, Doğancı ve arkadaşlarının Ankara'da, Chakravartya arkadaşlarının Doğu Hindistan'lı ailelerde yaptıkları araştırmayla uyumlu olarak babalardan; 16 indeks vaka haricinde 3 babada, annelerden 13 indeks vaka haricinde 11 annede, çocuklardan 11 indeks vaka haricinde 39 ocukta HBV ile karşılaştığı (Total AntiHBc pozitifliği) dolayısıyla aile içinde daha çok bulaşmanın anne ve çocuğa olduğu saptanmıştır (54,55).

İndeks vakaların; en fazla HBsAg pozitifliği kız kardeşlerinde (%36.4) bulunmuştur. HBV ile karşılaşma en fazla Chakravartya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak, indeks vakaların annelerinde (%54.2), en az kocalarında (%7.7) bulunmuştur (54). Bu sonuçlar ilimizde aile içinde en önemli HBV bulaş yolunun horizontal olduğunu gōstermektedir.

Erkek indeks olgu eşlerinin %12.5'i HBsAg pozitif, kadın indeks olgu eşlerinin %7.7'si HBsAg pozitif bulunmuş olup İşler, Mert ve Dikici'nin yaptıkları çalışmalar ile benzerlik gōstermektedir. Eşine HBV geçirmede cinsiyet faktōrō daha Önce yapılan çalışmalarla benzerlik gōstermiř olup aradaki fark önemli bulunmamıştır (22,56,57).

Zervou ile uyumlu olarak İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan ailelerin baba, anne, ođul ve erkek kardeşlerinde seropozitifliğin daha yüksek, karılarında ise daha dūřük olarak bulunmuştur. Ancak Zervou ve arkadaşları bu çalışmadan farklı olarak kocalarda da seropozitifliği yüksek bulmuştur (58).

Kronik Aktif Hepatitli indeks vakaların en fazla sırasıyla anneleri (%66.6), kız kardeşleri (%62.5), hanımları (%50), erkek kardeşleri (%42.8), oğulları(%34.7) ve kızları (%33.7) HBV ile karşılaşmıştır. Doğancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kronik HBV enfeksiyonlu çocukların %38'inin anesinde ve %23'ünün babasında HBsAg pozitifliği bulunmuş (55). Kardeşler arasındaki HBV ile karşılaşma Saltoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir (59). Akcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kardeşler arası bulaş (%41) gözönüne alındığında, horizontal yol HBV için Türkiye'de en önemli bulaş yolu olmayı sürdürmektedir (60). Dikkat çekici olarak indeks vakaların babalarında HBV ile bulaşa rastlanılmamıştır. Bu durumun çalışmamıza alınan kronik aktif hepatitli indeks vakaların %50'sinin baba olmasından ve babanın aile içinde yakın temasın az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Cinsel yolla aile içinde eşlere bulaşa bakıldığında Kronik aktif hepatitli indeks vakaların, hanımlarının %50'si, kocalarında %25'i HBV ile karşılaşmıştır. İnaktif HBsAg taşıyıcısı indeks vakaların eşlerinde HBV ile bulaşa rastlanılmamıştır. Bunun nedeni kronik aktif hepatitlerde viral replikasyonun fazla olması ve daha fazla enfektif olmaları ile açıklanabilir (61,62).

Kronik aktif hepatit tanısı alan indeks vakalarının, aile bireylerinde(%41.4) İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan indeks vakaların aile bireylerine göre(%19.8) anlamlı düzeyde yüksek oranda HBV ile karşılaştığı tespit edilmiştir. Akcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu çalışmayla uyumlu olarak, kronik hepatitli hasta ve taşıyıcı yakınlarından HBV pozitif saptananlarda kronik hepatit B'li aileler arasında daha fazla hepatit B'li olguya (sırasıyla %62.5 ve %29) rastlanılmıştır (60).

Aynı zamanda indeks vakanın kronik aktif hepatitli olması durumu Lojistik regresyon analizinde aile içi bulaş riskini 1.9 kat artırmaktadır. Kronik Aktif Hepatitli indeks vakalarının aile bireylerinde, anlamlı şekilde Hepatit B virüsü ile yaşamlarının herhangi bir anında karşılaştıkları gösterilmiştir (Tablo 47). Bu durum kronik aktif hepatitinde transmisyon süresinin uzaması, viral replikasyonun artmış olması ile açıklanabilir (61,62).

SONUÇLAR

Sonuç olarak HBsAg (+) indeks vakaların aile üyelerinden en büyük risk altında olanlar anneler ve kız kardeşlerdir. En düşük risk ise babalardadır.

İnaktif HBV taşıyıcısı ve özellikle kronik aktif hepatitli indeks vakaların aile üyelerine bulaş riski çok yüksektir.

HBV bulaşması yönünden riskli eylemler kronik aktif hepatitli indeks vakalarla aynı ailede yaşamak, ameliyat olmak, dışıye gitmek, evde doğum yapmak ve okuryazarlığı olmamak olarak belirlenmiştir. Gerek sağlıklı bireylerin gerekse hepatit B'li olgu ve aile bireylerinin eğitim düzeyinin artırılması gerekmektedir. Evde doğum yapmanın çoklu analiz yönteminde dahi anlamlı çıkması HBV bulaşması yönünden en riskli yaklaşım hastane dışında doğmuş olmaktır. Bundan dolayı; doğurganlık çağındaki tüm bayanlara, hastanede doğum yapmanın önemi anlatılarak evde yapılan doğumların önlenmesi lazımdır.

KAYNAKLAR

1. Özdemir S, Kural Sezer E, Sonsuz A, Başaranoğlu M, Şentürk H, Özbay G, Akın P. Ülkemizde asemptomatik "sağlıklı"HBsAg taşıyıcılığı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1998; 29(3):983
2. Mıstık R, İsmail B. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003’te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2003: p.9-55.
3. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/> World Health Organization. HepatitisB.2002.2; (En son ulaşım tarihi: 12.06. 2007)
4. Dündar Hİ, İnal AS. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005:10-20.
5. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003’te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.86-120.
6. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak F (Editörler). Günümüzde virüs hepatitleri’nde. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: p.21-30.
7. Pasha A. Yeni hepatit virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit 2005’te. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası; 2005: p.22-42.
8. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. Eur J Epidemiol 2004; 19(10):973-8.
9. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B Virusun Moleküler Biyolojisi. Tabak F, Tekeli E, Balık I (editorler). Viral Hepatit 2007: 96-107
10. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. Eur J Epidemiol 2004; 19(10):973-8.
11. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Serter D (Editör). Virüs riketsiya ve klamidy hastalıkları’nda. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: p.175-206.
12. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E,

- Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.).Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478
13. Alkan G N, Balcı İ. hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1):56-58.
 14. Özdener H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1):1-18
 15. Curry MP, Chopra S.Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441
 16. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 (supp 1):1 -3.
 17. Taşyaran MA. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık I (editorler). *Viral hepatit 2003'te*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş; 2003: p.121-128
 18. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virusü Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Tabak F, Tekeli E, Balık I (editorler). *Viral Hepatit 2007*: 108-117
 19. Sakarya S, Tuncer G, Yasa H, Clcek C, Kadikoylii G, Ytikselen V. Aydın Bolgesindeki Kan Donorlerinde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi. *Klimik Derg* 2001;14:22-24
 20. Kökoğlu OF, Geyik MF, Uçmak H, Aslan S, Ayaz C, Hoşoğlu S. Diyarbakır İlinde Kan Donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV Prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:56-59.
 21. Altunay H, Kenar S,Koçak N,Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B Virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:10-15
 22. Dikici N, Ural O. Hepatit B Virusunun Aile İçi Geçişi. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:82-87.
 23. Kaygusuz S, Çuhadar F. Askerlerde HBsAg Araştırılması.*Viral Hepatit Derg.* 2001;1:260-262
 24. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11:1976-1980
 25. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 1995;1:38-41.

26. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M ve ark. Akut Hepatitli Olgularımızın Değerlendirilmesi:Retrospektif Bir İnceleme. *Viral Hepatit Derg* 2001;2:294-297.
27. Taşyaran MA. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (editorler). *Viral Hepatit* 2007: 118-122
28. Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p.1279-1297.
29. Awaidy SA, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H, Al Mualla A, Al Busaiedy S, Al Amiry A, Farah Z, Al Marrie A, Bock HL, Al-Shaar I, Shah S. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Omani Quatar and the United Arab Emirates.
30. Mert ALİ .İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (editorler). *Viral Hepatit* 2007: 148-159
31. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the ‘healthy’ HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987; 7:753-63
32. Lok A, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of hepatitis B 2000:summary of work shop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53
33. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1297-1331.
34. Kabakuş N, Kansız F, Çıtak Kurt N, Aydın M, Yoldaş T. Kronik hepatit B virus enfeksiyonuna eşlik eden kronik enflamatuvar demiyelinizian pozitif. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47(3):194-196.
35. Uzanalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003’de*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.309-314.
36. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (editorler). *Viral Hepatit* 2007: 124-134
37. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85.

38. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-
39. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, J Hepatol. 2006; 44: 71-6
40. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
41. Tekeli E. HBV Enfeksiyonundan Korunma. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (editorler). Viral Hepatit 2007: 178-182.
42. Cengiz L, Koçak İ, Reisli İ, Cengiz TA. HBsAg pozitif annlerde doğan bebeklerin Gen Hev AC-B aşılama programı sonuçlarının değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 1996; (1):23-27.
43. Onağ A, Bakkaloğlu B, Oksel F, Vurgun N. Taneli B. Düşük doz hepatit B aşılması ve sonuçları. Viral Hepatit Dergisi 1996; (1):19-22.
44. Ersoy Y, Sönmez E, Çetin C, Durmaz R. Aile İçinde Hepatit B Virusunun Geçişi. Journal of Turgut Özal Medical Center 4(4):1997; 430-433
45. Arabacı F, Şahin HA, Şahin İ, Kartal Ş. Kan Donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL Seropozitifliği. Klimik Dergisi 2003; 16: 18-20
46. Yengil E, Sırmatel F, Çadırcı D, Koçakoğlu Ş. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezine Başvuran Kan Donörlerinin HBV ve HCV Yönünden Serolojik Olarak Değerlendirilmesi. 7. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi 2006; P: 145
47. Balık İ, Mıstık R, Türkiye’de Viral Hepatit Epidemiyolojisi: Bir meta analiz. İç. Viral Hepatit (Ed.Kılıç Turgay K.) Nobel Tıp Kitabevie 1998 sayfa: 10-39
48. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M and. Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2003; 15:345–349
49. Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Şanlıurfa İlinde HBsAg, AntiHBs ve AntiHCV Seroprevelansı. Viral Hepatit Dergisi 2001; 3: 408-411
50. Kurçer MA, Pehlivan E. Malatya İl Merkezinde Hepatit B Seroprevelansı ve Risk Faktörleri. Turk J Gastroenterol 2002; 13 (1):1-5.)
51. Birengel S. Akut Viral Hepatit B’li Olguların Klinik ve Muhtemel Bulaş Yolları Açısından Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8(3): 148-151)

52. Altındış M, Öznen S, Sugil Z, Baysal B, Mala MA. Ameliyathane Sterilizasyonu ve Sterilizasyon Kontrolü. *Aknem Dergisi*. 1993; 7 (2):133.
53. Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas Yöresinde Genel Toplumda Hepatit A, B, C Virus Belirleyicilerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9 :175-178
54. Chakravarty M Chowdhuryb A., Chaudhurib S., Santrab A., Neogia M., Rajendranc K., Pandad CK. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: Need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health* . 2005 Jul;119(7):647-54
55. Doganci 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* 2005 Jan 21;11(3):418-420
56. İşler M, Akın D, Ertem S, Tekeşin O, Batur Y. Hepatit B virus enfeksiyonunun aile içi geçişinin araştırılması. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 9-12
57. Mert A, Tabak F, Yılmaz E ve ark. Taşıyıcılarda hepatit B virusunun aile içi geçişi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 1: 46-51
58. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekus GN. Intrafamilial Spread of Hepatitis B Virus Infection in Greece ; *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;17(9):911-5
59. Saltoğlu N, Taşova Y, Yılmaz G, Güler Ö, DüNDAR İH. Hepatit B Virusunun Aile İçi Geçişi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1996;30(4):383-389)
60. Akcan Y, Sivri B. Türkiye'de Hepatit B Virüsünün Bulaş Yolları; Karaciğerde Hastalık Derecesinin Bulaşa Etkisi. *T Klin Gastroenterohepatology* 1999, 10:97-104)
61. Gimenez Sanchez F, Garcia F, "Bernal Zamora MC, Ruiz Extremera A, Tomas Gilabert J, Salmeron Escobar FJ. Intrafamilial contagion with the hepatitis B virus. [Med Clin \(Barc\)](#). 1991 Jun 29;97(5):170-4
62. Aristegui J, Perez A, Cisterna R, Suarez D, Delgado A. Characteristics of intrafamilial transmission of the hepatitis B virus: a case load contribution and review of the literature. [Enferm Infecc Microbiol Clin](#). 1989 Jan;7(1):18-22

ANKET FORMU

Adı Soyadı :.....

Adres :.....

Tlf:.....

.....İL:.....

Yaş :

1)11-21 2)22-31 3)32-41 4)42-51 5)52-61 6)62 ve yukarısı

Cinsiyet :

1)ERKEK 2)BAYAN

Kilo:

Boy:

Medeni Hali:

1)Evli 2)Dul 3)Boşanmış 4)Bekar

Mesleği :

Eğitim ve Öğrenim Durumu :

1)Yok 2)Okur-yazar 3)İlköğretim 4)Lise 5)Yüksek okul

-----Yaşamınızın herhangi bir zamanında sarılık geçirdiniz mi?

1)Evet 2)Hayır 3)Bilmiyorum

-----HBsAg(+) 'liği olan kişiye yakınlığı.

1)Babası 2)Annesi 3)Kardeşi 4)Oğlu 5)Kızı 6)Torunu 7)Diğer(.....)

-----Ailede İlk HBsAg Pozitif olan birey?

1)Babası 2)Annesi 3)Kardeşi 4)Oğlu 5)Kızı 6)Torunu 7)Diğer(.....)

-----Kronik bir rahatsızlığınız var mı?

1)Evet 2)Hayır 3)Bilmiyorum

-----Daha önce ameliyat veya herhangi bir nedenle küçük cerrahi operasyon(diş çekimi,kürtaj vs....) geçirdiniz mi?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Herhangi bir nedenle kan veya kan ürünleri aldınız mı?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Şüpheli bir cinsel ilişkiniz oldu mu?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Doğum şekli ?

1)Evde geleneksel yolarla 2)Evde Ebe ile 3)Hastanede?

-----Sigara kullanıyor musunuz?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Alkol kullanıyor musunuz ?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Herhangi bir madde bağımlılığınız var mı?

1)Evet (.....) 2)Hayır

-----Hepatit B aşısı oldunuz mu?

1)Evet (Kaç Doz:.....HBIG :.....) 2)Hayır

-----Aynı Havlu Kullanma ?

1)Evet 2)Hayır

-----Ailenizde herhangi bir Karaciğer rahatsızlığı veya İmmün Yetmezliği (kanser vs.) bulunan var mı?

1)Evet (.....) 2)Hayır

ALT :

HBsAg :

HVC :

Anti HBsAg :

Anti HAV IgM:

HBeAg :

Anti HAV IgG:

AntiHBe :

HIV :

Tot.AntiHBc:

HBV-DNA :

KC Biyopsi (Varsa) :

Tedavi :