

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HBS AG POZİTİF, BELİRTİSİZ KRONİK HEPATİT B VİRUS
TAŞIYICI HASTALARIN UZUN DÖNEM DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ERDOĞAN

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HBS AG POZİTİF, BELİRTİSİZ KRONİK HEPATİT B VİRUS
TAŞIYICI HASTALARIN UZUN DÖNEM
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ERDOĞAN

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Elif DOYUK KARTAL

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Tuğba ERDOĞAN'a ait "HBs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastaların uzun dönem değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih : 26 / 01 / 2012

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Gaye USLUER Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
Üye	Prof.Dr.İlhan ÖZGÜNEŞ Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
Üye	Doç.Dr.Elif DOYUK KARTAL Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .. / .. / Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Gaye USLUER'e, Prof.Dr.İlhan ÖZGÜNEŞ'e, Doç.Dr.Elif DOYUK KARTAL'a, Doç.Dr.Nurettin ERBEN'e, Yrd.Doç.Dr.Saygın NAYMAN ALPAT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erdoğan, T. Hbs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastaların uzun dönem değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012. Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen Hbs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastaların uzun dönem değerlendirilmesi amaçlandı. 1994-2010 yılları arasında kliniğimize başvuran hastaların dosya bilgilerinden elde edilen veriler ve mevcut laboratuvar bulguları değerlendirildi. 247 vakanın %52.2'si erkek %47.8'i kadın olup yaş ortalaması 38.46 bulundu. 247 vakanın bulaş açısından risk faktörleri araştırıldığında %53.8 vakanın en az bir risk faktörü taşıdıkları saptandı. En sık risk faktörü cerrahi girişim öyküsü (%34) idi. Beş hasta sağlık çalışanı (%2) idi. Aile öyküsü araştırıldığında %24.7 aile öyküsü olduğu saptandı. Serolojik göstergeler yönünden değerlendirildiğinde bir hasta dışında diğer hastalar da HBeAg negatif, anti-Hbe pozitif saptandı. %1.6 oranında anti HCV, %1.2 oranında anti HDV, %82.2 oranında anti-HAV IgG pozitifliği saptandı. 116 hastada anti-HIV araştırıldı. Herhangi bir pozitiflik saptanmadı. İzlem süresince %73.3 HBV DNA pozitif olarak saptandı. Vakaların büyük çoğunluğunun biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normaldi. 247 vaka ortalama 5.5 yıl izlendi. %82.2'sinde takip süresinin 3 yılın üzerinde olduğu görüldü. Vakaların bilinen hepatit süreleri 7.40 yıl olarak belirlendi. Bu dönemde HBsAg/Anti Hbs serokonversiyonuna 8 vakada (%3.2) rastlandı. Aynı zamanda 3 hastada (%1.2) HBsAg ve AntiHbs birlikte pozitif saptandı. 2 hastada (%0.8) ise spontan HbsAg kaybı olmasına rağmen antiHbs oluşmadığı saptandı. Vakaların hiçbiri siroz veya hepatosellüler kanser tanısı almadı. Sonuç olarak verilerden de anlaşılacağı gibi HbsAg pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastalarının seyri oldukça stabildir. Serokonversiyon ve komplikasyonlar nadir olarak görülür. Bu selim seyri nedeni ile kronik hepatit B enfeksiyonundan ayırt edilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, HbsAg Pozitif, Belirtisiz Kronik Hepatit B Virus Taşıyıcı

ABSTRACT

Erdogan, T. Long-term evaluation of HBsAg-positive asymptomatic hepatitis B virus carriers. Eskisehir Osmangazi University, Medicine Faculty, Infectious Diseases Specialty Thesis, 2012. The present study reports long-term results of HBsAg-positive asymptomatic hepatitis B virus carriers who were followed up in the Infectious Diseases outpatient clinic at Eskisehir Osmangazi University. Data from medical records of the patients who attended to our outpatient clinic between the years 1994-2010 and their available laboratory findings were evaluated. Of the total 247 patients, 52.2% were men and 47.8% were women; with a mean age of 38.46. with regard to the risk factors for transmission, 53.8% of 247 patients had at least one risk factor. The most common risk factor was previous surgical procedures (34%). Five patients (2%) were health professionals. The percentage of patients with a family history was 24.7%. Except one, all patients were HBeAg-negative and anti-HBe-positive. Anti-HCV, anti-HDV and anti-HAV IgG positivity was found in 1.6%, 1.2% and 82.2% of the patients, respectively. Anti-HIV test was performed in 116 patients and no positive results were obtained. During the follow up, HBV DNA positivity was 73.3%. Majority of patients had normal biochemical and hematological findings. The mean duration of follow-up was 5.5 years in the whole study population and >3 years in 82.2% of the patients. The mean duration of the disease was 7.40 years and HBsAg/anti-HBs seroconversion was found in only 8 patients (3.2%). HBsAg and anti-HBs were concomitantly positive in 3 patients (1.2%). On the other hand, 2 patients (0.8%) did not have anti-HBs despite the spontaneous disappearance of HBsAg. None of the patients progressed to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. In conclusion, results of the present study suggest a stabile clinical course, and infrequent seroconversion and complication rate for HBsAg-positive asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. So, this subgroup of patients with a benign course should be differentiated from those with chronic hepatitis B infection.

Key Words: Chronic Hepatitis B, HBsAg-positive, Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virus	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Virusun Yapısı	3
2.1.3. Genomun Yapısı	4
2.1.4. Virusun Replikasyonu	5
2.1.5. Subtip ve Genotipler	7
2.1.6. Mutant Viruslar	8
2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi	9
2.2.1. Bulaşma Yolları	9
2.2.2. Dünyada HBV Enfeksiyonu	11
2.2.3. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu	12
2.3. HBV Enfeksiyonunda Klinik	13
2.3.1. Akut Enfeksiyon	13
2.3.2. Kronik Enfeksiyon	15
2.4. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığı	17
2.4.1. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığının Seyri	17
2.4.2. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılarında Tıbbi Yaklaşım	18
2.5. HBV Enfeksiyonunda Tanı	18
2.5.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	19

2.5.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	21
2.6. HBV Enfeksiyonunda Tedavi	21
2.6.1. Akut Enfeksiyon	21
2.6.2. Kronik Enfeksiyon	21
2.7. HBV Enfeksiyonundan Korunma	22
2.7.1. Pasif İmmünoprofilaksi	22
2.7.2. Aktif İmmünoproflaksi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti HBc	Hepatit B c (kor) antijenine karşı antikor
Anti HBe	Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti HBs	Hepatit B s antijenine karşı antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
Ccc DNA	Sirküler HBV DNA
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
GGT	Gama glutamil transferaz
HAİ	Hepatit aktivite indeksi
HBe Ag	Hepatit B e (zarf) antijeni
HBs Ag	Hepatit B s (yüzey) antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HDV	Hepatit D virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HSK	Hepatosellüler kanser
KHB	Kronik hepatit B
PTZ	Protrombin zamanı
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RT	Revers transkriptaz

ŞEKİLLER

Sayfa

1.1. HBV Replikasyon Döngüsü

7

4.1. Vakaların Dekatlara Göre Yaş Dağılımı

26

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Dünya’da HBV Endemisite Bölgeleri	11
3.1. Hasta Takip Formu	25
4.1. Vakaların Yıllara Göre HBV DNA Değerleri	27
4.2. Vakaların Yıllara Göre ALT Değerleri	28
4.3. Vakaların Yıllara Göre Albumin Değerleri	29
4.4. Vakaların Yıllara Göre ALP Değerleri	29
4.5. Vakaların Yıllara Göre GGT Değerleri	30
4.6. Vakaların Yıllara Göre Total Bilirubin Değerleri	31
4.7. Vakaların Yıllara Göre Direkt Bilirubin Değerleri	31
4.8. Vakaların Yıllara Göre Hemoglobin Değerleri	32
4.9. Vakaların Yıllara Göre Platelet Değerleri	33
4.10. Vakaların Yıllara Göre PT Değerleri	33
4.11. Vakaların Yıllara Göre AFP Değerleri	34
4.12. Vakaların Yıllara Göre USG Bulguları	35

1. GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virustür (1). HBV'nin 8 genotipi (A-H) mevcuttur (1,2).

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan HBV ile karşılaşmış olup, seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş veya enfekte) (1). Tüm dünyada 400 milyonu aşkın kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi, HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (2).

Ülkemiz, %6 (%3.9-12.5) prevalansla (3.5 milyon kişi) orta endemisite gösteren bölgeler (Orta doğu, Orta Asya, Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Latin ve Güney Amerika) arasında yer almaktadır. Bu bölgelerde daha çok horizontal bulaş söz konusudur. Perinatal bulaş ise %10-20 oranında görülmektedir (1).

Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyirinde Hepatit B virusunu almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Hepatit B virusunu almış erişkinlerin %90-95'i bağışıklık kazanır ve bunların %5-10'u kronikleşir. Kronikleşen olguların % 70-90'ı kronik belirtisiz Hepatit B hastalarını, %10-30'u ise Kronik Aktif Hepatit B olgularını oluşturur. Kronikleşen olguların %3-5'inde siroz %1'inde hepatosellüler kanser gelişmektedir (3,4).

Hepatit B virusuna ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik göstergeler birlikte yorumlanarak hastanın bulunduğu dönem, enfektivite durumu ve bağışıklığı değerlendirilebilir (5). Kronik HBV enfeksiyonu seyirinde viral replikasyonun klinik tabloyu, tedaviye cevabı ve prognozu yakından etkilediği bilinmektedir (6).

Kronik hepatit B (KHB)'de hastalığın derecesini ve tedaviyi belirlemede karaciğer biyopsisi şarttır. Kronik hepatit histolojisi, hafif hasardan ileri derecede fibrozise kadar değişebilen geniş bir morfolojik tablo göstermektedir. Portal iltihap, lobüler hepatit ve hasar, güve yeniği nekrozu ve bunların komplikasyonu olarak gelişen fibrozis, primer olarak izlenen bulgulardır (7).

Yapılan çalışmalarla, ülkemizde dominant olan genotipin, genotip D olduğu bilinmektedir. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur (1,2).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar, kronik persistan hepatit olarak adlandırılır (3). KHB enfeksiyonu olan hastaların normal aminotransferazlara ve normal karaciğer histolojisine sahip olan grubun prognozu daha iyidir ve “sağlıklı taşıyıcı” olarak da adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olup, buna karşın HBsAg'nin spontan kaybolması %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir (8).

Tedavi kararı genellikle serum HBV DNA, alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesine ve fibrozisin evrelemesine göre verilmektedir (3,8,9).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ideal anti-viral ajan henüz bulunmamaktadır. Tedavide amaç kalıcı viral süpresyon ile birlikte biyokimyasal düzelme ve karaciğer histolojisinde iyileşmenin sağlanmasıdır. HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve antiHBs serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür (9).

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen sağlıklı taşıyıcıların uzun dönem prognozlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virusü

2.1.1. Tarihçe

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir (10). Viral Hepatit ilk olarak milattan önce 5. Yüzyılda tanımlanmış, Hipokrat epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen Hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (11). Kan ve kan ürünleri yoluyla salgın oluşturduğu ise, 1883 yılında Almanya, Bremen'de çiçek aşılması sırasında dökümanite edilmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan, veya aşılana çeşitli risk gruplarında uzun inkübasyonlu sarılık salgınları bildirilmiştir. Bundan sonra sarılık etkeni olarak epidemiyolojik özellikleri farklı olan en az iki virusun olduğu fikri gelişmiş ve 1947'de MacCallum ve Bauer enfeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamalarını geliştirmişlerdir (5). HBV virusu ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avustralya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm viriyonun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamantöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (2,12).

2.1.2. Virusun Yapısı

Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan virus, sadece şempanze ve insanları enfekte eder. 42 nm çapında, sferik biçimde, zarflı bir virus olup, karaciğerde replike olur. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Viral yüzey antijeni (HBsAg), çekirdek antijeni (HBcAg) enfektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir (13,14).

Konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni bulunur: Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S) yüzey antijenleridir. Virusun kapsidi 27 nm çapında ve ikozahedral simetridedir; çekirdek antijeni, viral genom ve polimeraz enzimini içerir. HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Birincisi Dane partikülüdür. 42-47 nm çapındaki yuvarlak partiküller, tam bir viriyon olup enfeksiyözdür. 25-27 nm çapında elektron yoğun bir çekirdek ve yaklaşık 7 nm kalınlığındaki lipid zarf yapısı nedeni ile çift katmanlı olarak görünür. Diğer iki partikül 17-25 nm çapında ve değişken uzunluktaki (yaklaşık 200 nm) filamantöz yapılar ile 17-25 nm çapındaki küçük yuvarlak partiküllerdir. Bunlar HBV yüzey antijeninin farklı formlarını (küçük ve orta yüzey antijenleri) içerir ve enfeksiyöz değildir (13-15).

2.1.3. Genomun Yapısı

HBV DNA; 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) iki sarmaldan oluşmuştur. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla beraber her birinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. İki sarmal arasında değişik uzunlukta tek sarmallı bir bölge vardır. Negatif zincirin 5' ucunda, sentez sırasında primer olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken; pozitif zincirin 5' ucunda aynı işlevi yerine getiren bir RNA oligomeri yer alır. Negatif sarmalın 3' ucu ise 9-10 nükleotidlik artı uç (terminal redundancy) ile sonlanır. Bu alan viral replikasyon sırasında pozitif DNA sarmalının sentezindeki "template switching" işleminde DNA polimerazında etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, tamamen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar (11,13,16).

Viral DNA'nın yapısal bütünlüğü her iki zincirin 5' uçlarında bulunan koheziv bölgelerden birbirlerine tutunma ile sağlanır. Bu bölgeler 10-12 nükleotidlik yinelenen dizinlerden meydana gelmiş sabit bölgeler olup, DR (direct repeats) olarak adlandırılırlar (17,18).

Hepatit B virus; proteinlerini sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open reading Frame=ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu

şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır (3). Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

- S geni: Büyük (39kD), Orta (31kD) ve Küçük (24kD) yüzey proteinlerini kodlar.
- C geni: İki ayrı protein sentezletir. Bunlar 21 kD'luk çekirdek protein (HBcAg) ve 30 aminoasitlik preC ürününü taşıyan 16 kD'luk enfektivite protein (HBeAg)'dir.
- P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.
- X geni: X proteini kodlar.

Virus proteinleri, negatif iplikçikten 4 ayrı mRNA translasyonu ile sentezlenir (11,13,19):

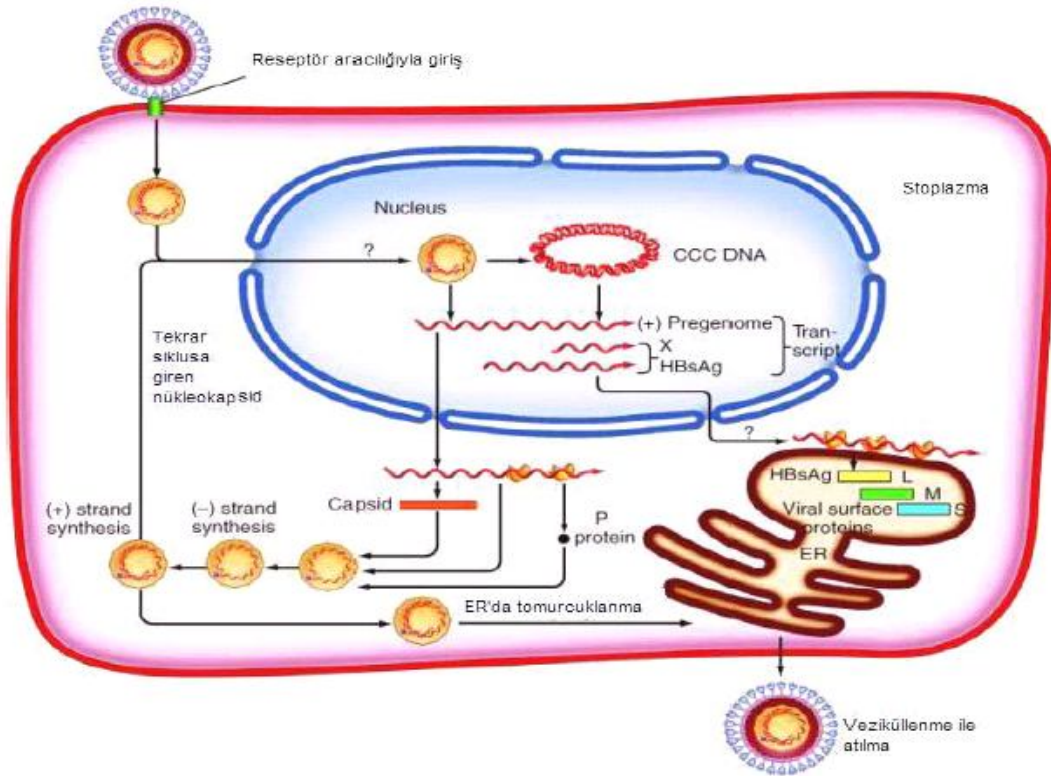
- 3.5 kb'lık mRNA: Genomdan daha büyük olan bu mRNA, hem genom replikasyonu için kalıp görevi görür, hem de precore/core ve polimeraz proteinlerini sentezler.
- 2.4 kb'lık mRNA: Üç ayrı başlangıç kodonu aracılığı ile büyük, orta ve küçük yüzey proteinlerini sentezletir. mRNA'nın amino terminalindeki başlangıç kodonundan başlayan sentez ile preS1, pre S2 ve S proteinlerini içeren büyük (L) yüzey proteini oluşur. Orta (M) yüzey proteini, ikinci okuma kodonundan başlayarak sentezlenir; pre S2 ve S proteinlerini içerir. Küçük (S) yüzey proteini en küçük protein olup, üçüncü başlangıç kodonundan başlayarak sentezlenir.
- 2,1 kb'lık mRNA: Sadece pre S2 ve S proteinlerini sentezletir.
- 0.7 kb'lık mRNA: X proteinini sentezletir.

2.1.4. Virusun Replikasyonu

HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. LHBsAg' nin amino terminalinde bulunan viral alt tiplere göre 109 yada 120 amino asit büyüklüğünde izlenen pre S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplari içerdiği saptanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak

tanımlanmış, bu bölgenin HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır (2).

HBV muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girmekte, viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrılmakta ve işlenmeden konak çekirdeğine taşınmaktadır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü Endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklıkda onarılmış ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı, sirküler yapıda bir HBV-DNA (ccc DNA) meydana gelir (18,20,21). Kalıp olarak ccc DNA'dan konak hücre RNA polimerazının yardımı ve viral düzenleyicilerin etkisiyle viral RNA'lar sentezlenir (20). Viral RNA'lardan virusa ait proteinlere, nükleokapsid proteini ya da HBcAg, HBe antijeni, Viral polimeraz, zarf proteinleri ve X proteini sentezlenir. Viral genomik DNA'nın sentezi için Revers transkriptaz (RT) pre-genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Negatif iplikli DNA oluştuktan sonra RT enzimi RNaz H aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalar ve pozitif iplikçığın sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki ccc DNA kopya havuzunu artırma işlevide yapabilmektedirler. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan Golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikolizasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (22-25). HBV replikasyonu Şekil 3 'de şematik olarak verilmiştir.



Şekil 1.1. HBV replikasyon döngüsü (12).

2.1.5. Subtip ve Genotipler

HBV, HBs antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. HBsAg'nin tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantından başka iki determinanti daha tanımlanmıştır. Biri 122. aminoasitte olup "d" (lizin) ya da "y" (arjinin) özgülüğünde, diğeri ise 160. aminoasitte ve "w" (lizin) ya da "r" (arjinin) özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonları ile dört ana subtip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. "w" determinantınının 127. pozisyonundaki aminoasite göre dört ayrı tipinin bulunması ile tipler sekize, q determinantınının saptanmasıyla da dokuzaya ulaşmıştır (26). Serolojik subtiplerin coğrafik dağılımı farklıdır. Kuzeybatı Avrupa, kuzey Amerika ve güneydoğu Asya' da en sık adw subtipi görülmektedir. Akdeniz bölgesi ve batı Afrika'da ise ayw sık görülür. adr subtipi Polinezya ve güneydoğu Asya'da, ayr subtipi ise Vietnam'da saptanmış daha nadir subtiplerdir. Tüm HBV subtiplerinde ortak olan immünodominant "a" determinantı nedeniyle, farklı subtiplerle koenfeksiyon nadirdir (3,11,27,28).

HBV'nin A'dan H'ye kadar adlandırılmış sekiz genotipi vardır (1,2). Genotip A; Kuzeybatı Avrupa ve ABD'de yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür (29). Genotip D; Afrika, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya'da B ve C genotipleri ise Doğu Asya'da saptanmıştır (27). Genotip F, Güney Amerika'da saptanmış nadir bir genotiptir (30,31). Genotip G, 2000 yılı içinde tanımlanmış, ABD, Fransa, Almanya ve Meksika'da saptanmıştır (32). Genotip H, 2002 yılında, Orta ve Güney Amerika yerlilerinden izole edilmiştir (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip D ve subtip ayw 2 saptanmıştır (33-35).

2.1.6. Mutant Viruslar

HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır (36). Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına rağmen enfekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkar. HBV revers transkriptaz enziminin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV Polimerazın hata oranı retroviruslara yakındır (nükleotid başına 1, $4-5 \times 10^{-5}$). Oluşan mutantlar; immün sistem, aşılama, ilaç tedavisi ile sınırlandırılmaya çalışılmakta ancak tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak tekrar karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak enfekte kişideki virus popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı varyantların bir kombinasyonu olarak izlenmektedir. Konaktaki virusa herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan viruslar seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir (29,37).

Genom üzerinde S, preC/C, X, P promotor ve enhancer de ortaya çıkan mutasyonlar;

- Tek bir nokta mutasyon
- Bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi
- Nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi şeklindedir.

Aktif bağışık cevap varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant süşun hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlar.

HBsAg ve Anti HBs' nin birlikte pozitif olduğu vakalarda pre S1 veya pre S2 mutantları sıktır. S bölgesindeki mutasyonlar serolojik tepkimelere yol açar. Tek başına DNA pozitifliği, tek başına HBsAg pozitifliği, HBsAg ve AntiHBs pozitifliği gibi profiller görülebilir (38).

Precor /core geni mutasyonları : Bu hastalarda precore/core geninde 1896. nükleotidin mutasyonu ile stop kodonu oluşmakta ve HBeAg translasyonu durmaktadır. HBe Ag sentezi bu kodondan sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir (39).

S geni mutasyonları : HBV' ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden olan "a" determinantındaki mutasyon virusta büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg'nin üç boyutlu yapısında olan bu değişiklik, Anti-HBs antikorun nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olur (39).

P geni mutasyonları : RT inhibitörü olan nükleotid/nükleozid analogu ilaçların kullanılmasından sonra görülmeye başlamıştır. P geni polimeraz proteinini kodlar. Bu protein multifonksiyoneldir ve revers transkriptaz, DNA polimeraz ve RNaz H aktivitelere sahip bölümleri bulunur. Tüm revers transkriptaz enzimlerinde olan mutasyonlar revers transkriptaz enzim inhibitörlerine direnç gelişmesine neden olur (39).

X geni mutasyonları : X geni mutasyonları transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir (39).

2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

2.2.1. Bulaşma Yolları

HBV; temel olarak paranteral yolla; enfekte kan ve sıvılarla perkutan, mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel ilişki ve perinatal yolla bulaşır (14,15).

Perkütan bulaşma: Bulaşta en önemli bulaş yollarından birisidir. Virusun perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, tıbbi aletler, dövme, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ile bulaş perkütan bulaşa sebep olur. Semen, tükürük, idrar, dışkı, gözyaşı, vajinal salgılar, sinovyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında virus varlığı gösterilmiştir. Semen ve

tükrükteki virus sayısı diğer salgılardaki virus sayısına göre daha fazla olup, bulaşmada önemli araçlardır (3,40).

Cinsel temasla bulaşma: Homoseksüeller arası cinsel temas HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikro travmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski artırır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virus içermelerine rağmen heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. 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 diğer bir veneral hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır (41).

Perinatal bulaşma: Anneden çocuğa bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçişi sırasında anne kanının yutulması, sezaryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetus dolaşımına karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Taşıyıcı anneden perinatal dönemde enfeksiyonun bebeğe geçme olasılığı %40-50'dir. Bu oran HBe Ag pozitif annede daha yüksektir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının, annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir ama bu bulaş anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz. Hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. (3,40,42).

Horizontal bulaşma: Hepatit B virusunun hepatositler dışında periferik kan mononükleer hücrelerde replike olabilme yeteneğinin olması sebebi ile çok küçük miktarlardaki enfekte kanın enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Tükrüğün defektli deriyle teması, ev içi bulaşta önemlidir. HBV'nin, zeka özürlü çocuk bakımevleri, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi kalabalık, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey olan yerlerde bulaş oranı artar. Yurdumuzda hijyene yeterince önem verilmemesi, diş fırçası, jilet, makas,

manikür-pedikür seti vb. Ortak kullanılan malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, kuaförde, berberde ortak kullanılması ve yaygın öpüşme alışkanlığı bulaşta önemli rol oynar (41,43).

2.2.2. Dünyada HBV Enfeksiyonu

Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta, yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır (Tablo 2.1). Sınıflandırmada HBsAg ve Anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, görülen en sık bulaşma yolu dikkate alınmıştır (43).

Tablo 2.1. Dünya'da HBV Endemisite Bölgeleri (44).

Özellik	Yüksek Endemisite	Orta Endemisite	Düşük Endemisite
HBs Ag pozitiflik oranı (%)	8	2-7	2
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, Erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş Yolu	Maternal ve Perinatal	Perkütan	Seksüel, Perkütan

Yüksek endemisite ülkeleri : Toplumda HBs Ag pozitifliği %8'in üzerindedir, dünya nüfusunun %45'i bu bölgelerde yaşamaktadır. Japonya ve Hindistan dışında kalan birçok Asya ülkesi, Amazon bölgesi, Pasifik Adaları, Afrika ülkeleri, Alaska, Avustralya ve Yeni Zelanda yerlileri bu grupta yer alır. Erişkinlerde

HBV ile karşılaşma oranı %70-90 kadardır (45). Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya horizontal bulaşma ana bulaşma yoludur (46).

Orta endemisite ülkeleri: Toplumda HBs Ag pozitifliği %2-7 arasındadır. Dünya nüfusunun %43'ü bu bölgelerde yaşamaktadır. Hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasındadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik, ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir. Kuzey Afrika ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye' nin de içinde yer aldığı Akdeniz Havzası, Doğu Avrupa ve Rusya orta endemisite ülkeleri arasında yer alır (19).

Düşük endemisite ülkeleri: Toplumda HBs Ag pozitifliği %2'nin altındadır. Dünya nüfusunun %12'si bu bölgelerde yaşamaktadır. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri, Avustralya gibi. Hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Enfeksiyon çoğunlukla erişkinlerde ve risk gruplarında görülür (19). HBV enfeksiyonu için risk grupları; damar içi yoldan uyuşturucu kullananlar, homoseksüel erkekler, çok eşli heteroseksüeller, hemofili hastaları, hemodiyaliz hastaları, kronik hastalığı olan ve sık sık invaziv girişimlere maruz kalanlar, sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılanlar, HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelere seyahat edenler, sağlık çalışanları ve benzer şekilde mesleki temas riski olanlar, HBV taşıyıcı kişilerin cinsel eşleri ve aile bireyleri, HBV taşıyıcısı anneden doğan bebekler ve bakımevlerinde yaşayanlar olarak saptanmıştır (19).

2.2.3. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu

Orta endemisite ülkeleri arasında yer alan ülkemizde HbsAg pozitifliği %1-14.3 arasında bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi Batı illerinde %3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği bildirilirken, Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden %8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (47-52).

Kızılay kan merkezi 1998 yılında 396.141 donörde %1.4 oranında HBsAg pozitifliği belirlemiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1998 yılında Türkiye genelinde çalışılan 1.377.688 kanda ise %1.0 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Pahsa ve ark tarafından 1190 olguda %7.1 HBsAg seropozitifliği, %21.9 antiHBs seropozitifliği saptanmıştır. Anti HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg

pozitifliği+anti-HBsAg pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Yurdumuzda HBV enfeksiyonu seroprevalansının en çok araştırıldığı olgular içerisinde risk grupları, özellikle sağlık personeli ilk sırayı almaktadır. Bu grupta ortalama %8 (3.5-16.4) HBsAg pozitifliği ve %40 (17,9-52,9) anti HBs pozitifliği bulunmuştur (53). Bazı çalışmalarda sağlık personelinde kontrol grubuna göre 1.5-2 kat yüksek bir seropozitiflik saptanırken bazılarında önemli bir fark saptanmamıştır. Meslekte geçen yıllar seropozitifliği artırmaktadır. 1992 yılında DSÖ ve ILO (Uluslararası Sağlık Örgütü) hepatit B'yi sağlık personeli için meslek hastalığı olarak kabul etmiştir. ABD ve Avrupa Topluluğu riskli personele ücretsiz ve zorunlu hepatit B aşısı uygulanmasını önermişlerdir (43).

Akut hepatit B ülkemizde sporadik olarak her mevsimde görülür. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli olguların, çocuklarda %1.3-30'undan, yetişkinlerde ise %39-85'inden HBV sorumludur (43).

2.3. HBV Enfeksiyonunda Klinik

İnsanlarda HBV enfeksiyonunun seyri dört ayrı dönemde incelenmektedir (5).

İlk dönem; İmmün tolerans dönemidir ve sağlıklı erişkindeki inkübasyon dönemine karşılık gelir. Yenidoğanda onlarca yıl sürebilir. Aminotransferazlarda yükselme ve klinik belirti yoktur. Virus replikasyonu yüksektir.

İkinci dönem; immünolojik yanıt dönemidir. İnflamatuvar yanıt ile hücre harabiyeti gelişir. Sağlıklı erişkinde akut hepatit tablosu görülür.

Üçüncü dönem; Viral replikasyonun baskılandığı dönemdir. Konak immün yanıtı ile viral replikasyon sonlanır. HBeAg kaybolur, antiHBe ortaya çıkar. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV bu dönemde hepatosit DNA'sına entegre olur ve hastalarda HBsAg halen pozitifdir.

Son dönem; HBsAg'nin negatifleştiği ve antiHBs antikorlarının ortaya çıktığı dönemdir.

2.3.1. Akut Enfeksiyon

Akut Viral Hepatit B'nin klinik seyri inkübasyon dönemi ile başlar. 30-180 gün, ortalama 4-28 haftadır. Hepatitin ortaya çıkması, serumda HBs Ag'nin saptanmasından sonra ortalama 4 haftadır (1-7 hafta). Asemptomatik enfeksiyondan

fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir gösterir. Hastalık çocuklar ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyreder. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV'ünü almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır (3,4). Halsizlik, yorgunluk tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemden önceki bu semptomlar genelde 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlıkla beraber yemek ve sigara kokusu, bulantı vardır. Bu dönemi ikterik dönem izler, sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Semptomlar ilerler, aynı kalır veya hızlıca düzelebilir. Hafif kaşıntı başlayabilir. İdrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi 1-3 haftadır (4).

Fizik muayenede, sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, splenomegali, mukoz ve deride ikter mevcuttur. Hastaların %10-15'inde splenomegali tespit edilebilir. Arka servikal lenfadenopati, geçici jinekomasti olabilir. Erişkinler genellikle 4-6 haftada iyileşebilir (4).

Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal olabilir veya bazen hemoglobin ve hematokrit değerinde orta derecede azalma, lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir (4). Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün süreyle yüksektir. Çoğu hastada 10 mg'ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan hemen önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml'nin üzerindedir. ALT genellikle AST'den daha fazla yüksektir. Serum ALP normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir. Protrombin zamanı (PT) normaldir ancak fulminan hepatitlerde değişkendir. Protrombin zamanının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği yönünde değerlendirmelidir (3,4). Uzamış hepatit B'de anormal laboratuvar bulguları, hafif semptomlar ve anormal fizik bulgular 3-4 aydan 12 aya kadar devam edebilir. Uzamış akut hepatit B'nin prognozu tipik kısa süren formdan farksızdır. Fakat uzamış hepatit B'yi kronik formdan ayırmak HBsAg'nin negatif saptanması ve hepatit düzelineye kadar zor olabilir.

Fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formdur. Bu vakalarda mortalite çok yüksektir. Fulminan hepatitten ölüm genellikle semptomların başlangıcından itibaren 1-3 hafta içinde ortaya çıkar. Hastalarda dalgalıktan komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri gelişir. Karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeylerinde ani azalma ve PT'da uzama, ödem, oligüri, azotemi ve asit gelişebilir (4).

Akut viral hepatit B'nin tanısı serolojik testler önemli bir yer tutar. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur. 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi, kronik hepatit B enfeksiyonu gelişebileceğini gösterir. Yetişkinlerin %95'inde HBsAg kaybolur ve %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir (41,42,53). Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar. İyileşmeyi ve immüneyi gösterir. Anti HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüneyi, sadece anti-HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti-HBs pozitif olabilir. Bu farklı subtiplerle aynı anda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır (3,4,41,42,53). Anti-Hbc IgM ve IgG, semptomların başlamasıyla ortaya çıkar ve IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin kaybolup Anti-HBs gelişinceye kadar gelişen pencere döneminde Anti-HBc IgM varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli işarettir. Sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğini işaretidir (4,41,42,53). Anti-Hbs olmadan yüksek titrede Anti-HBc IgG'nin olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir (42,53). HBeAg viral replikasyonun devam ettiği ve enfektiviteyi gösterir. HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir. 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğini belirtisidir. Anti-Hbe nispeten düşük enfektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğini güçlü bir göstergesidir (3,4,41,42,53).

2.3.2. Kronik Enfeksiyon

Sağlıklı yetişkinde akut enfeksiyondan sonra, kronikleşme riski %5 civarındadır. Altı aydan daha uzun süre, serumda HBsAg pozitifliği mevcuttur. Böyle olgularda anti-HBs antikoları saptanmaz. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immun sistem arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum

sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80-90 oranında görülmektedir. Altı yaşın altında enfekte olanlarda %53, erişkinlerde %5-10 civarındadır. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar, kronik persistan hepatit olarak adlandırılır. Olguların %25'inde ise orta ve ileri derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside "piecemeal" nekrozu, lobüler inflamasyon ve asidofilik "Councilman inklüzyon cisimcikleri" görülür. Böyle olgularda kronik aktif hepatit olarak adlandırılır. Kronik aktif hepatit değişen sürelerde siroza ilerleyebilir. Siroz gelişiminden sonra 5 yıllık sürede sağkalım oranı %50 olarak bildirilmektedir (3). KHB enfeksiyonu olan hastaların normal aminotransferazlara ve normal karaciğer histolojisine sahip olan grubun prognozu daha iyidir ve "sağlıklı taşıyıcı" (HbsAg pozitif kronik belirtisiz hastalar) olarak da adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak HBsAg'nin spontan kaybolması %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir (8).

Kronik hepatit B sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Teşhis genellikle donör olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğu ve serum transaminazlarında orta derecede yükseklik tespit edildiği zaman konabilir. En önemli semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal bölgede ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir (54). Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştıramama, uykusuzluk ve depresyon görülebilir (55).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda dolaşımda HBsAg ve Anti-HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg varlığı gösterilebilir. Poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, glomerulonefrit, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir (56-58).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanser (HCC) olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme gözlenir. Sirozlu hastaların %20'sinde ise HCC saptanır. Kronik HBV

enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (56,59-61). Erişkin hastalarda kronikleşme olduğunda belirgin bir immün tolerans dönemi gelişmeden hastalık seyrine devam edebilir. HBeAg pozitif hastalarda ilk tanıda %10-24 siroz görülme ihtimali varken HbeAg negatif hastalarda bu oran ilk tanıda %30-40'tır (62).

2.4. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığı

- HBsAg seropozitifliğinin altı aydan uzun sürmesi,
- Tekrarlayan testlerde serum transaminaz düzeylerinin daima normal sınırlarda bulunması,
- HBeAg'nin negatif, anti HBe'nin pozitif olması,
- HBV-DNA düzeyinin düşük (2000 IU/mL'nin altında veya saptanamayacak düzeyde) olması,
- Karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde nekroinflamasyonun minimal olması veya hiç bulunmaması olarak tanımlanır (63-66)

2.4.1. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığının Seyri

İnaktif HBsAg taşıyıcılığında klinik tablo asemptomatiktir. Genellikle ömür boyu sürer ve uzun süreli izlemlerin yapıldığı çalışmalarla prognozun iyi olduğu gösterilmiştir (65). Ancak taşıyıcıların %20-30'unda yıllar sonra HBV reaktivasyonu gelişebilir. Reaktivasyon tablosu; tekrarlayan epizodlar şeklinde olabileceği gibi, sürekli de olabilir ve her iki durumda da ilerleyici karaciğer hasarı veya karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir. Öte yandan; bazı taşıyıcılarda reaktivasyon, HbsAg 'nin negatifleşmesi ve anti-HBs'nin pozitifleşmesi (serokonversiyon) ile son bulabilir (64,65).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının az bir kısmında serumda HBsAg klerensi olur (65).Serumda HbsAg negatifleşen inaktif taşıyıcıların ancak 1/3'ünde anti-HBs gelişebilmekte ve bu olgularda düşük düzeyde de olsa HBV-DNA pozitiflikleri saptanabilmektedir (67).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarına hepatit D virusu (HDV) bulaşması sonucu süperenfeksiyon gelişebilir. Bu durumda, öncesinde asemptomatik seyreden hastada

akut hepatit tablosu ortaya çıkar ve süperenfeksiyon hemen daima, her iki virusunda rol oynadığı kronik bir hepatit tablosu olarak devam eder (66).

Yapılan çeşitli çalışmalarda inaktif HBsAg taşıyıcılarında yıllık HSK gelişme insidansı ortalama olarak %0.5 civarında bulunmuştur. HbsAg klerensi olan taşıyıcılarda bile yıllar sonra HSK gelişebildiği rapor edilmiştir (63).

2.4.2. İnaktif HBs Ag Taşıyıcılarında Tıbbi Yaklaşım

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı konulan tüm hastalarda, hastanın hangi fazda olduğunu ortaya koyarken inaktif HBsAg taşıyıcılığını da ayırt edebilecek şekilde yaklaşımda bulunulmalıdır ve böyle bir hastada, satndart anamnez ve genel bir fizik muayene yanında;

- HBV enfeksiyonu açısından risk faktörleri,
- Ko-enfeksiyonlar (HCV,HDV,HIV) açısından spesifik risk faktörleri,
- HBV enfeksiyonu ve hepatoselüler karsinoma(HSK) açısından aile öyküsü
- Alkol kullanımı dikkatlice sorgulanmalıdır.

Laboratuvar testleri kapsamında;

- HBV replikasyonunu gösterebilecek testler: HBeAg, antiHbe, HBV-DNA,
- Karaciğer hasarını gösterebilecek testler:Aspartat aminotransferaz(AST), alanin aminotransferaz(ALT), tam kan sayımı ve PT
- HCV,HDV,HIV ko-enfeksiyonlarını gösteren serolojik testler,
- Hastanın risk urumuda değerlendirilerek gerekirse HSK araştırmasına yönelik; serumda alfafetoprotein düzeyi ve karın ultrasonografi görüntülemesi çalışılmalıdır (68).

2.5. HBV Enfeksiyonunda Tanı

Kronik hepatit B'nin tanısında, biyokimyasal parametre olarak ALT yüksekliği, serolojik parametre olarak HbeAg ile HBV-DNA pozitifliği ve histopatolojik parametre olarakta HAİ esas kriterleri oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde bu kriterler büyük önem taşır (69,70).

2.5.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virusa ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HbcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta radioimmunoassay (RIA) yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) testlerine bırakmışlardır. Akut ve kronik enfeksiyonun ayırımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında bu testlerden yararlanılmaktadır (15,71,72).

HBsAg; akut enfeksiyonda semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşme ile sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeyine ulaşır ve 4-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner (28). Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. Bu antijenle ilgili diğer bir önemli nokta da şudur; hasta serumunda HBsAg'nin saptanması bize HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte ancak enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Bunun yanı sıra HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir (73).

HBeAg; akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, Genellikle HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virusun fazla olduğunu, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır (74).

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (74). Anti-HBe; HBe Ag'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönemde HBeAg ile birlikte pozitif bulunabilir

(73). Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosunun görülebmesidir. Bir diğer sürpriz tablo da hastada HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır (15,28,74-76).

Anti-HBc IgM; Akut HBV enfeksiyonu göstergesidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. Anti-HBc IgM; HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. "Pencere dönemi" olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş, fakat bu antijenlere karşı antikorlar henüz saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Bu dönemde HBV enfeksiyonunun tek göstergesi; antiHBc IgM pozitifliği veya onunla birlikte antiHBc IgG antikorları saptanmasıdır (28). Ayrıca; Kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti-HBc IgM antikorları tekrar artarak serolojik yöntemlerle saptanabilir (77). Anti-HBc IgG pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşılık tek başına antiHBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir;

a) Hepatit B enfeksiyonundan iyileşmiş ve antiHBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiş kişiler. Böyle bir kişiye tek doz HBV aşısı yapılırsa 2 hafta sonra anamnestic bir reaksiyon sonucu antiHBs yanıtı alınır.

b) HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu kronik enfeksiyonlu kişiler.

c) Uzamış pencere dönemi. Pencere dönemi uzarsa antiHBc IgM antikorları, anti-HBc IgG antikorları ile yer değiştirir.

d) Yalancı pozitiflik.

e) Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı. Bunlar 3-6 ay içinde tedricen ortadan kaybolurlar (70,74,78,79).

2.5.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki, HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptayamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (58,78).

2.6. HBV Enfeksiyonunda Tedavi

2.6.1. Akut Enfeksiyon

Destek tedavi uygulanır. Hastanın karaciğer yetmezliği yönünden yakından izlenmesi önerilir (79).

2.6.2. Kronik Enfeksiyon

Tedavinin ana hedefi; viral replikasyonun baskılanması ve karaciğer histolojisindeki bozulmanın engellenmesi ve bulaştırıcılığın azaltılmasıdır. Viral replikasyonun durması; HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg kaybolması, anti-HBe serokonversiyonu, karaciğer enzimlerinde normale dönüş ve karaciğerde inflamasyonun azalması ile birlikte (80,81). Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılması FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa-interferon'dur. Hem direkt antiviral, hem de immünmodülatör etki gösterir. Değişik sürelerle uygulanan alfa-interferon tedavisine yanıt %30-40 kadardır (80,82). Daha sonra kullanıma giren pegile-interferon ile uzun etki süreli ve daha az yan etkisi olan immünomodülatör tedavi sağlanabilmektedir (83). Viral polimerazı inhibe eden antiviraller de HBV tedavisinde kullanılmaktadır.

2.7. HBV Enfeksiyonundan Korunma

2.7.1. Pasif İmmünoprofilaksi

Pasif immünoproflakside kullanılan hepatit B immunglobulini (HBIG), 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır. Pasif immünoproflaksinin kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile enfekte anneden doğan yenidoğanlar,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası (83).

Temas sonrası HBV enfeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte kullanılmalıdır (84,85). Standart doz HbsAg pozitif anneden doğan yenidoğanlarda 0.5 ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06 ml /kg'dır (85).

2.7.2. Aktif İmmünoproflaksi

Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından beri ticari olarak bulunmaktadır. HBs Ag kodlayan genin maya veya memeli hücrelerine transfeksiyonu yoluyla elde edilen saflaştırılmış HBs Ag içeren recombinant aşılar geliştirildi. HBV aşısının etkinliği antiHbs gelişmesi ile izlenebilmektedir. Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk ya da 0, 1, 2, 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 mg, erişkinlere 20mg HBs Ag içeren dozlar intramuskuler yoldan uygulanmalıdır. Primer aşılama şemasından sonra 10 IU/L'nin üzerinde anti-HBs yanıtı veren kişilerde klinik hastalık ve kronik enfeksiyona karşı tam koruma sağlanmaktadır (86). Primer aşılamadan sonra ilk 12 Ayda anti-HBs titresi hızla düşmekte ve erişkinlerin %7-50'sinde 5 yıl içinde, %30-60'ında 9-11 yıl içinde 10 IU/L'nin altına inmektedir. Primer aşılama ile gelişen immünolojik bellek, anti-HBs antikorları koruyucu düzeyin altına inmiş olsa bile HBV ile karşılaşıldığında anamnestic yanıt vermektedir. Primer aşılama ile koruyucu yanıt geliştiren sağlıklı kişilerde immünolojik belleğin en az 15 yıl koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle rapel aşıllara gerek olmadığı bildirilmektedir (87).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Polikliniği'nde 1994-2010 yılları arasında yapılmış retrospektif bir çalışmadır. HbsAg pozitifliği nedeni ile değerlendirilen ve belirtisiz kronik Hepatit B taşıyıcısı olduğu belirlenen 247 vakayı kapsamaktadır. Hbs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastaların rutin işlemlerdeki virolojik, biyokimyasal, radyolojik sonuçları değerlendirilerek uzun dönemdeki prognozlarını belirlemek amaçlandı. Çalışmamız için fakültemiz etik kurulundan 23.09.2010 tarih ve 7 sayılı karar ile onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 6 ay süreyle HbsAg pozitifliği
2. Hbs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcısı olduğu belirlenen (ALT' si normal, HBV DNA'sı 10^4 kopya/ml'den küçük hastalar)
3. En az 2 yıl kontrole gelmiş olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların dosya bilgileri incelendi. Hastaların;

1. Dermografik bilgileri
2. Bilinen hastalık süresi, takip süresi, tedavi kriterlerine ulaşmış ise zamanı,
3. Hepatit virüs bulaşı için risk faktörleri
4. Kronik Hepatit B enfeksiyonu açısından aile öyküsü
5. Hepatit B serolojik işaretleri (HBsAg, anti-Hbs, HBeAg, anti-Hbe, anti HBc IgG ve IgM)
6. Diğer viral etkenlere yönelik serolojik araştırma (anti-HCV, anti-HDV, anti-HAV IgG ve anti-HIV)
7. HBV DNA
8. Biyokimyasal parametreleri (Alanin Aminotransferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Total ve direkt bilirubin)
9. Hematolojik parametreler (tam kan sayımı (CBC), PT)
10. Karın ultrasonografisi (USG)
11. Alfa fetoprotein (AFP) verileri toplandı.

Hastaların takip süreleri boyunca bir sınırlama uygulanmadan veriler değerlendirildi.

Hepatit işaretleri ELISA yöntemi ile, HBV DNA moleküler hibridizasyon yöntemi ile Mikrobiyoloji Anabilimdalı Laboratuvarında, Biyokimyasal incelemeler Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında, CBC, PT incelemeleri Hematoloji laboratuvarında rutin yöntemlerle yapıldı.

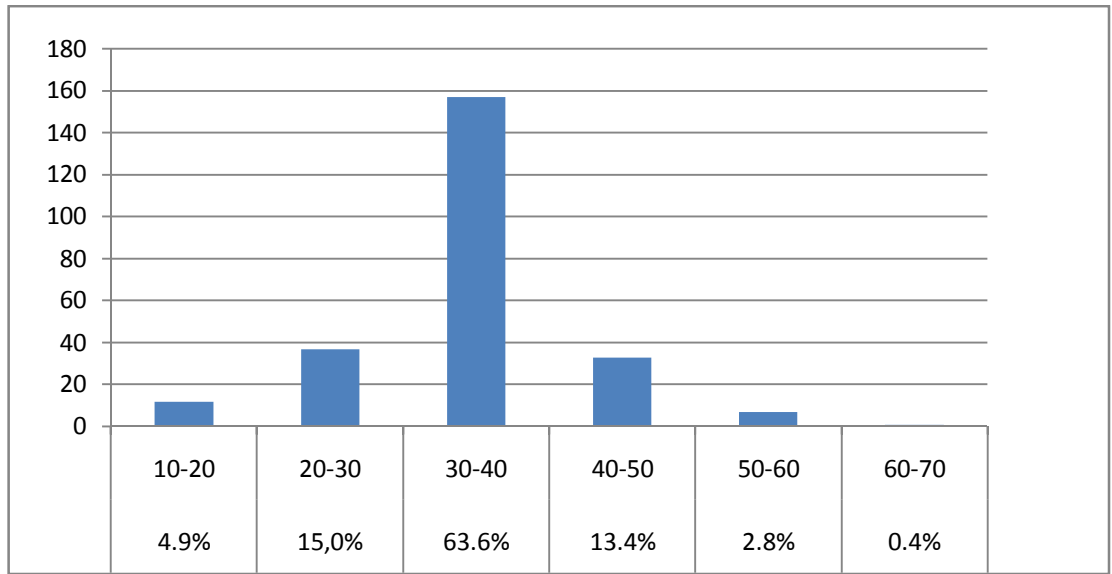
Hastaların verileri için bir form oluşturuldu. Her bir hasta için bir sayfa form dolduruldu. Daha sonra verilerin analizi yapıldı. Kullanılan form Tablo3.1'de verilmiştir.

ALT için normal değer 40 U/L, Albumin için normal değer 3.5g/dl, GGT için normal değer 50U/L, ALP için normal değer 270 U/L, total bilirubin için normal değer 0.9mg/dl, direkt bilirubin için normal değer 0.30 mg/dl, Hb için normal değer 13.3 gr/dl, PLT için normal değer 150000/ mm³, PT için normal değer 15.4 sn, AFP için normal değer 5.8 IU/ml olarak kabul edildi.

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için sayı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 247 vakanın 129'u erkek (%52.2), 118'i kadın (%47.8) olup yaş ortalaması 38.46 ± 10.92 yıl (yaş aralığı 16-75) bulunmuştur. Erkeklerde ortalama yaş 40.33 ± 11.34 yıl, kadınlarda ise 36.42 ± 10.11 yıl bulunmuştur. Yaş dağılımı incelendiğinde tüm vakaların %63.6'sının 30-40 yaş arasında bulunduğu saptanmıştır.



Şekil 4.1. Vakaların dekadlara göre yaş dağılımı.

247 vakanın bulaş açısından risk faktörleri araştırıldığında 133 hastada (%53.8) herhangi bir risk faktörü taşıdıkları saptanmıştır. 20 hastada transfüzyon öyküsü (%8.1), 84 hastada bir cerrahi girişim öyküsü (%34), 58 hastada diş tedavisi öyküsü (%23.5), 4 hastada şüpheli cinsel ilişki öyküsü (%1,6) saptanmıştır. 5 hastanın (%2) sağlık çalışanı idi. Vakaların kronik hepatit B enfeksiyonu açısından aile öyküsü araştırıldığında 61 hastanın (%24.7) aile öyküsü olduğu, 176 hastanın (%71.3) aile öyküsü olmadığı, 10 hastanın (%4) ise aile öyküsünün bilinmediği saptanmıştır.

Serolojik göstergeler yönünden incelendiğinde bir hasta dışında diğer hastaların HBeAg negatif, anti-Hbe pozitif saptanmıştır. 1 hastanın (%0.4) HBeAg pozitif saptanmıştır. 246 hastaya anti HCV testi uygulanmıştır. 4 hastada pozitif

(%1.6) saptanmıştır. 239 hastaya anti HDV testi uygulanmıştır. 3 hastada pozitif (%1.2) saptanmıştır.

206 hastaya anti-HAV IgG araştırılmıştır. 203 tanesinde pozitif (%82.2) saptanmıştır. 116 hastada antiHIV araştırılmıştır. Herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır.

Tüm vakaların HBV DNA seviyesi saptanamaz iken saptanabilir düzeye ulaşması ortalama 3.93 ± 2.98 yıl (min 0, max 10 yıl) olarak saptanmıştır. İzlem süresi boyunca 181'inde (%73.3) HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. Bunlardan 64 tanesinin (%35.3) DNA değeri 10^3 kopya /ml'den küçük, 62 tanesinin (%34.2) DNA değeri 10^3 - 10^4 kopya/ ml arası, 37 tanesinin (%20.4) DNA'sı 10^4 - 10^5 kopya/ml arasında ve 18 tanesinin (%10.1) DNA' sı 10^5 'den büyük saptanmıştır. 55 hastanın (%22.3) DNA değerinin 10^4 kopya/ml'den büyük olup bu 55 hastanın 15 tanesi (%6.1) kronik hepatit B tedavisi alma kriterlerini taşıdığı için tedavi almıştır. Hastalar tedavi kriterlerine ortalama 4.90 ± 2.29 (min 2, max 10) yılda ulaşmıştır. HBV DNA saptanabilir düzeye ulaştığında ortalama 581315.2 ± 5804796.525 (min 5, max 70000000) kopya/ml olarak saptanmıştır.

Vakaların yıllara göre HBV DNA değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Vakaların yıllara göre HBV DNA değerleri.

HBV DNA	Minimum (Kopya/ml)	Maximum (Kopya/ml)	Ortalama (Kopya/ml)	Standart sapma
Başlangıç	0	6377	273.5285	936.90607
1.yıl	0	12663	575.3575	1674.99688
2.yıl	0	1914628	17644.62	157975.49891
3.yıl	0	88106	2052.0526	8286.59458
4.yıl	0	70000000	512875.7	5839172.108
5.yıl	0	500000000	5268490	53205518.39
6.yıl	0	45569	1352.1707	5320.67310
7.yıl	0	200000000	2828380	23734328.72
8.yıl	0	9561565	162155.6	1213973.197
9.yıl	0	283101	11277.32	45257.89880
10.yıl	0	25559	17019512	449759500

Vakaların yıllara göre ALT değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Vakaların yıllara göre ALT değerleri.

ALT değerleri	Minimum (U/L)	Maximum (U/L)	Ortalama (U/L)	Standart sapma
Başlangıç	6	183	28.0612	21.57185
1.yıl	5	215	26.0518	18.63318
2.yıl	8	163	26.4868	17.51796
3.yıl	7	116	23.9026	11.90088
4.yıl	5	168	26.20	17.26951
5.yıl	9	105	24.5047	14.44141
6.yıl	11	76	21.7159	9.50976
7.yıl	10	132	24	15.43675
8.yıl	9	930	33.9167	107.61823
9.yıl	10	48	20.8627	8.63949
10.yıl	7	32	19.5625	5.85246

Vakaların yıllara göre ALT değerlerine bakıldığında 52 (%21.1) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında ALT değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Bunun %4.9’unda persistan %16.2’sinde geçici ALT yükseklikleri vardı.

Vakaların yıllara göre albumin değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Vakaların yıllara göre albumin değerleri.

Albumin değerleri	Minimum (g/dl)	Maximum (g/dl)	Ortalama (g/dl)	Standart sapma
Başlangıç	4	5.10	4.5435	0.29361
1.yıl	4.10	5.60	4.5833	0.30284
2.yıl	4.20	5.40	4.65	0.27604
3.yıl	4.0	5.0	4.6654	0.26221
4.yıl	4.30	5.10	4.5619	0.19359
5.yıl	4.30	5.10	4.6958	0.21565
6.yıl	3.80	5.10	4.5438	0.33856
7.yıl	4.20	5.10	4.5569	0.26783
8.yıl	3.80	5.10	4.5259	0.29167
9.yıl	4.0	5.10	4.6231	0.31663
10.yıl	3.30	4.90	4.5333	0.32925

Vakaların yıllara göre albumin değerlerine bakıldığında hiçbir hastada albumin değerinin normalin altına düşmediği saptandı.

Vakaların yıllara göre ALP değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. Vakaların yıllara göre ALP değerleri

ALP değerleri	Minimum (U/L)	Maximum (U/L)	Ortalama (U/L)	Standart sapma
Başlangıç	79	424	181.1603	64.25057
1.yıl	39	393	179.1351	64.18636
2.yıl	51	359	173.900	55.59059
3.yıl	20	326	172.4130	63.30793
4.yıl	43	295	175.0236	51.60849
5.yıl	43	350	177.0588	57.99007
6.yıl	41	310	164.9500	55.81409
7.yıl	53	278	158.6812	50.69821
8.yıl	35	263	169.0781	41.90136
9.yıl	61	248	167.5000	43.00685
10.yıl	61	564	178.1395	80.27974

Vakaların yıllara göre ALP değerlerine bakıldığında 20 (%8.1) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında ALP değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre GGT değerleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Vakaların yıllara göre GGT değerleri.

GGT değerleri	Minimum (U/L)	Maximum (U/L)	Ortalama (U/L)	Standart sapma
Başlangıç	6	165	24.9565	35.01620
1.yıl	8	347	32.0000	60.92724
2.yıl	8	138	24.9583	27.33445
3.yıl	7	289	31.7857	51.85975
4.yıl	6	42	22.1250	11.31886
5.yıl	10	61	23.2273	13.88364
6.yıl	11	62	20.5385	13.50071
7.yıl	8	109	26.3684	22.61320
8.yıl	9	52	19.3182	12.15921
9.yıl	7	34	18.0000	8.78810
10.yıl	12	70	22.3333	14.33295

Vakaların yıllara göre GGT değerlerine bakıldığında 115 hastada GGT bakılmış olup bunların 7(%2.8)’sinde takiplerinin herhangi bir zamanında GGT değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Total Bilirubin değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Vakaların yıllara göre Total Bilirubin değerleri

T.Bilirubin	Minimum (mg/dl)	Maximum (mg/dl)	Ortalama (mg/dl)	Standart sapma
Başlangıç	0.10	2.50	0.6427	0.35771
1.yıl	0.10	1.99	0.6827	0.35478
2.yıl	0.10	2.00	0.6639	0.32254
3.yıl	0.20	2.22	0.6635	0.33318
4.yıl	0.20	2.20	0.6908	0.33448
5.yıl	0.20	1.58	0.6776	0.29590
6.yıl	0.30	1.20	0.6279	0.22322
7.yıl	0.20	1.50	0.6468	0.26184
8.yıl	0.00	1.40	0.5940	0.26653
9.yıl	0.14	2.30	0.6636	0.39111
10.yıl	0.19	1.40	0.6612	0.30207

Vakaların yıllara göre Total Bilirubin değerlerine bakıldığında 75 (%30.4) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında Total bilirubin değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Direkt Bilirubin değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Vakaların yıllara göre Direkt Bilirubin değerleri (mg/dl).

Direkt bilirubin	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Başlangıç	0.01	1.50	0.1782	0.14461
1.yıl	0.02	0.70	0.1871	0.11305
2.yıl	0.02	1.00	0.1943	0.12041
3.yıl	0.01	1.30	0.1880	0.12890
4.yıl	0.01	0.54	0.1838	0.09379
5.yıl	0.01	0.90	0.1952	0.11035
6.yıl	0.04	0.80	0.1810	0.10665
7.yıl	0.02	0.70	0.1990	0.12420
8.yıl	0.02	0.60	0.1768	0.09797
9.yıl	0.01	1.06	0.1859	0.16313
10.yıl	0.02	0.70	0.1829	0.11167

Vakaların yıllara göre Direkt Bilirubin değerlerine bakıldığında 37 (%15) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında Direkt bilirubin değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Hemoglobin değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Vakaların yıllara göre Hemoglobin değerleri.

Hemoglobin	Minimum (gr/dl)	Maximum (gr/dl)	Ortalama (gr/dl)	Standart sapma
Başlangıç	9.0	18.50	13.9564	1.91103
1.yıl	9.20	18.10	14.2697	1.55855
2.yıl	9.30	17.50	14.2633	1.63039
3.yıl	9.50	17.50	14.2423	1.58456
4.yıl	9.10	17.10	14.1229	1.52581
5.yıl	10.60	17.20	14.3633	1.52993
6.yıl	11.00	18.10	14.3873	1.58982
7.yıl	11.00	17.50	14.4939	1.48964
8.yıl	9.20	17.00	14.2303	1.70970
9.yıl	10.30	17.00	14.1465	1.54108
10.yıl	8.60	17.30	14.5044	1.73296

Vakaların yıllara göre Hb değerlerine bakıldığında 87 (%35.2) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında Hb değerinin normalin altında olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Platelet değerleri Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Vakaların yıllara göre Platelet değerleri.

Platelet	Minimum (mm ³)	Maximum (mm ³)	Ortalama (mm ³)	Standart sapma
Başlangıç	98000	457000	235306.9	60975.03650
1.yıl	55000	924000	230508.4	77166.95981
2.yıl	104000	418000	224432.9	52036.18926
3.yıl	117000	607000	235817.5	64025.06621
4.yıl	121000	444000	230798.3	55815.91715
5.yıl	105000	529000	235785.7	61143.78019
6.yıl	103000	389000	230487.5	54423.09491
7.yıl	116000	344000	231238.8	46888.03219
8.yıl	111000	392000	231787.9	54721.25593
9.yıl	152000	397000	227790.7	550036.16047
10.yıl	121000	383000	241681.8	56107.36084

Vakaların yıllara göre PLT değerlerine bakıldığında 13 (%5.3) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında PLT değerinin normalin altında olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Protrombin Zamanı değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Vakaların yıllara göre Protrombin Zamanı değerleri.

PT	Minimum(sn)	Maximum(sn)	Ortalama(sn)	Standart sapma
Başlangıç	9.60	17.90	13.3230	1.40972
1.yıl	9.71	20.00	13.1501	1.43638
2.yıl	9.88	24.00	12.9285	1.74546
3.yıl	9.90	15.70	12.7010	1.30964
4.yıl	5.00	17.40	12.5898	1.66837
5.yıl	10.00	15.00	12.6113	1.27566
6.yıl	3.00	15.00	12.3966	1.71805
7.yıl	9.70	31.00	12.6706	2,88675
8.yıl	9.70	39.50	12.8940	4.33069
9.yıl	9.90	16.60	11.8091	1.52077
10.yıl	8.80	16.70	11.4781	1.59974

Vakaların yıllara göre PT değerlerine bakıldığında 4 (%1.6) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında PT değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre AFP değerleri Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Vakaların yıllara göre AFP değerleri.

AFP	Minimum (IU/ml)	Maximum (IU/ml)	Ortalama (IU/ml)	Standart sapma
Başlangıç	0.20	15.30	2,8089	2.46889
1.yıl	0.20	15.90	2.8112	2.51346
2.yıl	0.20	16.90	2.8261	2.55696
3.yıl	0.20	16.50	2.8607	2.21975
4.yıl	0.00	21.60	3.1230	2.83979
5.yıl	0.32	20.30	2.8309	2.51662
6.yıl	0.53	16.60	2.8924	2.31570
7.yıl	0.90	17.50	2.8617	2.41737
8.yıl	0.20	16.90	2.9161	2.90314
9.yıl	0.80	15.20	2.7127	2.40868
10.yıl	0.70	17.20	3.0571	3.38225

Vakaların yıllara göre AFP değerlerine bakıldığında 17 (%6.9) hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında AFP değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı.

Vakaların yıllara göre Ultrasonografi Bulguları Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Vakaların yıllara göre Ultrasonografi Bulguları.

USG Bulguları	Normal	Steatoz	Parankimal Kabalaşma	Hepatomegali	Splenomegali
Başlangıç	65(% 26.3)	17(%6.9)	9(%3.6)	2(%0.8)	1(%0.4)
1.yıl	56(%22.7)	14(%5.6)	6(%2.4)	3(%1.2)	
2.yıl	60(%24.3)	20(%8.1)	5(%2)	2(%0.8)	
3.yıl	43(%17.4)	16(%6.4)	2(%0.8)	2(%0.8)	1(%0.4)
4.yıl	48(%19.4)	18(%7.8)	1(%0.4)		
5.yıl	29(%11.7)	12(%4.8)	3(%1.2)	2(%0.8)	
6.yıl	23(%9.3)	8(%4.4)	6(%2.4)	2(%0.8)	
7.yıl	21(%8.5)	10(%4)	2(%0.8)	2(%0.8)	1(%0.4)
8.yıl	16(%6.5)	11(4.4)	5(%2)	3(%1.2)	
9.yıl	12(%4.9)	7(%2.8)	6(%2.4)		
10.yıl	13(%5.3)	12(%4.8)	5(%2)		1(%0.4)

Her bir hastaya yılda en az bir kez USG yapıldı. İzlem süresince 142 hastanın (%57.5) USG bulguları normaldi. 66 hastada (%26.7) steatoz, 26 hastada(%10.5) parankimal kabalaşma, 10 hastada (%4) hepatomegali, 3 hastada (%1.2) splenomegali saptandı. Hiçbir hastada fokal lezyon saptanmadı.

247 vakanın ortalama 5.5±2.84 yıl (min 2, max10 yıl) izlenmiştir. İzlenen 247 vakanın %82.2'sinde takip süresi 3 yılın üzerindedir. Hepatosellüler kanser veya siroz gelişen hasta olmamıştır. Vakaların bilinen hepatit süreleri 7.4008±4.16 (min 2, max 25) olarak belirlenmiştir. Bu dönemde HBsAg/Anti Hbs serokonversiyonuna 8 vakada(%3.2) rastlanmıştır. Aynı zamanda 3 hastada(%1.2) HBsAg ve AntiHbs birlikte pozitif saptanmıştır. 2 hastada(% 0.8) ise spontan Hbsag kaybı olmasına rağmen antiHbs oluşmamıştır. Vakaların hiçbiri siroz veya hepatosellüler kanser tanısı almamıştır.

5. TARTIŞMA

HBV, akut hepatitin yanı sıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatocelluler karsinoma yol açması nedeni ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur (58). Orta endemisite ülkeleri arasında yer alan ülkemizde HbsAg pozitifliği %1-14.3 arasında bildirilmiştir (47-52).

Serumda en az 6 ay süre ile HBsAg pozitifliğinin saptanması durumunda kronik HBV enfeksiyonu söz konusudur. Ancak kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik özellikler açısından büyük farklılıklar gösterirler. Bu olguların bir kısmında ciddi karaciğer hastalığı bulguları varken, diğerleri asemptomatiktir. Asemptomatik kronik hepatit B olgularında karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal bulunmakta ya da ancak çok küçük değişiklikler saptanabilmektedir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonuna sahip olgular, kronik karaciğer hastalığı bulguları ile birlikte olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmakta, birinci grubu oluşturan olgular kronik B hepatiti, ikincisi ise asemptomatik ya da sağlıklı HBsAg taşıyıcısı olarak adlandırılmaktadır (88). Genel bir görüş birliği sağlanmış olmamasına karşın bu iki formun ayrımı, klinik semptomların varlığının ya da serum transaminazların yüksek olup olmamasına dayanmaktadır (88). Asemptomatik taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde normal yada normale yakın bulgular elde edilmekte, ileriye dönük takiplerinde ise iyi bir prognoza sahip oldukları bildirilmektedir (89-91).

Bizim çalışmamızda vakalarımızın %63.6'sının 30-40 yaş arasında olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde ülkemizde yapılan diğer bazı araştırmalarda da HbsAg taşıyıcılığının genç erişkinlerde belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (92,93). Bu durum ülkemizde HBV bulaşında önemli bir bulaş yolu olan horizontal bulaş ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda vakalarımızın bulaş açısından risk faktörleri incelendiğinde %53.8'inin en az bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. En sık saptanan risk faktörü cerrahi girişim öyküsü idi. Gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda cerrahi operasyon geçirme ve kan transfüzyonu HBV enfeksiyonunun yayılımındaki en büyük risk faktörleri arasındadır (94-96). Çalışmamızda da cerrahi girişim öyküsü %34, transfüzyon öyküsü ise %8.1 oranında saptanmıştır.

Tzukert ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada HBV enfeksiyonlarının yayılımında rutin dental işlemlerin önemli bir faktör olmadığı, çok özel durumlar hariç bu tür enfeksiyonlar beklenmesinin olağanüstü bir durum olabileceği bildirilmiştir. Biz çalışmamızda dental girişim öyküsünü %23.5 oranında olduğunu belirledik. Ülkemiz koşullarında dental girişim her zaman standart yöntemlerle yapılmamaktadır. Uygulamadaki farklı standartlar nedeniyle ülkeler arasında risk faktörü saptanmasında farklılıklar olması beklenen bir durumdur.

Araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre HBV bulaşında diğer önemli risk faktörleri korunmasız cinsel temas, intravenöz ilaç kullanımı ve aile içi ortak malzeme kullanımı (horizontal geçiş) olarak sayılabilir (94,98-102). Bizim çalışmamızda intravenöz ilaç kullanım öyküsü olan bir hasta saptanmamıştır. %1.6 hastada korunmasız cinsel temas öyküsü saptanmıştır. %24.7 aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Yaklaşık 4 olgudan birinin ailesinde HBV enfeksiyonu olduğu bilinen ülkemiz verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Sağlık çalışanları, yaptıkları girişimsel işlemler sırasında hastaya ait kan, tükürük veya infekte materyaller ile sık temas etmeleri nedeniyle HBV ve HCV enfeksiyonlarının bulaş riski yüksektir (103). Ülkemizde sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarda HbsAg pozitifliği %1.4-5.9 olarak belirtilmiştir (104). Özsoy ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada (105), sağlık çalışanlarında HbsAg pozitifliğini %3 olarak tespit ettiklerini ve bunun kan dönerlerine göre yüksek olmadığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Hbs Ag taşıyıcılarının arasında sağlık çalışanlarının sıklığına bakılmış %2 olarak bulunmuştur.

Hepatit D virusu (HDV), sadece HBV enfeksiyonu olan kişilerde hastalık yapabilen, tek başına patojen olmayan defektif bir RNA virusudur. Ülkemizdeki çalışmalarda anti HDV antikor pozitifliği kronik hepatit B olgularında %32.7 iken HBS Ag taşıyıcılarında %5.2 olarak bulunmuştur (106). Rusya'da Ivaniushina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anti HDV sıklığı %12.5 olarak saptanmıştır (107). Macaristan' da Horvath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 118 kronik Hepatit B'li hastada HDV sıklığı % 13.56 olarak tespit edilmiştir (108). Japonya'da Sakugawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 2028 sağlıklı kişi üzerinde yapılan araştırmada bu sağlıklı kişilerin 195 (%9.6)'inde HBS Ag pozitifliği saptanırken bunların 46'sında (%23.6) anti delta pozitifliği bulunmuştur (109).

Ülkemizde bu konuda ilk çalışma, Gürakar ve arkadaşları tarafından, kronik karaciğer hastalarında 1980' li yılların başında yapılmış ve HDV enfeksiyonu sıklığı %11 olarak bulunmuştur (110). Asemptomatik Hbs Ag taşıyıcılarında anti HDV sıklığını Ökten ve arkadaşları %4.8 (111), Özdemir ve arkadaşları %1 (112) olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise 239 hastaya anti HDV bakılmış olup %1.2 pozitif saptanmıştır. B tipi kronik hepatitde bildirilen %20-40 arasındaki anti-HDV pozitifliğine rağmen, kronik Asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında düşük oranlarda anti HDV pozitifliğinin nedeni bilinmemektedir (113,114)

HBV ve HCV enfeksiyonlarının bulaşma özellikleri birbirine benzer. Genellikle parenteral bulaşlardır. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan pek çok çalışmada HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında anti HCV antikor pozitifliği normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde Badur ve Yenen'e ait çalışmalarda kronik HBsAg taşıyıcılarında anti HCV pozitifliği %9 ve % 8.9 olarak bulunmuştur (115,116). Bu değerler sağlıklı kan donörlerine göre oldukça yüksek değerlerdir. Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kronik HBsAg taşıyıcılarında bu oran %1.07 olarak bulunmuş olup bu değer aynı çalışmada bulunan sağlıklı bireylerde elde edilen değerlere yakındır (117). Kanada da Villeneuve ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada anti HBe pozitif 200 HBsAg taşıyıcının sadece %0.5'inde anti HCV pozitifliği tespit edilmiştir (118). Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %3.6 tespit edilmiştir (111). Bizim yaptığımız çalışmada ise anti HCV pozitifliği %1.6 olarak saptanmıştır.

Vakalarımız serolojik göstergeler açısından değerlendirildiğinde saptanan ortak özellik Hbs Ag ve anti HBe pozitifliği ile anti-Hbs ve HBe Ag negatifliğidir. Chu ve arkadaşlarının (119) Çin'de yaptığı araştırmada taşıyıcılarda HBe Ag pozitifliğinin %19.6 oranında bulunmasına rağmen Avusturya'da Dragosic ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada % 7.5, Avustralya'da Villeneuve ve arkadaşlarının (118) yaptığı çalışmada %6, Amerika'da Dusheiko ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada %4.8 bulunmuştur. Roberto de Franchis ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada ise HBeAg pozitifliği % 2.17 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Ökten ve arkadaşlarının (111) çalışmasında taşıyıcılarda HBe Ag pozitifliği %7.2, Özdemir ve arkadaşlarının (112) çalışmasında %4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise yalnızca bir hastada

(%0.4) HBeAg pozitif saptanmıştır. Bu durum ülkemizde prekor mutant olguların sıklığı ile ilgili olabilir.

Roberto de Franchis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 92 hastadan 10'unda Hbs Ag kaybolmuş. Bunlarda 2 tanesinde anti Hbs antikor pozitif hale gelmiştir (121). Aynı çalışmada HBe Ag pozitif olan 2 hastanın takipleri sırasında anti HBe oluşmuştur. Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hbs Ag/anti Hbs serokonversiyonuna 372 vakadan 6 vakada (%1.6), Hbe Ag/anti Hbe serokonversiyonuna 8 vakada (%17.4) rastlanmıştır (111). Bizim çalışmamızda ise Hbs Ag/anti Hbs serokonversiyonuna 8 vakada (%3.2) rastlanmıştır. HBe Ag pozitif olan bir vakanın takipleri esnasında anti HBe oluşmuştur. Aynı zamanda 3 hastada (%1.2) HBs Ag ve Anti Hbs birlikte pozitif saptanmıştır. 2 hastada(% 0.8) ise Hbs Ag kaybı olmasına rağmen antiHbs oluşmamıştır.

Biyokimyasal bulgular değerlendirildiğinde Ökten ve arkadaşlarının yaptığı 372 hastalık çalışmada %19.9 oranında ALT yüksekliği bulunmuş (111). Roberto de Franchis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düzenli takip edilen 68 hastanın %85'inde karaciğer enzim düzeylerinin persistan normal olduğu saptanmış (91). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %17 ALT yüksekliği saptanmış (121). Yine Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1651 anti HBe pozitif taşıyıcıdan 1097'sinde persistan normal ALT düzeyleri ve kalan 554'ünde de takip sırasında geçici veya intermittan bir ALT artışı vardı (122). Wai ve arkadaşlarının Singapur'dan yaptığı bir çalışmada ALT 50 U/L (normal < 70 U/L) olarak bulunmuş ve %13 oranında ALT yüksekliği saptanmış (123). Bizim çalışmamızda ise %21.1 ALT yüksekliği saptanmış olup bunun %4.9'unda persistan, %16.2'sinde geçici ALT yükseklikleri vardı. Geri kalan vakaların (%78.9) ALT değerleri persistan normal saptanmıştır.

Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %16.3 albumin değerlerinde azalma, %9.3 GGT değerlerinde artma bulunmuştur (111). Wai ve arkadaşlarının Singapur'dan yaptığı çalışmada ortalama serum bilirubin 10.6 µM (normal < 30 µM), ALP 74 U/L (normal <140 U/L) olarak saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda ise %8.1 ALP yüksekliği, %2.8 GGT yüksekliği, %30.4 total bilirubin yüksekliği, %15 direkt Bilirubin yüksekliği saptanmış olup hiçbir hastada albumin değerinde düşme saptanmamıştır.

Wai ve arkadaşlarının Singapur'dan yaptığı çalışmada AFP 4.9 µg/L (normal 15 µg/L) bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda ise %6.9 AFP yüksekliği saptanmıştır.

Bu hastalarda yılda bir kez HBV DNA düzeyi bakılmalıdır (66). Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 250 inaktif taşıyıcıda ortalama HBV DNA düzeyi $3.70 \log_{10}$ kopya/ml saptanmıştır. 90 taşıyıcıda (%36) HBV DNA düzeyi 10^4 kopya/ml veya üzeri saptanmıştır (124). İran'dan yapılan bir çalışmada ise ortalama serum HBV DNA düzeyi 282280.46 ± 474295 kopya/mL saptanmıştır. HBV DNA pozitif 46 hastanın 17'sinde (%31.5) serum HBV DNA düzeyi $<10^3$, 15'inde (%27.8) 10^3-10^4 , 14'ünde (%25.9) 10^4-10^5 ve 8'inde (%14.8) $>10^5$ kopya/mL saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda izlem süresi boyunca 181'inde (%73.3) HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. Bunlardan 64 tanesinin (%35.3) DNA değeri 10^3 kopya/ml' den küçük, 62 tanesinin (%34.2) DNA değeri 10^3-10^4 kopya/ml arası, 37 tanesinin (%20.4) DNA değeri 10^4-10^5 kopya/ml arasında ve 18 tanesinin (%10.1) DNA' sı 10^5 'den büyük saptanmıştır. Vakaların yıllara göre HBV DNA değerlerine bakıldığında 55 hastanın (%22.3) DNA değerinin 10^4 kopya/ml'den büyük olduğu saptandı. Buradan yola çıkarak asemptomatik taşıyıcılar için belirlenen HBV DNA düzeyi olan 10^4 kopya/ml değeri yeniden gözden geçirilmelidir.

Bu hastalarda USG çoğu zaman ihmal edilen bir konudur. Oysa yılda bir kez USG yapılması önerilmektedir. Wai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 147 hastanın (%38) karaciğerinde steatoz lehine bulgular saptanmış, 19 hastanın ise parankimal kabalaşması tespit edilmiş, 5 hastada ise USG de karaciğerde fokal lezyon tespit edilmiştir (123). Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 92 hastada ultrasonografik tarama yapılmış olup hiçbirinde fokal yer kaplayan lezyon saptanmamıştır (111). Her bir hastaya yılda en az bir kez USG yapıldı. İzlem süresince 142 hastanın (%57.5) USG bulguları normaldi. 66 hastada (%26.7) steatoz, 26 hastada(%10.5) parankimal kabalaşma, 10 hastada (%4) hepatomegali, 3 hastada (%1.2) splenomegali saptandı. Hiçbir hastada fokal lezyon saptanmadı.

Asemptomatik taşıyıcılarının uzun dönem prognozu bazı çalışmalarda irdelenmiştir. Bu konuda Popper ve arkadaşlarının değişik ülkelerden yapılan araştırmaları incelediklerinde, asemptomatik taşıyıcıların histolojik analizlerinde kronik aktif hepatit ve siroz sıklığının sırası ile %1.6 ve %0.7 oranında rapor

etmişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılık durumunda ağır karaciğer hastalığı gelişiminin oldukça düşük olduğu sonucuna varmışlardır (126). De Franchis ve arkadaşlarının ortalama 10 yılı aşan takiplerinde 68 olgudan ancak birinin kronik aktif hepatite progresyon gösterdiğini saptamışlar ve hiçbir hastada hepatosellüler karsinoma gelişmediği, karaciğer ile ilişkili hiçbir ölüm gerçekleşmediği saptamışlardır (91). Villeneuve ve arkadaşlarının ise ortalama 16 yıl süreyle takip ettikleri 317 olgudan 3'ünün HBV'ne bağlı siroz nedeniyle öldüğünü kaydetmişlerdir (118). Mc Mahon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1400 olgunun ancak 14'ünde kronik aktif hepatit ve 8'inde siroz gelişimi saptanmıştır (127). Chu ve arkadaşlarının Tayvan'dan yaptığı çalışmada ise 20-25 yıllık takip sonrasında normal ALT düzeylerine sahip anti HBe pozitif taşıyıcılarda kümülatif siroz olasılığı yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (128). Gigi ve arkadaşları 307 inaktif taşıyıcıyı ortalama 7.5 ± 3.7 yıl takip etmiştir. Bu çalışmada hiç HCC tanımlanmamıştır (129). Chu ve arkadaşları 1241 inaktif HBV taşıyıcısını ortalama 12.3 ± 5.5 yıl takip etmiştir. 4 taşıyıcıda takip sırasında HCC gelişmiştir (130). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inaktif HBV taşıyıcılarının çoğu (%91.9; 1775/1932) sonraki takip periyodunda normal serum ALT düzeylerine sahipti ve karaciğer sirozu gelişmemiştir. Yine de bunlarda çalışmaya başlangıç sırasında saptanamayan serum HBV DNA düzeyine sahip olanlarda bile HCC gelişme riski yüksek kaldığı tespit edildi. Bu analizde inaktif HBV taşıyıcılarında HCC gelişme riski saptanabilir serum HBV DNA düzeyine sahip olanlarda saptanamaz serum HBV DNA düzeyine sahip olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (121).

Ülkemizde bu konuda çok az çalışma yapılmıştır. Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 372 olgudan oluşan serilerinde ağır karaciğer hastalığı gözlemlenmemişlerdir (111). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 233 olgudan hiçbirinde karaciğer sirozu veya hepatosellüler karsinom gelişimine rastlanmamıştır (112).

Bizim çalışmamızda ise 247 vakanın 15 tanesinde (%6.1) kronik aktif hepatit tespit edilmiş ve bunlara tedavi verilmiştir. İzlem periyodu kapsamında hiçbir hastada karaciğer sirozu veya hepatosellüler karsinom gelişmemiştir.

Çalışmamızdaki bulgular dünyada yapılan çalışmaların bulguları ile benzer bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda çok çalışma bulunmamakla birlikte mevcut bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Hbs Ag pozitif, belirtisiz kronik hepatit B virus taşıyıcı hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski düşük olmakla birlikte bazı hastalar kronik aktif hepatite ilerleyerek tedavi edilmesi gerekli olmaktadır. Bu nedenle bu hastaların izlemi dikkatli yapılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada vakalarımızın %63.6'sının 30-40 yaş arasında olduğu görülmüştür. Bu durum ülkemizde HBV bulaşında önemli bir bulaş yolu olan horizontal bulaş ile ilişkilendirilmiştir.

Vakalarımız serolojik göstergeler açısından değerlendirildiğinde saptanan ortak özellik Hbs Ag ve anti HBe pozitifliği ile anti Hbs ve HBe Ag negatifliğidir. Bu durum ülkemizde prekor mutant olguların sıklığı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda vakalarımızın bulaş açısından risk faktörleri incelendiğinde %53.8'inin en az bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. Aile öyküsüne bakıldığında ise %24.7 aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Yaklaşık 4 olgudan birinin ailesinde HBV enfeksiyonu olduğu bilinen ülkemiz verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Vakaların yıllara göre ALT değerlerine bakıldığında %21.1 hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında ALT değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Vakaların büyük çoğunluğunun ALT değeri persistan normaldi.

Diğer biyokimyasal parametrelere bakıldığında albumin değerinin bütün vakalarda normal olduğu, takiplerinin herhangi bir zamanında yapılan ölçümlerde bu hastaların %8.1'inde ALP değerinin normalin üzerinde olduğu, %2.8'inde GGT değerinin normalin üzerinde olduğu, %30.4'ünde Total bilirubin değerinin normalin üzerinde olduğu, %15'inde Direkt bilirubin değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Bulduğumuz verilerden yola çıkarak vakaların büyük çoğunluğunun biyokimyasal parametrelerinin normal olduğu söylenebilir.

Hematolojik parametrelere bakıldığında %35.2 hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında Hb değerinin normalin altında olduğu, %5.3 hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında PLT değerinin normalin altında olduğu, %1.6 hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında PT değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Bulduğumuz verilerden yola çıkarak vakaların büyük çoğunluğunun Hematolojik parametrelerinin normal olduğu söylenebilir.

AFP değerlerine bakıldığında %6.9 hastanın takiplerinin herhangi bir zamanında AFP değerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Bulduğumuz verilerden yola çıkarak vakaların büyük çoğunluğunun AFP değerinin normal olduğu söylenebilir.

Her bir hastaya yılda en az bir kez USG yapıldı. İzlem süresince %57.5 hastanın USG bulguları normaldi. %26.7 steatoz, %10.5 parankimal kabalaşma, %4 hepatomegali, %1.2 splenomegali saptandı. Hiçbir hastada fokal lezyon saptanmadı.

Hastaların takip süresi 2 ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama 5.5 yıl idi. Bu süre içerisinde 55 hastanın (%22.3) DNA değerinin 10^4 kopya/ml'den büyük olup bu 55 hastanın 15 tanesi (%6.1) kronik hepatit B tedavisi alma kriterlerini taşıdığı için tedavi almıştır. Bu dönemde HBsAg/Anti Hbs serokonversiyonuna 8 vakada (%3.2) rastlanmıştır. Aynı zamanda 3 hastada(%1.2) HBsAg ve AntiHbs birlikte pozitif saptanmıştır. 2 hastada(% 0.8) ise spontan Hbs Ag kaybı olmasına rağmen anti Hbs oluşmamıştır. Vakaların hiçbiri siroz veya hepatoselluler kanser tanısı almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Birengel S, Tekeli E: Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) . Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;11-23.
2. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
3. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. New York: W. B. Saunders Company; 1998: 1123-55.
4. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE; Dolin R), USA Churchill-Livingstone: 1995: 1406-39.
5. Özacar T. Hepatit B Virusu. İçinde, Topçu A. W. , Söyletir G, Doğanay M(ed'ler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. baskı, Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008; 1882-1904.
6. Yalçın K, Değertekin H, Alp M. N. , Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, Budak T.Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBeDurumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve YaşlaKorelasyonu. T Klin J Gastroenterohepatoloji 2003; 14:155-160.
7. Balık İ, Tuncer Ertem G. Kronik Hepatitler. İçinde, Topçu A. W. Söyletir G, Doğanay M (Yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. baskı, Cilt1. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008; 1189-1205.
8. Krawitt EL. Chronic Hepatitis, Principles and Practise of Infectious Diseases, 4. th Edition (eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin F), Churchill-Livingstone; 1995: 1153-9.

9. Sarı Ö.S. HBe Ag negatif kronik hepatit B tanısı olan en az 5 yıl lamivudin tedavisi almış viral yanıtı hastalarda tedavinin kesilmesinin etkileri. Yurdaydın C.(tez danışmanı) İç hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık Tezi. Ankara 2009; 1-3.
10. Dündar İ. H, İnal A.S : Geçmişten günümüze viral hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005; 10-20.
11. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbial Rev 1999; 12: 351-66
12. Koziel J. M, Siddioqui A: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta vİrus. Mandell L. G, Bennett E.R, Dolin R (Eds). Principles and Practice of infectious Diseases Volume 2,6. th edition. Elsevier Churchill Livingstone. United States of America 2005; 1864-1885.
13. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds). Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2738
14. VyasGN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specters. Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy and Prevention. New Jersey: Humana Press; 1999: 35.
15. Hollinger FB. Hepatitis B virus In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2738-2761.
16. Thiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 317: 489-95.
17. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (Eds). Fundamental Virology. 2nd ed. New york, Raven Press td. 1991: 989-1021.
18. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul, Nobel kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.

19. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. *Microbial Mol Biol Rev* 2000; 64(1) : 51-68.
20. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342; 1335-40.
21. Badur S: Hepatit B virusu (HBV): Moleküler viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K. (Ed) *Viral Hepatit 94*, İstanbul, Nobel tıp kitap evleri Ltd Şti. 1994: 65-90.
22. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds, *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 2923-2970.
23. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. *Microbial Mol Biol Rev* 2000; 64(1) : 51-68.
24. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129
25. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis.* 2004; 24(1) : 3-10
26. Kann M. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B virus*, London: International Medical Press; 2002: 9-22
27. Kidd –Ljunggren K. Variability in hepatitis B virus DNA: Phylogenetic, epidemiological and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 111-6.
28. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. In: Murray PR (ed). *Manual of Clinical Microbiology* (8th editon), Washington, D. C. : ASM Press, 2003: 1464-1479.
29. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B Virus. *J Viral Hepatitis* 2006; 13: 427-34.
30. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD; et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3) : 648-51.

31. Mbayed VA, Lopez JL, Telenta FS, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in two different pediatric populations from Argentina. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11) : 3362-5.
32. Tong CYW. Genetic variations of hepatitis B virus. *Current Opin in Infect. Dis.* 2000; 13: 481-7
33. Şentürker Gültaş N, Abacıoğlu YH. S-gene sequences and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *infection* 2004; 32: 344-9.
34. Leblebicioğlu H, Eroğlu C, members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 537-41.
35. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115-2129.
36. Blum HE. Variants of hepatitis B, C and D viruses: Molecular biology and clinical significance. *Digestion* 1995; 56: 85-95.
37. Yang Z, Lauder IJ, Lin HJ. Molecular evolution of the hepatitis B virus genome. *J Mol Evol* 1995; 41: 587-596.
38. Neurath AR, Kent SB, Parker K, Prince AM, Strick N, Brotman B, Sproul P. Antibodies to a synthetic peptide from the pre S120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine* 1986; 4:35.
39. Yokosuka O, Arai M. Molecular biology of hepatitis B virus: effect of nucleotide substitutions on the clinical features of chronic hepatitis B. *Med Mol Morphol* 2006; 39: 113-20.
40. Mistık R. Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu, 2000.
41. Koof RS. *Viral Hepatitis, diseases of the liver*, 7. th Edition (Eds: Schiff ER). Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993: 492-597.
42. Scherlock S, Dooley J. *Virus Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System*, 10. th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303-35.

43. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE; Dolin R), USA Churchill-Livingstone: 1995: 1406-39.
44. Özdemir D, Kurt H: Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007; 108-117.
45. Shepard CW, Sımar EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. Epidemiologic reviews 2006; 28: 112-25.
46. Balık İ: Hepatit B epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (Ed). Viral Hepatit ' 94, 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp kitabevleri, 1994: 91-101.
47. Altuğlu I; Saymer AA, Erensoy S, Zeytinoğlu A, Bilgiç A. Diagnosis of human immunodeficiency virus type1 and 2 in a Turkish blood donor population. Int J Infect Dis 1998; 2(4): 202-4.
48. Ayhan FY, Öztürk İ. Kan vericilerinde Hepatit B taşıyıcı prevalansının araştırılması. V. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. İstanbul; 1995: 84.
49. Sarper C. Kan donörleri, ayaktan ve yatan hastalarda HBsAg ve anti-HCV araştırması. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. Antalya; 1997: 175.
50. Değertekin H, Kastellioğlu F. The prevalence of HBsAg in healthy people and several liver diseases in Turkey. Asian Med J 1986; 29: 125-7.
51. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. Viral Hepatit Dergisi 1995; 1: 29-33.
52. Sırmatel F, Güleç N, Baydar İ, Karaoğlu İ. Gaziantep bölgesinde HBV antijen ve antikör taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre kitabı. İstanbul; 1996: 17.
53. Sjögren MH. Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease (Guest Ed): Paul Martin and Lawrence, S Friedman WB, Saunders Company, September 1996; 80(5): 929-56.

54. Sherlock S, Doolley J: Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System, 10. th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 265-302
55. Balcioğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) Viral Hepatit 2005; 76-82.
56. Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A' dan Z' ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
57. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG(eds). Infectious Diseases, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-45.
58. Kurt H. Hepatitis B virus infeksiyonu. Tekeli E, Balık İ, (eds) Viral Hepatit 2003. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 129-34.
59. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem 1997; 43: 1500-6.
60. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. Cancer 1982; 49: 678-82.
61. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl j Med 1993; 328: 1797-801
62. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği.Kronik B hepatiti tanı,yaklaşım, tedavi, takip klavuzu; S1-33
63. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.
64. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis Bvirus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006;43:173-81.
65. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. Int. J. Med Sci 2005;2:36-40.
66. The EASL Jury. EASL international Consensus Conference On Hepatitis B.Journal of Hepatology 2003;38:533-40.
67. Mert A.İnaktif HBsAg taşıyıcılığı.Tabak F, Balık İ, Tekeli E(editörler). Viral Hepatit 2007.1. Baskı. İstanbul: 2007:148-59.

68. Beşirbellioğlu A.B. İnaktif HBs Ag taşıyıcılığı. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler).Kronik Hepatit B.infeksiyon hastalıklarında tedavi dizisi-13.Ankara 2009:19-26.
69. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53
70. Yalçın K, Değertekin H, Alp M. N. , Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, Budak T. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B' li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBeDurumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. *T Klin J Gastroenterohepatoloji* 2003; 14:155-160.
71. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D virus, Mandell GL, Bennet, Dolin R(eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. th Edition, New York: Churchill-Livingstone, 2000: 1652-85.
72. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1092-3.
73. Decker RH. Diagnosis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds). *Viral Hepatitis-scientific basis and clinical management.* London: Churchill Livingstone; 1993:165-84.
74. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV Virological assesment, *J hepatol.* 2006; 44:71-6.
75. Badur S. Viral Hepatitler (HAV, HBV, HDV, Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji.* Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: 175-202.
76. Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westendt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, *J Med Virol.* 1995; 47:336-41.
77. Colloredo G, Bellati G, A, et al. Semiquantitative assessment of IgM antibody to hepatitis B core antigen and prediction of the severity of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatit* 1999; 6:429-34.

78. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (yazarlar). Viral Hepatit 2007, Viral hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını İstanbul: 2007; 124-134.
79. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1350-70.
80. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention. New jersey: Humana Press; 1999:251.
81. Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis B virus infection: Treatment strategies for the next millennium. Ann Int Med 2000; 132 (9): 723-31.
82. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Hepatology 1999; 30(1):238-43.
83. Krastev ZA. The "return" of hepatitis B. World J Gastroenterol 2006; 12: 7081-6.
84. Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Int J Med Sci 2005; 2(1): 50-57.
85. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005; 54(No RR-16): 1-32.
86. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. NEJM 1997; 336(3): 196-204
87. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355: 561-5.
88. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. Hepatology 1987; 7: 758-763.
89. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow up study on asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histologic evaluation of 242 cases. Hepatology 1987; 7: 302-306.

90. Popper H, Shafritz DA, Hoofnagle JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987; 7: 764-772.
91. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-194.
92. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, Badur S, Çetin ET. Hbs Ag taşıyıcılarının aile üyelerinde hepatit B virusu enfeksiyonunun sıklığı VIII. Türk Gastroenteroloji kongresi, Samsun Bildiri Kitabı, 1989: 95.
93. Değertekin H, Can İ. Hepatit B enfeksiyonu okul öğrencileri arasında horizontal bulaşımı. *T Klin Gastroenterohepatol* 1991; 2: 33.
94. Chen, C.J., Wang, L.Y, Yu, M.W.: Epidemiology of the hepatitis B virüse infection in the Asia-pasific region. *J Gastroenterol Hepatol*, 5:3-6,2000.
95. Durmuş G., Ereni C., Sönmez M., Mocan Z., Telalar M. Trabzon bölgesinde hepatit B virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 13(4): 228-31,1996.
96. Kılıç ,S S, Akbulut A.A., Felek S., Kalkan A., Ocak S.:Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*: 10(1): 49-55,1996.
97. Tzukert, A., Sandler, S.G.: Dental care and spread of hepatitis B virus infection *J Clin Microbiol.* (3): 302-5, 1978
98. Goh ,K. T. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 26(5):671-81,1997.
99. Kuru U., Senli S., Türel L., Kuru N., Başkent A., Ulucaklı O. Age- specific seroprevalance of hepatit B virus infection. *Türk J Pediatr*. 37(4): 331-8,1995.
100. Lansang , M. A.: Epidemiology and control of hepatitis B infection: a perspective from the Philippines, Asia. *Gül* 38(2): 43-7, 1996.
101. Lindberg J., Lindholm A.: HbsAg positive Swedish blood donors:natural history and origin of infection. *Scand J Infect Dis*. 20(4): 377-82, 1998.
102. Yao ,G B.: İmportance of perinatal versus horizantal transmission of hepatitis B virus infection in China *Gut*. 38(2): 39-42,1996
103. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-8.

104. Mıstık R. Türkiye’ de viral hepatit epidemiyolojisi- yayınların irdelenmesi. In : Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
105. Özsoy MF, Öncül O, Çavuşlu S, Erdemoğlu A, Emektaş G, Pahsa A. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. J Viral Hepat. 2003;10(2): 150-6.
106. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. Eur J Epidemiol. 1991; 7: 48-54.
107. Ivaniushina VA, Ryzhova EV, Grudin MP et al: The frequency of antibodies against delta virus in patients with HBs positive hepatitis. Vopr Virusol 1996; 41: 166-169
108. Horvath G, Tolvaj G, David K. Clinical significance of the Hepatitis Delta virus and its incidence in virus B positive chronic liver diseases. Orv Hetil 1992; 133:39-44
109. Sakugawa H, Nakasone H, Shokita H: Seroepidemiological study on Hepatitis delta virus infection in the Irapu Islands, Okinawa, Japan. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 299-304
110. Gürakar M, Rizetto M, Ponzetto A, Gürakar A, Kavukçu N: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’ nde HBs Ag pozitif olgularda anti-delta sıklığı. Uluslar arası V. Karaciğer sempozyumu, 25-26 Mayıs, İstanbul Aktüel Hepatoloji 1984; S:35-46
111. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, Badur S, Kaymakoğlu S, Gürel S, Beşışık F: kronik asemptomatik HBsAg Taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi) T Klin Gastroenterohepatol 1996; 7: 178-183.
112. Özdemir S, Kural E, Sonsuz A, Başaranoğlu M, Şentürk H, Özbay G, Akın P. Asymptomatic “healty” HBsAg carrier state in Turkey. Cerrahpaşa J Med 1998; 29(3): 141-144.
113. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın SB, Boztaş G, Çetin ET. Hepatit B virusu infeksiyonunda delta antikor sıklığı ve önemi. Klin Gelişim 1988; 2: 30.
114. Batur Y, İlter T, Çavuşoğlu H ve Ark. Kronik HBV infeksiyonunda delta antikor V. Türk Gastroenteroloji kongresi, 22-25 ekim, İzmir, Kongre Kitabı, 1985: 342.

115. Badur S. Hepatit C virus enfeksiyonlarının serolojik tanısı. *Klinik Dergisi* 1990, 3: 58-62.
116. Yenen OŞ, Badur S. Prevalance of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and risk groups in İstanbul, Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, 10:93-94.
117. Çevik MA, Kınıklı S, Durmaz NÖ, Acar N. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında Anti HCV seroprevalansı. *Mikrobiyol Bülteni*. 1996, 30:69-72.
118. Villeneuve JP, Desrocher M, Infacnts-Rivard C, et al. Along-term follow up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen- positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994, 106: 1000-1005
119. Chu C, Sheen IS, Lin SM, Law YF. Sex difference in chronic hepatitis B virus infection: studies of serum HBe Ag and alanine aminotransferase levels in 10.431 asymptomatic Chinese HBsAg carriers. *Clin Inf Dis* 1993; 16: 709-13.
120. Dusheiko GM, Bowyer SM, Sjogren MH, Ritchie MJ, Santos AP, Kew MC. Replication of hepatitis B virus in adult carriers in an endemic area. *J Infect Dis* 1985; 152: 566-71.
121. Jin-de Chen, Hwai-i Yang, Uchenna H. Iloeje, San-Lin You, Sheng-Nan Lu, Li-Yu Wang, Jun Su, Chien-An Sun, Yun-Fan Liaw, and Chien_jen Chen. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747-1754.
122. Chia-Ming Chu, MD and Yun-Fan Liaw, MD. Incidence and Risk Factors of Progression to Cirrhosis in Inactive Carriers of Hepatitis B Virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699.
123. CT Wai, B Mak, W Chua, S G Lim. The Majority of Hepatitis B Carriers are not on Regular Surveillance In Singapore . *Singapore Med J* 2004 Vol 45(9) : 423.
124. Chu CM; Chen YC, Toi DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun; 8(6): 535-40.

125. Mansour-Ghanaei F, Rafiei R, Joukar F, Naghipour M, Besharati S, Aminian K, Atrkar-Roushan Z. Relationship between serum HBV DNA level and liver histology in HBV carriers with normal ALT in Guilam province, Iran. *Med Sci Monit.* 2010 Feb 26;16(3):BR97-101.
126. Popper H, Shaftriz DA, Hoofnagle JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellüler carcinoma. *Hepatology* 1987 ; 7: 764-772.
127. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae: prospective study iri 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1051-1054.
128. Chia-Ming Chu, MD and Yun-Fan Liaw, MD. Incidence and Risk Factors Of Progression to Cirrhosis in Inactive Carriers of hepatitis B Virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699.
129. Gigi E, Lalla T, Orphanou E, et al. Long term follow-up of a large cohort of inactive HBsAg (+)/HBeAg (-)/anti HBe(+) carriers in Greece. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 19-22.
130. Chu CM, Liaw YF. Spontaneous relapse of hepatitis in inactive HbsAg carriers. *Hep Intl* 2007;1:311-315.

