



Dr. Füsün Zeynep Akçam\*

## Epidemiyoloji

Sağlık Bakanlığı'na bildirilen yıllık akut viral hepatit sayısı 15-20 bin dolaylarındadır. Ancak bildirim azlığı dikkate alınarak gerçek sayının bunun en az 10 katı olduğu tahmin edilmektedir.

Taramalar genellikle kan donörlerinde yapılmakta ve bu çalışmalarla hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijen (HBsAg) prevalansı doğruya yakın biçimde ortaya konulmaktadır. Ancak, gerçek prevalansın belirlenebilmesi için anti-HBs ya da anti-HBc antikorlarının da saptanması gerekmektedir. Ülkemizde anti-HBc antikorlarına bakılarak yapılmış yeterli sayıda seroepidemiolojik çalışma bulunmamaktadır.

Hepatit B göstergelerinden yalnızca anti-HBc IgG'nin pozitif bulunmasının ifadesi olan izole cor total pozitifliği ABD kaynaklarında %0.5-20 arasında verilmektedir. Ülkemizde 1984-1997 yılları arasında yapılmış, değişik yaş gruplarındaki normal populasyonda HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranlarının araştırıldığı otuz ayrı çalışma incelendiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan bildirilen oranların diğer bölgelere göre yüksek olduğu, yine bu bölgelerde enfeksiyona yakalanma yaşının da çocukluk çağına kaydığı görülmektedir. Dikkati çeken bir diğer nokta aynı bölgeden benzer popülasyonlarda yapılan farklı çalışmalarda, farklı sonuçların bildirilmiş olmasıdır. Örneğin Trabzon'da bin kişiye saptanan HBsAg oranı %8 iken aynı yerde 30 bin donörde bu oran %4.5 tur. Bu sonuçlar, sağlıklı bir prevalans bildirmesi için örnek seçimi ve sayısının önemini vurgulamaktadır.

Risk Grupları	HBsAg (+) (%)	Anti-HBs (+) (%)
Sağlık personeli	2.5-17.1	17.9-52.9
Hemodiyaliz hastaları	5.4-28.5	23.8-54.0
Hemato., Onko. hastaları	5.6-73.3	23.8-54.0
Hayat kadınları	7.1-24.0	47.1-74.0
Homoseksüeller	9.4	48.2
IV ilaç bağımlıları	18.1	55.6
Mahkumlar	19.7	-
Berber- kuaförler	10.0-14.3	46.4
Kiraathane çalışanları	20.0	44.4

HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, en sık görülen bulaşma yolu gibi kriterler göz önüne alınarak dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu, Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ülkeleri ile Japonya orta endemisite bölgeleridir. Bu bölgelerde HBsAg taşıyıcılık oranı %2-10 arasında değişmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde alınmakta olup başlıca bulaş yolu horizontaldir. Ülkemizde 1970'li yıllardan günümüze kadar donörler, normal popülasyon ve risk gruplarının araştırıldığı çalışmalardan elde edilen verilere göre HBsAg seroprevalansı, bölgelere göre değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. AntiHBs pozitifliği oranı ise %20.6-56.3 arasında değişmektedir.

Risk grupları ile normal popülasyon HBV prevalansları arasındaki fark endemisite oranı yükseldikçe azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre üç-beş kat fazla iken, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde birbirine yakındır. Türkiye'de risk gruplarında HBV seroprevalansı **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

HBV'nin bulaşmasında, HBsAg pozitif kişiler dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları önemli rol oynar. İnsan vücut sıvılarından kan, tükürük, semen ve vaginal sekresyonlarda önemli oranda HBV bulunurken (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği), ter, göz yaşı, süt, beyin-omurilik sıvısı, idrar, feçes ve diğer vücut sıvılarında da virüs bulunmakta ve potansiyel olarak bu sıvılar enfeksiyöz kabul edilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz HBV partikülleri yalnızca serum, tükürük ve semende kesin olarak gösterilebilmiştir.

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır. Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

**Tablo 2**'de HBV'nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları görülmektedir.

### Patogenez

Hepatit B virüsü, Hepatnaviridae ailesinin Ortohepatnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Hepatnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir.

HBV enfeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

HBV'nin doğrudan sitotoksik rolüne ilişkin deneysel kanıtlar elde edilse de HBV enfeksiyonu patogenezinde immün kökenli süreçlerin rol oynadığı ve enfeksiyondan iyileşmede konağın immün sisteminin önem kazandığı bilinmektedir.

HBV'nin hepatositlere nasıl girdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Henüz kesinlik kazanmakla birlikte, değişik çalışma sonuçlarına göre; virüsün preS1 domeni ile bir

transmembran enzimi (gliseraldehit-3- fosfat dehidrogenaz), IgA reseptörü, IL-6 reseptörü ya da asiyaloglikoprotein reseptörüne, preS2 domeni ile polimerize insan serum albüminine bağlanarak hücreye girdiği ileri sürülmüştür. Ayrıca transferrin, fibronektin, apolipoprotein ve solubl bir HBV reseptör formu olan HBV bağlayıcı protein (HBV-BF) reseptör adayları olarak tanımlanmışlardır. Daha yeni olarak, virüsün preS1 aracılığı ile karaciğer hücresi membranında fosfolipit bağlayan türe spesifik bir protein olarak yer alan anneksin V (endoneksin II) aracılığı ile membrana bağlandığı ve anti-anneksin antikorlarının HBsAg'nin sağlam hepatositlere bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.

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

**Evre 1:** İmmünotolerans ile karakterizedir. Hastalığın asemptomatik dönemi olup HBV-DNA ve HBsAg'nin yüksek titrelerde bulunmasına karşın transaminazlar normal ya da hafif yüksektir. HBeAg / Anti-HBe serokonversiyonu enderdir. Hepatositlerdeki HBcAg yalnızca hücre nükleusu içerisine yerleşmiştir. Karaciğer biyopsisi normal ya da minimal hepatit bulguları gösterir.

**Evre 2:** Aktif, semptomatik hepatitle karakterizedir. HBV-DNA ve HBsAg titresi daha düşük olmakla birlikte pozitif, transaminazlar ise yüksektir. HBcAg hepatosit sitoplazmasında da gösterilebilir. Hastaların çoğunda HBeAg devam etmektedir. Karaciğer biyopsilerinde belirgin enflamatuvar aktiviteye rastlanır.

**Evre 3:** Konak immün yanıtının gelişmesi ile karakterizedir. Bu evrede HBsAg pozitif olmakla birlikte HBeAg ve HBV-DNA negatifleşmiştir. Hepatositlerde HBcAg

**Tablo 2.** HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.

#### 1- Perkütan (parenteral) bulaşma

- Çoğul transfüzyon yapılan hastalar
- Hemodiyaliz hastaları
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Dövme (tatuaj) yaptırınlar
- Sağlık personeli

#### 2- Cinsel temasla bulaşma

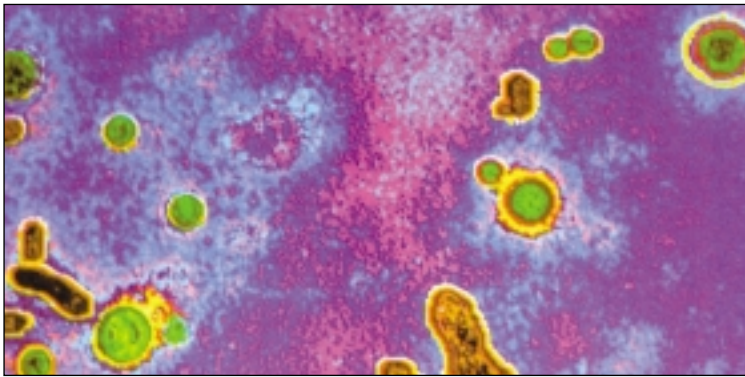
- Erkek eşcinseller
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
- Çok partnerli heteroseksüeller

#### 3- Perinatal bulaşma

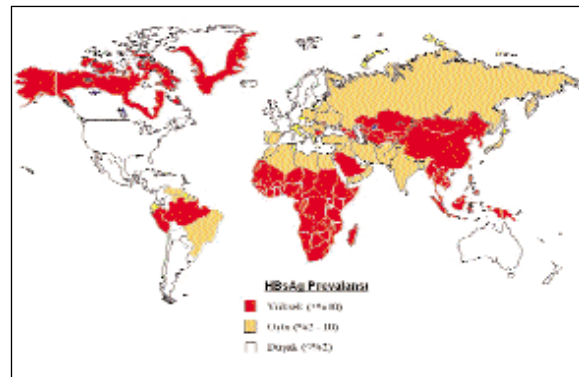
- HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri

#### 4- Horizontal bulaşma

- Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum
- Mental özürülüler



**Şekil 1.** HBV'nin elektron mikroskopta görünümü.



**Şekil 2.** HBV enfeksiyonunun dünya üzerinde dağılımı.

görülmez. Sitoplazmada HBsAg varlığı gösterilebilir. Transaminazlar önceki dönemden daha düşüktür. Karaciğer biyopsilerinde nekroenflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu dikkati çeker. Minör derecede iltihap ve fagositik aktivite enfeksiyonun başlangıcından sonra bir yıl hatta daha uzun kalabilir.

**Evre 4:** Virüsün klirensi ve immünitinin tam oluşması ile karakterizedir. HBsAg (-), anti-HBs (+), HBV-DNA (-), anti-HBc (+), HBeAg (-), anti-HBe (+) olup transaminazlar normaldir.

HBV enfeksiyonunun gelişiminin belirlenmesinde (virüsün klirensi yada persistansı ile sonlanacağı) sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı anahtar rol oynamaktadır. Uzun yıllar viral klirensin virüs spesifik CTL'ler tarafından sitolitik yoldan sağlandığına inanılmış, ancak son yıllardaki çalışmalar virüs spesifik CTL'lerin karaciğerde HBV replikasyonunu hücreyi öldürmeden bir takım sitokinler aracılığı ile sonlandırabildiğini göstermiştir.

HBV persistansındaki nedenler henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte virüsün klirensten kurtulması için başlıca iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi; virüsün T hücreleri tarafından tanınmaktan kurtulmasıdır. Bu durum, zayıf peptit sunumu, antijenik değişim, virüsün immün sistemden korunmuş yerlerde saklanması gibi nedenlerle açıklanabilmektedir. İkincisi ise; Th1 sitokin fonksiyonunun azalması ya da virüs spesifik T hücrelerinin duyarsızlaşması ya da tükenmesi sonucu konak immün yanıtının baskılanmasıdır.

HBV enfeksiyonunun progresyonu ile konağın immunogenetik yapısı arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. HLA-B8, HLA-B44 ve HLA-DR7 gibi haplotiplerde anti-HBs yanıtı düşük bulunurken HLA-DR6 alelinin persistansa karşı koruduğu gösterilmiştir.

Prensip olarak akut enfeksiyondan iyileşmede hücrel ve humoral immün yanıt bir bütün olarak önem taşır. T hücre yanıtları enfekte hücreleri elimine eder; humoral yanıtlar ise dolaşımdaki viryonları temizler ve reenfeksiyona karşı korunmayı sağlar.

Öyle görülüyor ki HBV enfeksiyonu immünopatogenezinde henüz açıklanamayan ayrıntılar bulunmaktadır ve bu alanda kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

#### **Klinik Seyir ve Prognoz**

HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları

değişkendir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 70) gündür. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir. Asemptomatik enfeksiyonda kronikleşme olasılığı daha yüksek olup yenidoğan enfeksiyonlarında bu oran %98'dir. Kronikleşen olgular siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir.

Enfekte kişilerin %25'inde tipik akut ikterik hepatit gelişirken %65'inde subklinik latent bir enfeksiyon ya da anikterik hepatit görülür. Anikterik akut HBV enfeksiyonu daha çok çocuklarda olmakla birlikte, hemen bütün yaşlarda görülebilir.

Yetişkinlerde akut hepatit B'nin klinik seyri, genel tablo benzese de, akut hepatit A ya da hepatit C'den daha ciddi olmaya eğilimlidir. Tipik belirtileri halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma olup sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı eşlik edebilir. Hepatit A'da olduğu kadar sık olmamakla birlikte diyare ve ateş görülebilir. Ek olarak hastaların %10-15'inde prodrom döneminde ateş, eritematöz makülopapüler deri döküntüsü, artralji, ender olarak da artrit ile karakterize "serum hastalığına benzer sendrom" olarak adlandırılan tablo gelişebilir. HBV'ye bağlı olarak gelişen immünkompleks ile ilişkilidir. Preikterik dönemdeki bu semptom ve belirtiler genellikle 2-7 gün sürer, sarılığın ortaya çıkması ile hızla geriler. Akut hepatit B'li çocuklarda cilt lezyonları liken planus ve Henoch-Schönlein ile karışabilen, muhtemelen bu sendrom ile ilişkili bir hastalık olan papüler akrodermatit (Gianotti-Crosti Sendromu) olarak tanımlanmıştır. Aylarca sürebilse de kronikleşme enderdir. Ayrıca böbreklerde immünkomplekslere bağlı lezyonlar olabilir ve geçicidir.

Sarılığın ortaya çıkması ile ikterik dönem başlar. Bu dönemde belirtiler, ilerleyebilir, değişmeden kalabilir ya da hızlıca düzelebilir. Sarılığın başlaması ile hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Sarılığın süresi ortalama 1-3 haftadır, ender olarak dört haftayı geçer. Akut hepatit B'de kan sayımı değerleri sıklıkla normaldir. Hemoglobinin ve hematokrit değerleri orta derecede azalmış olabilir. Lökosit sayısı normal, lökopeni, granülositopeni ve rölatif lenfositoz olabilir. Total serum bilirubini genellikle %10 mg'ı

#### **Kaynaklar**

- 1- T.C. Sağlık Bakanlığı Araştırma, Planlama Koordinasyon Kurulu Başkanlığı: 1997 Sağlık İstatistikleri. Kasım 1998, Ankara
- 2- Taşyaran MA. HBV Epidemiyolojisi Kılıçturgay K (ed) Viral Hepatit'98 içinde. İstanbul, 1998:94-106
- 3- Yenen OŞ. Viral hepatitler. Topçu AV, Söyletir G, Doğanay M. (ed). İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, 1996:641-700
- 4- De Meyer S, Gong ZJ. Organ and species specificity of HBV infection: a review of literature with a special reference to preferential attachment of HBV to human hepatocytes. J Viral Hepat 1997; 22: 9-11
- 5- Akcam Z, Sunbul M, Durupinar B, Eroğlu C, Esen S, Leblebicioğlu H. Tissue types as prognostic risk factor in hepatitis B virus infection. Indian J Gastroenterol. 2002; 21: 139-141
- 6- Sherlock S, Dooley J. Type B hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th Edition. London, 1997:274-285.



geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum aminotransaminaz aktivitelerindeki hızlı yükseliştir; viral hepatitin prodrom döneminde yükselmeye başlar, ikterin çıktığı dönemde belirtilerin yaklaşık birinci haftasında tepe yaparlar. Normalin 20-50 katına kadar yükselebilirler. Karaciğer hasarını esas gösteren alanin aminotransaminazdır (ALT). Serum alkalin fosfataz seviyesi normal ya da hafif yükselmiştir. Albümin ve globülin konsantrasyonu genellikle normaldir. Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Protrombin zamanının artması prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi açısından değerlendirilmelidir.

Klinik bulgular ikterik form dışında, belirsiz enfeksiyon, anikterik (semptomatik), kolestatik ya da fulminan özellik gösterebilir. HBV enfeksiyonunun dört yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise %65 oranında anikterik geçirildiği bildirilmektedir. İkter dışında klinik ve laboratuvar bulguları ikterli hepatitte olduğu gibidir. Kolestatik formda kolestaz enzimlerindeki artış daha belirgindir. İkter daha uzun sürelidir. Fulminan hepatit; karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin görüldüğü, mortalitesi çok yüksek ciddi bir tablodur. Hastalarda, huzursuzluk ve dalgalıktan komaya kadar değişen bilinç bozuklukları ile serum transaminaz düzeylerinde ani azalma, bilirubinlerde artış, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi, ödem ve asit gelişebilir.

Akut viral hepatit B'yi klinik olarak ve

nonspesifik testlerle diğer hepatitlerden ayırmak güçtür. Tanısı spesifik serolojik testlerle konulmaktadır. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra ya da belirtilerin başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır. Çoğunlukla üç ay içinde HBsAg kaybolur ve anti-HBs oluşur. Olguların %5'inde HBsAg kaybolmasına karşın anti-HBs oluşmaz. %5-15 oranında HBsAg kaybolmaz ve taşıyıcılık ortaya çıkar. Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından üç ay sonra ortaya çıkar. İyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Çoğunlukla yaşam boyu kalıcıdır. HBeAg, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir. Sekiz haftadan daha uzun süre devam etmesi taşıyıcılığı düşündürmelidir. Anti-HBe nispeten düşük enfektivitenin göstergesidir ve genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur.

HBcAg hepatositlerde gösterilebilir, serumda saptanamaz. Anti-HBc antikoları belirtilerin ortaya çıktığı dönemde pozitifdir. Başlangıçta anti-HBc IgM ardından anti-HBc IgG ortaya çıkar. Anti-HBc IgM akut hepatiti gösteren en önemli markerdir. HBsAg'nin kaybolduğu ve anti-HBs'nin henüz oluşmadığı dönemde tek serolojik göstergedir. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM'nin sebat etmesi de hastalığın kronikleşeceğinin işareti sayılmaktadır. Anti-HBc IgG uzun yıllar bazen yaşam boyu pozitif kalabilir.

Viral replikasyonun en sensitif göstergesi HBV-DNA ve DNA polimeraz aktivitesinin serumda gösterilmesidir.

## STED Okuyucu Danışma Kurulu'nda Yer Almak İster Misiniz?

Lütfen bize Dergi ile ilgili değerlendirmelerinizi yazınız. Bundan sonraki sayılar sizin de katkınızla oluşsun. Sizden gelecek her türlü katkı, öneri ve eleştiri bizim için çok önemli... İletişim kolaylığı için açık adresinizi, telefon numaralarınızı ve varsa elektronik posta adresinizi eklemeyi unutmayınız.

## Düzeltilme

Dergimizin Nisan 2003 Sayısında 126-127-128. sayfalarda yer alan "Çocuklarda Yineleyen Karın Ağrısı" başlıklı yazının son bölümü teknik bir yanlışlık sonucu 145. sayfada yayınlanmıştır.

Düzeltilir, özür dileriz.