

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

K.K.T.C.' DEKİ HBV, HCV VE HIV SEROPREVALANSI:
4 YILLIK YDÜ DENEYİMİ

Emrah GÜLER

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tamer ŞANLIDAĞ

LEFKOŞA

2016

TEŞEKKÜR

Üniversitemizde, mikrobiyoloji alanında yüksek lisans ve doktora programlarının açılmasında etkili olan, dolayısıyla eğitimimde son derece büyük bir payı bulunan ve asistanı olmaktan onur duyduğum yüksek lisans tez danışmanım Prof. Dr. Tamer Şanlıdağ' a,

Yakın Doğu Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgut İmir' e katkılarından dolayı,

Görev aldığım Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlum, beraber çalışmaktan muhteşem bir mutluluk duyduğum ve tanıştığım günden itibaren her konuda bana desteklerini ve bilgisini esirgemeyen Doç. Dr. Kaya Süer' e,

Yakın Doğu Hastanesi' nde göreve birlikte başladığımız günden itibaren, sadece tez aşamasında değil, hayatım her alanında bana büyük yardım ve destek gösteren, çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve yeni 'Doktor' ünvanı kazanan sevgili meslektaşlarım Dr. Ayşe Arıkan ve Dr. Meryem Güvenir Olgu' ya;

Hiçbir karşılık beklemeden yüksek lisans tez verilerimi elde etmemde ve istatistiksel analizlerin yapılmasında bana büyük yardımda bulunan Uzm. Şahin Özgür Çeri ve Yard. Doç. Dr. Özgür Tosun' a;

Sahip olduğum hayatımın baş mimarları, ömür pusulalarım ve her açıdan bulunduğum yere gelmemde en büyük rollere sahip olan annem Sevil Güler, babam Bülent Güler ve kardeşim Burak Güler' e,

Hayatımın her anında kalbimde, aklımda ve yanımda olan, sonsuz desteklerini benden esirgemeyen, hayat yolunda sırttaşımla olan ve yaklaşık iki sene önce bana hayatımın en güzel hediyesini, oğlumuzu veren, eşim Sevdije Güler'e,

Son olarak, ilham kaynağım, yaşama nedenim ve en sevdiğim varlık olan, dünyalara sığdıramadığım oğlum Aygün Güler' e tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

Güler, E. K.K.T.C.’deki HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı: 4 Yıllık YDÜ Deneyimi. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, 2015.

Yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan ve bulaşıcı hastalıkların ilk sıralarında yer alan hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV)’nün epidemiyolojik açıdan incelenmesi, söz konusu virüslerin bulaş yollarının belirlenmesinde ve korunmada önem taşımaktadır. Çalışmamızda, K.K.T.C.’deki HBV, HCV ve HIV seroprevalansının saptanması ve olguların demografik açıdan incelenmesi amaçlanmış olup, araştırmamız bu virüslerin prevalansını belirleme açısından yapılmış en kapsamlı çalışma niteliği taşımaktadır. Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na 2010-2014 yılları arasında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV tarama testlerinin hepsini ve/veya herhangi ikisini ve/veya herhangi birini yaptırmak için başvuran kan donörleri, sivil-askeri halk, turistler ve ülkemize Türkiye ve diğer yabancı ülkelerden çalışmak, ikamet etmek ve öğrenim görmek amacıyla gelen ve yasal olarak söz konusu tarama testlerini yaptırmak zorunda olan kişiler çalışma grubumuzu oluşturmuştur. Laboratuvarımızda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV serolojik testleri kemilüminesans enzim immünoassay (CEIA) yöntemiyle (Architect i2000 SR, Abbott, A.B.D.) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Tarama testlerinin eşik değeri (S/CO) ≤ 1 olarak verilmekte ve bu değerin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda toplam 113 farklı uyruktan 25.442 kişi incelemeye alınmış olup, bunların 17.529’u erkek (% 68.9) ve 7.913’ü kadındı (% 31.1). Yaş ortalamaları ise 34.32 ± 14.24 (aralık: 0-102) olarak bulundu. HBsAg tarama testini yaptırmak için başvuran 25.068 kişinin 339’unda (% 1.35) pozitiflik saptanırken, anti-HCV ve anti-HIV için bu oranlar sırasıyla; 24.973 kişide 31 (% 0.1) ve 24.044 kişide 9 (% 0.04) şeklinde bulundu. Yalnızca K.K.T.C. uyruklu vatandaşların söz konusu testlerdeki seropozitiflikleri ele alındığında, HBsAg % 0.8, anti-HCV % 0.014 ve anti-HIV % 0.03 olarak tespit edildi. Cinsiyet açısından HBsAg ve anti-HCV seropozitiflikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, anti-HIV tarama testi pozitif bireylerin (% 100, n: 9) hepsinin erkek olması dikkat çekti. Hepatit B virüs seroprevalansının % 1.35 oranında bulunması, ülkemizin düşük endemisiteye sahip olduğunu göstermektedir. HCV ve HIV seroprevalanslarındaki oranların da düşük seviyelerde saptanması sevindirici bir bulgudur. Bu verilerin düzenli olarak belirlenmesi, her bir virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisini izlememizde yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, epidemiyoloji, K.K.T.C.

ABSTRACT

Güler, E. HBV, HCV and HIV Seroprevalence in T.R.N.C.: 4-Year NEU Experience. Near East University Faculty of Health Sciences Medical Microbiology Program, Master of Science Thesis, Nicosia, 2015.

Hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) are amongst the most infectious viruses which are responsible of high morbidity and mortality, therefore; researching epidemiologic factors of these viruses and studying their ways of infection play a very important role in disease prevention. The main goal of this study is to determine the seroprevalance of HBV, HCV and HIV from the demographic perspective in Turkish Republic of Northern Cyprus (T.R.N.C.). Additionally, this research is the most comprehensive study which specifies the prevalence of these viruses. The study group consists of patients who were attended to the Near East University Hospital for various reasons and were ordered to the microbiology laboratory to have all and/or some of these viral scanning tests carried out in a 4-year period; from 2010 to 2014. The patients attended consists of blood donors, civil community and military populations, tourists and people who came to T.R.N.C. from Turkey and third countries for work, studying and/or residancy and are required by the government to be tested for these three infectious diseases. In our laboratory, the serological tests; HbsAg, anti-HCV and anti-HIV, are carried out with the chemiluminisance enzyme immunoassay (CEIA) method (Architect i2000 SR, Abbott, USA) according to the suggestions given by the producing company. The cut-off value of the such infection scanning tests is given as $(S/CO) \leq 1$ and all the results which are higher than this value are accepted to be positive. In our study, 25.442 people from 113 different nationality with the mean value for age is 34.32 ± 14.24 (aged between 0-102) were examined. Since positivity detected in 339 (1.35%) people amongst 25.068 people who admitted to the hospital to be tested for HbsAg, the rate of incidence for anti-HCV and anti-HIV tests is; 31 (0.1%) people out of 24.973 and 9 (0.04%) people out of 24.044 respectively. When the seropositivity incidence values for the mentioned tests in the patients who are TRNC citizens are examined, the values were reported to be 0.8% , 0.014% and 0.03% for HBsAg , anti-HCV and HIV respectively. When the seropositivity incidence values for the mentioned tests only among the patients who are TRNC citizens are examined, the values were reported as 0.8% , 0.014% and 0.03% for HBsAg , anti-HCV and HIV respectively. There was not any sex-related statistical correlation for HbsAg and anti-HCV seropositivity but it was noted that all (100%, n: 9) the subjects who were reported to be HIV positive were male. The fact that the seroprevalance of hepatitis B is detected approximately 1.35% shows that our country has low endemicity. It is pleasing that the prevalences for HIV and HCV are

low. It is thought to be useful in monitoring epidemiology of all the viral infections to determine these data regularly.

Key Words: Hepatitis B virus, hepatitis C virus, epidemiology, T.R.N.C.

İÇİNDEKİLER

	Safya
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hepatit B Virüsü	3
2.1.1.HBV tarihçe	3
2.1.2.HBV yapısal özellikleri	4
2.1.3.HBV genom yapısı	6
2.1.4.HBV replikasyonu	8
2.1.5.HBV bulaş yolları ve epidemiyoloji	9
2.1.6.HBV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri	15
2.1.7.HBV tanısı	19
2.1.8.HBV tedavisi	23
2.1.9.HBV korunma	31
2.2.Hepatit C virüsü	33
2.2.1.HCV tarihçe	33
2.2.2.HCV yapısal özellikleri	35
2.2.3.HCV genom yapısı	36

2.2.4.HCV replikasyonu	40
2.2.5.HCV bulaş yolları ve epidemiyoloji	41
2.2.6.HCV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri	46
2.2.7.HCV tanısı	48
2.2.8.HCV tedavisi	51
2.2.9.HCV korunma	52
2.3.İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV)	53
2.3.1.HIV tarihçe	53
2.3.2.HIV yapısal özellikleri	54
2.3.3.HIV genom yapısı	55
2.3.4.HIV replikasyonu	56
2.3.5.HIV bulaş yolları ve epidemiyoloji	58
2.3.6.HIV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri	61
2.3.7.HIV tanısı	62
2.3.8.HIV tedavisi	64
2.3.9.HIV korunma	66
3.GEREÇ VE YÖNTEM	68
4.BULGULAR	69
5.TARTIŞMA	74
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
ADV	Adefovir
AIDS	Edinsel bağışıklık eksikliği sendromu
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
Au	Avustralya antijeni
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CA	Kapsid proteini
cccDNA	Kovalent bağlı halkasal DNA
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEIA	Kemilüminesans enzim immünoassay
DEA	Direk etkili antiviral
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EIA	Enzim immünoassay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ETV	Entekavir
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B infektivite antijeni
HBIG	Hepatit B hiperimmünglobulin
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü

HCV	Hepatit C virüsü
HDV	Hepatit D (Delta) virüs
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik virüsü
HSK	Hepatoselüler karsinom
HTLV	Human T lymphotropic virüs (insan T lenfotropik virüs)
HVR-1	Hypervariable region 1
IFN	İnterferon
IFN- α	İnterferon alfa
INSTI	İntegraz inhibitörü
IRES	Internal ribosomal entery site
K.K.T.C.	Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
KHB	Kronik hepatit B
KHC	Kronik hepatit C
KVY	Kalıcı viral yanıt
LAM	Lamivudin
LAV	Lymphadenopatı associated virüs (lenfadenopatı ilişkili virüs)
LDL	Low density lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)
LdT	Telbivudin (L-deoksitimidin)
L-HBsAg	Büyük HBsAg antijeni
LTR	Long terminal repeat
MA	Matriks proteini
M-HBsAg	Orta HBsAg antijeni
mRNA	Mesajcı RNA (messenger RNA)
NANBH	Non-A ve Non-B hepatit
NC	Nükleokapsid proteini
NEF	Negatif regülatör gen

NEU	Near East University
NK	Natural killer (doğal öldürücü)
NNRTI	Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI	Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
ORF	Open reading frame (açık okuma çerçevesi)
PCR	Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PegIFN	Pegil interferon
PI	Proteaz inhibitörü
PR	Proteaz enzimi
RBV	Ribavirin
REV	Viral ekspresyon regülatör gen
RIA	Radyo immünoassay
RIBA	Rekombinant immunoblot assay
RNA	Ribonükleik asit
RNaz H	Ribonükleaz H
RT	Revers (ters) transkriptaz enzimi
S-HBsAg	Küçük HBsAg antijeni
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
T.R.N.C.	Turkish Republic of Northern Cyprus
TAT	Transkripsiyon transaktivatör gen
TDF	Tenofovir disoproksil fumarat
TKAD	Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
U.S.A.	United States of America
UTR	Untranslated region (çevrilmeyen bölge)
VHSD	Viral Hepatitle Savaşım Derneği
VIF	Viral enfektivite faktörü proteini

VLDL	Very low density lipoprotein (çok düşük yoğunluklu lipoprotein)
VPR	Viral protein R
VPU	Viral protein U
VPX	Viral protein X
YDÜ	Yakın Doğu Üniversitesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.2.1. Hepatit B virüsü (Dane partikülü) elektron mikroskopisi	5
2.3.1.1. HBV genom organizasyonu	8
2.1.5.1. Dünyada hepatit B virüs prevalansı	14
2.1.7.1. Akut hepatit B enfeksiyonu seyri (semptomların düzeldiği hastalarda)	22
2.1.7.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu seyri	22
2.2.1.1. Hepatit C virüsünün moleküler izolasyon ve identifikasyon şeması	34
2.2.2.1. HCV virion yapısı	36
2.2.3.1. HCV genom organizasyonu	37
2.2.5.1. Dünyada HCV prevalansı	46
2.2.6.1. HCV enfeksiyonu doğal seyri	48
2.3.2.1. HIV virion partikülü yapısı	55
2.3.3.1. HIV genom yapısı	56
2.3.4.1. HIV replikasyon döngüsü	57
2.3.5.1. Dünyada HIV prevalansı	60
2.3.8.1. HIV için kullanılması önerilen tedavi şemaları	65

TABLOLAR

	Sayfa
2.1.7.1. HBV serolojik tanı göstergeleri	20
2.2.7.1. Hepatit C tanısında kullanılan testler	50
4.1. Araştırmaya alınan kişilerde HBsAg test sonuçları	69
4.2. Araştırmaya alınan kişilerde anti-HCV test sonuçları	69
4.3. Araştırmaya alınan kişilerde anti-HIV test sonuçları	69
4.4. Çalışmada pozitiflik saptanan kişilerin ülkelere göre dağılım sonuçları (% , n)	71
4.5. HBsAg pozitif olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%)	72
4.6. Anti-HCV pozitif olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%)	72

1.GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıklar, ölüm ve sakatlıklara yol açması, sağlık hizmetlerinin sunumunu aksatması, iş gücü ve ekonomik kayıplar yaratması, toplum huzurunu bozması ve etkilerinin bazen dünya ölçekli olması nedeniyle, üzerinde önemle durulması gereken hastalıklardır (Artan M.O., Güleser G.N., 2006).

Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (K.K.T.C.)’nde de önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. Meydana getirdikleri ciddi klinik tablolarla birlikte oluşturdukları hastalıklar, tedavilerindeki zorluklar ve neden oldukları büyük ekonomik kayıplardan dolayı, bu virüsler ayrı bir öneme sahiptir. Yaşam standartlarının yükselmesi, aşılama programlarının yaygınlaşması, toplum bilincinin artması ve yeterli farkındalığın oluşmasına rağmen HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları günümüzde halen önemini korumaktadır (Şirin Elmi, 2007; Çetinkol Y., 2012).

Viral hepatitlerden HBV ve HCV, akut hepatit, akut fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi ciddi karaciğer hastalıklarına yol açabilen virüslerdir. HIV ise günümüzde pandemi haline gelmesiyle dünya sağlığını tehdit eden ve edinsel bağışıklık eksikliği sendromu (Acquired Immun Deficiency Syndrome, AIDS) hastalığına neden olan bir virüstür (Akın H.M. ve diğerleri, 2011; Artan M.O., Güleser G.N., 2006). HIV enfeksiyonu halen ülkemizde nadir görülmekle birlikte, 1981 yılında dünyada ve 1985 yılında ise Türkiye’de ilk vakanın bildirilmesinden sonra sayısı giderek artan fatal seyirli viral bir sendromdur (Kurdoğlu Z., Efe Ş., 2009). Dünyada en sık ölüme neden olan 10 enfeksiyon hastalığı arasında yer alan HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarıyla ilişkili her yıl büyük ölçekte ölümler gerçekleşmektedir (Mehmet Kanbay, 2005).

Sarılık olgularının çoğu viral hepatit kökenli olmasına karşın, anikterik olguların, görünmeyen ve toplum açısından esas tehlikeyi oluşturan kısmı oluşturduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda belirlenmiştir. Akut viral

hepatitlerin yarısına yakını B tipi hepatitler oluşturmaktadır. HBV'nin önemi, %5 civarında kronikleşme göstermesi ve bunların önemli bir bölümünün de karaciğer sirozu ve HSK'ya dönüşmesidir. HCV, çok daha yüksek oranda kronikleşme eğilimindedir. Epidemiyolojik çalışmalar, kronik hepatit C enfeksiyonu ile hepatoselüler karsinom arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır (Çetinkol Y., 2012).

Böylesine önemli ve yaygın HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarının K.K.T.C.'deki epidemiyolojisini izleyebilmek, morbidite-mortalite hızındaki artış ve azalış trendini takip edebilmek ve özellikle risk gruplarını saptayarak hastalıkların eradikasyonunda gerekli önlemleri alabilmek için, bu hastalıklara dair ülkemizde yapılan nispeten küçük ölçekli çalışmaların genişletilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Yaklaşık 290.000 kişilik nüfusa sahip olan ülkemizde yapılacak olan güncel ve geniş çaplı araştırmaların, söz konusu hastalıkların önlenmesine veya azaltılmasına yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmada, K.K.T.C.'de HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarıyla ilgili geçmişte yapılan araştırmaların yeterli kapsamda olmaması ve/veya sayıca az olması nedeniyle, bu enfeksiyonların adamızdaki seroprevalansı hakkında güncel bilgi sahibi olmak, gerekliliği durumunda söz konusu virüslere karşı alınması gereken önlemleri belirlemek ve çıkan sonuçları başta Türkiye olmak üzere diğer Akdeniz havzası ülkeleri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatit B Virüsü

2.1.1.HBV tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat tarafından belirtilmiş ve epidemik sarılığın tarif etmişti. Direk kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış ve Bremen’de çiçek aşısı yapılan 1289 tersane işçisinin 191’inde aşı uygulamasından sonra birkaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardı (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008). Mr. Donalt ise 1908 yılında sarılığın bakterilerden daha küçük bir etkenle oluştuğunu ileri sürmüştü (Bahri Yıldız, 2011).

HBV, genomu ve kodladığı proteinleri tanımlanan ve karakterize edilen ilk insan hepatit virüsüdür. Birinci ve 2. Dünya Savaşı sırasında epidemiyolojik farklarına göre 2 çeşit hepatit tanımlanmıştı: Tip A, fekal-oral yol ile bulaş gösteren klasik enfeksiyöz hepatiti (günümüzde hepatit A) ve tip B ise serum hepatiti (günümüzde hepatit B) olarak adlandırılmıştı (Ersin Karataylı, 2011). 20. yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profilaksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu ihtiva eden sarıhumma aşısı yapılan askeri personelde sarılık salgınları görülmeye başlamış ve sonrasında 2. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştu (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008). İkinci dünya savaşı esnasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ordusunda bulunan Axenfeld ve Lucke tarafından hepatit vakalarının patolojik değişikliklerinin ciddi bir şekilde incelenmesi sonucu viral hepatit patolojisinin iyice anlaşılması sağlanmıştır (Bahri Yıldız, 2011).

Krugman ve arkadaşları 1950’li yılların sonu ile 1960’lı yılların ilk yarısında, New York’ taki Willowbroke State School’ da eğitim gören engelli çocuklar üzerinde yürüttükleri çalışmalar sonucunda iki ayrı hepatit virüsünü doğrulamışlardı. Aynı araştırmacılar HBV’ li serumları dilüe edip 1 dakika kaynattıktan sonra gönüllülere vermiş ve bu kişilerde sarılık oluşmadığını, hatta HBV’ye karşı korunduklarını gözlemlemişlerdi. Bu gelişme hepatit B aşısının gelişiminde büyük

rol oynamıştır. Ayrıca bu virüslerden birine karşı gelişen bağışıklığın diğeri için koruyucu olmadığı da gösterilmişti (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları, Avustralyalı bir hastanın serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişlerdi. Günümüzde ‘‘ hepatit B yüzey antijeni, HBs-Ag ‘‘ olarak bilinen bu protein, ‘‘ Avustralya antijeni - Au antijeni ‘‘ ismiyle rapor edilmişti. 1970 yılında ise Dane ve arkadaşları, tüm virionun elektron mikroskopisi görüntülerini saptayarak ‘‘ Dane partikülü ‘‘ adını vermişlerdi. 1971 yılında Krugman, ısı ile inaktive edilen hepatit B yüzey antijeni pozitif serumların immünojenik olduğu ve aşı olarak kullanılabileceğini göstermiş ve 1979 yılında virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) yöntemi ile çoğaltılabiliyordu (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008; Şirin Elmi, 2007; İnci Alp, 2009).

2.1.2.HBV yapısal özellikleri

Hepadnaviridae ailesinin *Ortohepadnavirüs* genusunda yer alan HBV, sadece insanları ve şempanzeleri enfekte eden, 42 nm çapında, yuvarlak ve zarflı yapıya sahip bir virüsdür. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter ve ısıya oldukça dirençlidir. Bu özelliği, kişiden kişiye bulaşta ve dezenfektan direncinde önemlidir (Şirin Elmi, 2007). Dayanıklı bir virüs olan HBV, sıcaklık ve nemin en üst değerlerinde bile hayatta kalma özelliğine sahiptir. Bu virüs, şempanzeler hariç diğer hayvanlarda görülmemekte ve tek doğal kaynağının insan olduğu kabul görmektedir (Ela Kesen, 2006).

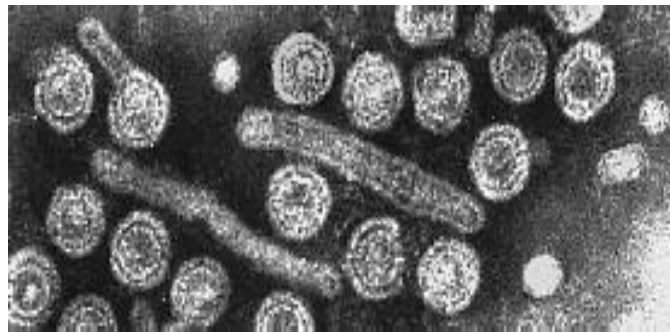
Hepatositlerde replike olan virüs, ‘ hepatit ’ adı verilen ve karaciğerde değişik derecelerde hasara ve enflamasyona neden olmaktadır (Didem Oktay, 2011). HBV, tam iyileşmenin gerçekleştiği ve virüsün vücuttan tamamen temizlendiği akut hepatite, kronik nonprogresif hepatite, siroz ile sonuçlanan kronik progresif karaciğer hastalığına, masif karaciğer nekrozu ile seyreden fulminan hepatite, progresif subklinik hastalıkla veya ondan bağımsız kronik taşıyıcılığa neden olabilirken, aynı

zamanda hepatoselüler karsinom gelişiminde de önemli rol oynadığı bilinmektedir (Ela Kesen, 2006).

Kısmen çift sarmallı ve 3.2 kb uzunluğunda halkasal DNA genomu içeren HBV, konak hücre yüzeyinden kazandığı lipid zarfı üzerinde üç farklı formda yüzey antijeni (HBsAg) bulundurur: Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virüsün kapsidi 27 nm çapında ve ikozahedral simetrik olup, çekirdek (kor) antijeni (HBcAg), infektivite antijeni (HBeAg) ve viral genom ile DNA polimeraz enzimi içerir (Ersin Aşkar, 2006; İnci Alp, 2009). Çekirdek antijeni olan HBcAg, serumda nadir bulunsa da, ‘ e ’ antijeni olarak tanımlanan HBeAg aktif enfeksiyonlarda serumda tespit edilir (Didem Oktay, 2011). HBV, enfekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı halkasal DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen, replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir (Bahri Yıldız, 2011).

HBV elektron mikroskopunda incelendiği zaman, büyüklük, yapı ve miktar bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikülün bulunduğu görülmüştür.

- a) 42-47 nm çapında, enfektif özellikte, tam bir virion yapısında ve küresel şekilli; Dane partikülleri,
- b) 16-25 nm çapında, içinde nükleik asit bulunmayan ve enfektif olmayan; küresel partiküller,
- c) Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda, nükleik asit içermeyen ve enfektif olmayan; tübüler partiküller.



Şekil 2.2.1. Hepatit B virüsü (Dane partikülü) elektron mikroskopisi (Bahri Yıldız, 2011)

Kandaki en yaygın virüs parçacıkları virionlar değil, HBsAg'den oluşan ve viral DNA içermeyen 20 nm çaplı küresel partiküllerdir. Bu boş partiküller DNA içermedikleri için enfeksiyöz değildirler (Ela Kesen, 2006).

2.1.3.HBV genom yapısı

Viral genomu çift iplikçikli ve çember şeklinde olmakla birlikte, çemberin bir kısmı 600-2100 nükleotidlik bir boşluk barındıran tek iplikçiklidir. Genom, virüsün subtipine bağlı olarak 1700-2800 nükleotid uzunlukları arasında değişen pozitif zincirin yanı sıra, eksiksiz 3200 nükleotid uzunlukta bir negatif zincirden oluşmaktadır. Pozitif ve negatif zincirin 5' uçlarındaki komplementer baz eşleşmeleri genomun sirküler yapısının korunmasında rol oynamaktadır. Uzun zincirde virüs proteinlerini kodlayan dört adet açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame, ORF) bulunmaktadır. Bunlar S, C, X ve P bölgeleri olmakla birlikte, bu dört gen bölgesi birbirleri ile iç içedir ve farklı bölgelerden okunmaya başlayarak farklı proteinlerin kodlanmasında rol alırlar (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008; Şirin Elmi, 2007; Ersin Karataylı, 2011).

Genomda bulunan bu açık okuma bölgelerinin transkripsiyonu promoter ve enhancer denilen düzenleyici diziler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre S1, S, X, pre C) ve 2 enhancer (Enh 1, Enh 2) bölgesi bulunmaktadır.

HBV DNA'daki genler bazı bölgelerde çakışmış durumdadırlar. Genomun en uzun geni olan P geni; X ve C genleri ile kısmen, S geni ile ise tamamen çakışmış durumdadır. Sonuç olarak uzun sarmal 1.5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeniyle HBV, bilinen hayvan virüsleri içinde en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüstür (Ela Kesen, 2006).

Uzun sarmaldaki S geni üzerinde, preS1, preS2 ve S olmak üzere üç bölge bulunmakla birlikte, bu bölgeler L (39 kD; p39 ve gp42), M (31 kD; gp33 ve gp36) ve S (24 kD; p24 ve gp27) adı verilen yüzey proteinlerini kodlar (Ersin Aşkar, 2006;

Şirin Elmi, 2007; Bahri Yıldız, 2011). Büyük yüzey proteini (L), okumanın preS1 bölgesinden başlaması halinde oluşur ve virionun hedef hücreye ulaşmasında rol oynamaktadır. Orta yüzey proteini (M) okumanın preS2 bölgesinden başlaması ile meydana gelir ve HBV'nin hepatositlere bağlanmasında ve hücre içine absorpsiyonunda önemli görev almaktadır. Küçük yüzey proteini (S) ise kor partiküllerinin kılıflaşmasından sorumlu tutulmaktadır (Esra Çelik, 2011). HBV yüzey proteinleri enfekte hücrelerden enfektif virion miktarının yaklaşık 100 katı oranında salınan, non-enfektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. Bu sferik ve filamentöz partiküller, enfekte kişilerin plazmasında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeylerinde bulunabilmekte ve partiküllerin antikorlarıyla oluşturduğu komplekslerin HBV ile enfekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (Bahri Yıldız, 2011). PreS1 bölgesinin, hepatosit reseptörlerinin virüsü tanımasından sorumlu tutulduğu ve bu etkinin kronik hepatit B gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

C geni, preC ve C bölgesi olmak üzere iki bölge bulundurmakta ve bu gen üzerindeki translasyon C başlangıç kodonundan başladığı zaman 'kor' (nükleokapsid) (21 kD) polipeptidi (HBcAg), preC başlangıç kodonundan başladığında ise infektivite proteini (16 kD) (HBeAg) sentezlenir (Ersin Aşkar, 2006; Şirin Elmi, 2007).

P geni viral genomun yarısından fazlasını oluşturur ve C geninin karboksi uç kısmını, tüm S genini ve X geninin aminoterminal kısmını kapsar (Ersin Aşkar, 2006). Ayrıca bu gen, DNA polimeraz, ters transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimlerini kodlamaktadır (Şirin Elmi, 2007; Ela Kesen, 2006).

X geni, yapısal olmayan, karaciğerde saptanan, replikasyonda görev yapan ve antijenik özellik gösteren X proteinini kodlar. Bu protein, indirek etkiyle viral ve bazı hücrel genlerin transkripsiyonunu arttırabilme özelliği taşımaktadır (Şirin Elmi, 2007; Bahri Yıldız, 2011).

gerçekleştirdiği ve bu bölgenin 21-47. aminoasitlerinin hücreye bağlanmada kilit bölge olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca preS1 bölgesinde bulunan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi tanımlanmıştır. Bunun yanında diğer bir ilginç nokta ise oldukça iyi korunmuş bir protein olan X proteininin de amino terminalinde benzer şekilde QLDPAR dizisi içermesi, X proteininin de hücreye tutunmada rolü olma ihtimalini akla getirmektedir. Hücre yüzeyine tutunmanın ardından virüs zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (Esra Çelik, 2011; Bahri Yıldız, 2011).

HBV DNA hücre nükleusuna girdikten sonra mesajcı RNA (messenger RNA, mRNA)'yı kullanarak yüzey (HBs) proteinlerin, kor (HBc) proteinin, DNA polimerazın, HBe proteinin, HBx proteinin ve diğer tanımlanmamış enzim ve proteinlerin yapımına neden olur. DNA polimeraz karaciğer hücresine mRNA'dan HBV DNA kopyalarını yaptırır. Virüs kopyaları ve fazla miktardaki yüzey antijenleri karaciğer hücresinden çıkar ve kana geçer. Kandan da diğer karaciğer hücrelerini enfekte ederek replikasyonuna etkili bir şekilde devam eder (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

İçinde DNA sentezi devam eden viral kapsid, endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Üç yüzey proteinlerini de içeren zarflı virüsler golgi aygıtına taşınır ve orada sadece olgunlaşan virionlar veziküler transport ile hücre yüzeyine taşınarak salınırlar (Esra Çelik, 2011).

2.1.5.HBV bulaş yolları ve epidemiyoloji

HBV epidemiyolojisini iyi bilmek, hastalığın eradikasyonu adına çok önemlidir. Bu sebeple öncelikle bulaş yollarını öğrenmenin büyük önemi bulunmaktadır (Ali Asan, 2007).

HBV' nin 4 ana bulaş yolu vardır: enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral (perkutan) temas, cinsel temas (seksüel) ile bulaş, enfekte anneden bebeğe (perinatal-vertikal) bulaş, enfektif kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas

(horizontal). Yüksek endemisiteli bölgelerde önde gelen bulaş yolları sırasıyla; taşıyıcı anneden bebeğe vertikal, infantlar ve çocuklar arasında horizontal, adolesan ve erişkinlerde cinsel ilişkidir. Düşük endemisiteli bölgelerde ise bulaş sırasıyla; cinsel ilişki, damar içi uyuşturucu kullanımı, HBV ile kontamine delici kesici aletlerle perkütan yaralanma, vertikal ve horizontal yol ile (Emine Tekin, 2009; Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur çünkü virüs fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temasıyla gerçekleşebilir. Bu bulaş yollarının dışında aynı ev içinde ve yakın yaşama koşullarında da HBV bulaşması olabilmektedir. Özellikle HBV taşıyıcılarının aile bireylerinde saptanan ve diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı ortak yaşam koşullarının bulaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (Ali Asan 2007; Esra Çelik, 2011).

Parenteral bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından birisi olmakla birlikte, virüsün inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur uygulaması, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı, diş tedavisi, kulak delme, subkutan enjeksiyonlar ve dövme yaptırmayla olabilmektedir. Ayrıca enfektif kanla bulaşmış olan havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımının da bu tip bulaşa neden olabileceği bilinmektedir.

Kan ve kan ürünleri dışında semen, vajinal salgılar, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kordon kanında da HBV'nin bulunabileceği gösterilmiştir. Semen ve tükürükteki virion yükü aynı bireyin serumundakine göre 1000 kat daha azdır. Buna rağmen kan ve kan ürünleri dışında sadece semen ve tükürük, bulaşta önemli birer aracı olabilmektedirler. Diğer salgılar ise virion yoğunluğunun çok daha az miktarda olmasından dolayı hastalığın yayılmasında önemli bir rol oynamazlar (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008; Emine Tekin, 2009).

Seksüel bulaş: Tüm endemisite bölgeleri için geçerli olmakla birlikte düşük endemik bölgelerdeki en önemli bulaş yolu seksüel bulaştır (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008). Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaş yoludur. Genital sekresyonlardaki virüs konsantrasyonu kandan daha az olmasına rağmen, bu sekresyonlar heteroseksüel cinsel temas sırasında bulaşmaya neden olabilmektedir. Taşıyıcıların genital sekresyonlarında HBV bulunmakta ve cinsel eşlerinin mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşta HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Çok eşli heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda, virüsün bulaşma riski artmaktadır (Ali Asan, 2007; Ersin Aşkar, 2006).

Perinatal bulaş: HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde en önemli bulaş şekli perinatal yoldur. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm hamile kadınlara HBsAg pozitifliği açısından test yapılmasını ve eğer bu test pozitif ise annelerin bebeklerine doğum sonrası HBİg (Hepatit B İmmünglobulin) yapılarak HBV aşılama şemasının uygulanmasını önermektedir (Lin K., Vickery J., 2009).

Taşıyıcı anneden bebeğe geçiş, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra virüs ile enfekte maternal sıvılarla bebeğin temas etmesi halinde gerçekleşir. Doğum sırasında bulaş, cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, vajinal kanaldan geçişte anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas ve plasenta hasarı sonucu fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelmektedir (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008). İntraüterin bulaş ise çok nadir (% 5-10) görülmektedir. Perinatal bulaşın en önemli özelliklerinden biri, annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının % 70-90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşması ve bunların % 90'ının da kronikleşmesidir. HBeAg negatif anneden doğan bebekler ise % 10-40 oranında enfekte olmakta ve bunların da % 40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olup, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı sayılmakta fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmamaktadır (Kölgelir S., Güler D., Demiraslan H., 2009; Ali Asan, 2007).

Akut maternal hepatit B enfeksiyonunda fetusa geçiş ilk trimesterde % 2-10, ikinci trimesterde % 7-25 ve üçüncü trimesterde ise % 60-80 seviyesindedir. HBsAg

ve HBeAg pozitif olan kronik taşıyıcı anneden bebeğe geçiş riski % 70-90 iken, anne sadece HBsAg pozitif ise geçiş yaklaşık % 20 oranındadır. Yenidoğan dönemde virüsün alınması, immün sistemin henüz immatür olmasından dolayı çoğu vaka kronikleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Özellikle HBeAg pozitif olan annelerin bebeklerine, virüsün bulaşması ve sonunda kronik hepatit B taşıyıcı olma riskleri % 90 civarlarındadır ve bunlardan % 15-20'si kronik hepatit B sebebiyle ölmektedirler (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

Horizontal bulaş: Perkütan, perinatal ve seksüel bulaş dışındaki bulaşma şekli olarak kabul edilen horizontal bulaş virüsün orta ve yüksek endemik olduğu bölgelerde sık görülen bir bulaş şeklidir ve özellikle adölesan dönem öncesinde görülen bulaştan sorumlu tutulmaktadır. Bu tip bulaşın mekanizması tam olarak anlaşılamamasına rağmen HBV'nin hepatositlerin yanısıra periferik kandaki mononükleer hücreler içinde replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki kanın enfekte olmayan bir bireyin hasarlı derisiyle teması sonucu horizontal bulaşma gerçekleştiği düşünülmektedir (Kalaycı A.G., 2000; Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

Horizontal yolun özellikle ev içi bulaşmada önemli olduğu bilinmektedir. HBV taşıyıcısı bulunan ailelerde enfeksiyonlu sayısının arttığı HBsAg pozitif bireylerin seronegatif diğer aile fertleri ve akrabalarına virüsü bulaştırdığı gösterilmiştir. HBV'nin dış ortamda uzun süre yaşayabilme özelliğinden dolayı kontamine ev aletleri yoluyla da (diş fırçası, jilet, tıraş makinesi, makas vb.) bulaşabilmektedir (Ali Asan, 2007; Lin K., Vickery J., 2009).

HBV enfeksiyonunun zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokul, kreş, yatılı okul, kışla, yurt ve hapisane gibi yerlerde de kolay yayıldığı gösterilmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey HBV' nin bulaşma oranını artırmaktadır (Kalaycı A.G., 2000).

HBV, siroz, HSK ve diğer karaciğer hastalıklarından, dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olan bir virüstür. Dünyada günümüzde 350-400 milyon kronik hepatit B hastası bulunmakla birlikte, yaklaşık 2 milyar insanın bu virüsten etkilendiği düşünülmektedir (Dienstag J.L., 2008; Tekin Koruk S.

ve diğerleri, 2010). Ayrıca her yıl 4 milyondan fazla yeni akut HBV vakasına rastlanmaktadır (www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/, WHO). Kronik HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ölümlerle sonuçlanabilen ilk 10 hastalıktan biri olup, kronik hepatit B hastalarının yaklaşık % 25'inde ölüm görülmektedir. HBV, insan için tütünden sonra gelen bilinen ikinci en önemli kanserojenik ajan olarak kabul edilmektedir (Dienstag J.L., 2008; Revill P., Yuan Z., 2013). Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında hepatit B enfeksiyonları en önemli ölüm nedenlerinden biridir (Bahri Yıldız, 2011). Ayrıca HBV bu bölgelerde endemik olup, HSK'nın % 60'ından sorumlu tutulmaktadır (Arzumanyan A. ve diğerleri, 2013).

HBV enfeksiyonunun dünya genelindeki dağılımı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermekte olup, düşük (< % 2), orta (% 2-7) ve yüksek (> % 7) endemisite bölgeleri olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. HBsAg pozitifliği dünya genelinde % 0.1 ile % 20 arasında değişkenlik göstermektedir (Bahri Yıldız, 2011; Emine Tekin, 2009).

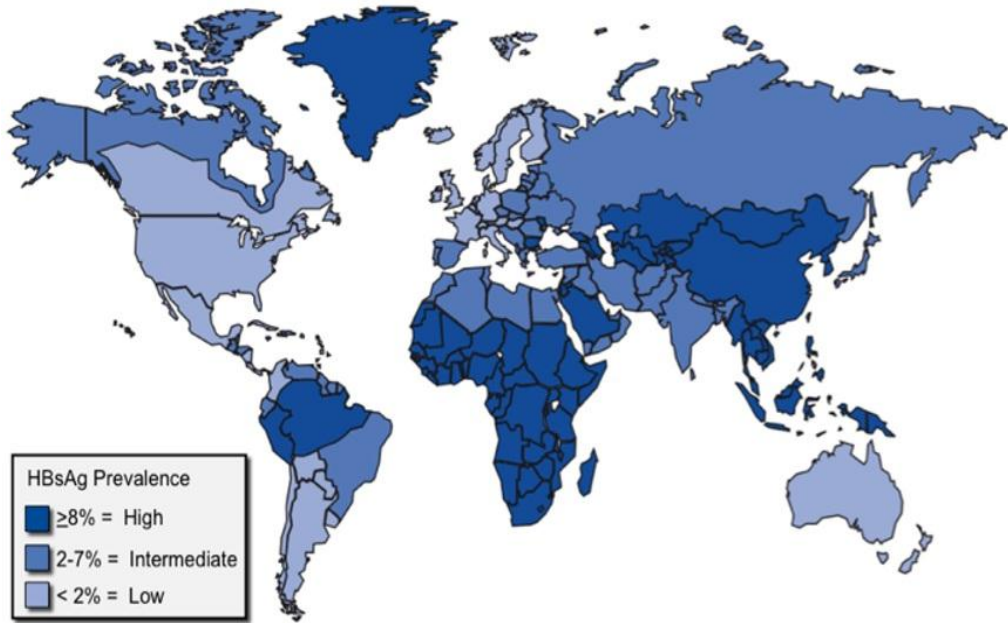
Düşük endemisite bölgeleri, HBV taşıyıcılık oranının % 2'nin altında olduğu bölgelerdir. Sıklıkla cinsel temas ve daha az oranda da perkütan temasla bulaşın görüldüğü bu bölgelerde, yaşamın herhangi bir döneminde HBV ile karşılaşma riski % 20'den azdır. Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık % 12'si HBV açısından düşük endemisiteli ülkelerde yaşamaktadır (Tunga Barçın, 2010; Ersin Aşkar, 2006).

Orta endemik bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski % 20-60 olup, perkütan, cinsel, horizontal ve daha az oranda da perinatal bulaş etkili olmaktadır. Enfeksiyon genelde çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır (Emine Tekin, 2009; Ersin Aşkar, 2006).

Yüksek endemisite bölgelerinde çoğu enfeksiyon kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk dönemlerinde kazanılmaktadır. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli bulaş yolu sayılırken, taşıyıcılığın en önemli

sebebinin ise HBeAg pozitif anneden doğan bebeklere perinatal bulaşın olduğu kabul edilmektedir (Emine Tekin, 2009; Ersin Aşkar, 2006; Tunga Barçın, 2010).

Dünyada HBsAg dağılımı ile kronik hepatit B ve primer HSK arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişkinin olduğu görülmektedir. Onkojenik bir virüs olan HBV ile küçük yaşlarda enfekte olmak, enfeksiyonun yüksek oranda kronikleşmesi ve yüksek oranda primer HSK'ya yakalanmayla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonu küçük yaşlarda alan taşıyıcılarda HSK gelişme riski sağlıklılara göre 200 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Güneydoğu Asya ve Güneydoğu Sahra Afrika'sı gibi yüksek endemik bölgelerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve en yüksek taşıyıcı kitlesini çocukların oluşturması, primer HSK insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının başlıca nedenidir (Emine Tekin, 2009).



Şekil 2.1.5.1. Dünyada hepatit B virüs prevalansı (Hwang E.W., Cheung R., 2011)

Türkiye, HBsAg seroprevalansı açısından orta endemik ülkeler arasında yer almakta ve pozitiflik oranları bölgeden bölgeye değişmekle birlikte % 1-14.3 olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda, Türkiye'nin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılık oranları düşüken, doğuya doğru gittikçe (özellikle Güneydoğu ve

Doğu Anadolu) bu oranların ciddi derecede arttığı dikkati çekmektedir (Tunga Barçın, 2010; Tekin Koruk S. ve diğerleri, 2010). Her yıl yaklaşık olarak 6500 yeni olgunun görüldüğü ülkede, olguların % 50'sinin bulaş yolları bilinmemekte olup, horizontal bulaşın özellikle sosyoekonomik seviyesi düşük bölgelerde bulaştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Toy M. ve diğerleri, 2011). Ülkenin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı % 6 civarında tahmin edilirken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde % 12.5-14.3 arasındadır (Güçlü E., Geyik M.F., 2012). Türkiye genelinde bugüne kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında özellikle 2005 yılından itibaren sıfır yaş grubundan başlayarak akut HBV bildirimlerinin oldukça azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte en fazla akut HBV enfeksiyonu görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup, cinsel yolla ve horizontal bulaşın halen önemli olduğu düşünülmektedir (Tosun S., 2013).

2.1.6.HBV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri

HBV enfeksiyonu, akut ve kronik hepatit olmak üzere iki ana formda incelenmektedir.

Akut hepatit B enfeksiyonu: Akut HBV enfeksiyonunun seyri, inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere 4'e ayrılmaktadır. Virüsün inkübasyon süresi 60 ile 180 gün arasında değişmekle birlikte, klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri bazı durumlara bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Bunlardan en önemlileri enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden başka bir enfeksiyonun varlığı ve konakçının immün durumudur. Akut enfeksiyon, asemptomatik enfeksiyon, sarılıklı kolestatik hepatit ve nadiren de fulminan hepatit olarak farklı klinik tablolar oluşturabilmektedir (Şirin Elmi, 2007). Akut HBV enfeksiyonlu kişilerin büyük çoğunluğunda (yaklaşık % 95) 2-3 ay içerisinde klinik iyileşme oluşmaktadır (Tunga Barçın, 2010). Semptomatik seyreden hastalarda ise, virüsün alınmasından yaklaşık 6 hafta sonra kanda, HBsAg ve diğer aktif viral replikasyon göstergelerinin pozitifleşmesiyle birlikte biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (Ersin Aşkar, 2006). Akut hepatit B'nin en belirgin klinik semptomları bulantı-kusma, grip benzeri

şikayetler, yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı olup, HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece % 5-20'sinde bu belirtiler ortaya çıkmaktadır (Bahri Yıldız, 2011). Preikterik dönemde bu semptomlar 3-10 gün kadar sürmekte, ikterik dönemde ise bu belirtiler yerini sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılmaya bırakmaktadır. Sarılığın süresi genelde 1-3 hafta olup, çocuklarda yaklaşık 10 gün kadardır. Bebeklerde ve 3 yaşından küçük çocuklarda ise hepatit yüksek oranda anikterik olarak seyretmektedir (Emine Tekin, 2009). Sarılığın görülme oranı 5 yaşın altındaki çocuklarda % 10 iken, daha büyük çocuk ve erişkinlerde bu oran % 50'lere kadar çıkmaktadır (Bahri Yıldız, 2011). Yenidoğan ve erken çocukluk evrelerinde akut hepatit B enfeksiyonu genelde asemptomatik olarak geçirilmektedir. Enfekte erişkinlerin % 30-50'si ise enfeksiyonu ikterik şekilde geçirmektedir. HBV ile akut enfekte olan olguların, yaşa göre değişmekle birlikte, % 0.5-1'inde, enfekte hepatositlerin immün aracılı masif lizisi sonucu fulminan hepatit oluşabilmektedir (Tunga Barçın, 2010). Genellikle ikter başladıktan 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 haftada gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk göstergesi olmaktadır. Ardından gelişen karaciğer yetmezliği ile fulminan hepatit mortalite riski % 75'in üzerinde kabul edilmekte ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Uykuya meyil, dalgınlık hali, komaya kadar ilerletebilen bilinç değişiklikleri, flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri ve azoteminin yanında ateş, lökositoz ve hemorajiler de fulminan hepatitte görülebilecek semptomlardandır (Bahri Yıldız, 2011; Ersin Aşkar, 2006).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu: HBV'nin inokülasyonundan ortalama 6 hafta kadar sonra HBsAg serumda saptanmaya başlar ve klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasından 3 ay sonra kaybolur. HBsAg'nin 6 aydan fazla süreyle saptanması, kronik HBV enfeksiyonu varlığını göstermektedir (Didem Oktay, 2011). Bu durumda viral replikasyon ve viremi devam etmekte ve karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristik olarak kabul edilmektedir (Bahri Yıldız, 2011). Akut hepatit B'den sonra enfeksiyonun seyir ve prognozu özellikle virüsün alındığı yaşla yakından ilişkilidir. Yenidoğanlarda enfeksiyonun kronikleşme oranı % 90, çocukluk döneminde % 50 iken, erişkinlerde bu oran % 5-10 civarındadır (Değertekin E.,

Oğuz A.K., 2010). HBeAg pozitif anneden doğan çocukların % 70-90'ı enfekte olmakta ve bunların % 90'ı kronikleşmektedir. HBeAg negatif anneden doğan çocuklarda ise % 10-40 oranında HBV enfeksiyonu gelişmekte ve bunların da % 40-70'inde enfeksiyon kronik hale gelmektedir (Kölgelir S. ve diğerleri, 2009; Lee C. ve diğerleri, 2006). Tüm KHB olgularının % 50'sinin, özellikle endemik bölgelerde anneden bebeğe geçiş sonucu veya erken çocukluk döneminde edinildiği sanılmaktadır (Aktuğ-Demir N. ve diğerleri, 2013).

KHB enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak immün tolerans, immün klirens (immün reaktif), inaktif taşıyıcılık, reaktivasyon ve HBsAg negatif (Okült) fazı olmak üzere 5 fazda açıklanmaktadır. Hastaların tümü bu fazların hepsini yaşamamakta ve hangi fazı geçirip geçirmeyeceği genellikle primer HBV enfeksiyonunun edinildiği yaş ile ilişkilendirilmektedir. Yenidoğan ve çocuklarda immün cevap yetersiz yani 'İmmün Tolerant' olduğu için virüsün immün sistem tarafından tanınması gecikir ve yeterli olmaz. Bu duruma adını veren immün tolerans fazı, virüs ile karşılaşılmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı veya yetersiz immün yanıtın geliştiği faz olarak kabul edilmektedir (Değertekin H., Oğuz A.K., 2010; Yakup Ülger, 2012). Bu dönem, virüs replikasyonunun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlarken, bunun yanında immün yanıt mekanizması üzerinden ortaya çıkacak olan karaciğer hasarı gelişmediğinden hastalığın biyokimyasal bulguları (Alanin aminotransferaz, ALT; Aspartat aminotransferaz, AST) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunabilmektedir (Sonsuz A., 2007). Sonuçta HBV replike olmakta (HBeAg pozitif) fakat immün yanıt olmadığından karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis oluşmamakta ve bundan dolayı da transaminaz değerleri normal bulunmaktadır. HBV, perinatal ve yenidoğan döneminde alınmışsa bu faz uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık yüksek ve serokonversiyon geçtir. Fakat virüs çocukluk döneminde alınmışsa bu faz daha kısa (15-20 yıl) ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarında olmaktadır. HBV, erişkin yaşta alındığı zaman ise bu faz ya hiç oluşmaz yada 1-4 ay gibi kısa bir süre sürmektedir. Vakaların çoğunda yıllar sonra nedeni bilinmeyen bir mekanizma ile immün tolerans faz sona ererken, immün sistem uyarılmakta ve 'İmmün Klirens' dönemi başlamaktadır. İmmün klirens döneminde, immün yanıt oluşmaya başlamakta ve HBV ile enfekte hepatositlere karşı bir reaksiyon

gelişmektedir. Hasarlı hepatositlerin oluşması sonucunda transaminaz değerleri yükselir ve enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyinde azalma görülür. Bu faz genellikle yaşamın 2. veya 3. dekatında olurken, HBeAg ve HBV DNA varlığı, transaminaz yüksekliğinde (özellikle ALT) alevlenmeler, karaciğerde aktif inflamasyon ve fibrozis ile karakteristiktir (Değertekin H., Oğuz A.K., 2010; Tunga Barçın, 2010). İmmün klirens dönem sonunda enfekte hücre kitlesi ve virüs replikasyonunun azalması ile immün yanıtın yatışması sonucunda transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, HBV DNA düzeyinin düşük miktarlarda ve nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. Sonuçta aktivite sona ermekte ve büyük çoğunlukla HBeAg serokonversiyonu, yani HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifliği ile beraber inaktif hastalık dönemi başlamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (% 70-80) immün klirens dönemin ardından, ‘İnaktif Taşıyıcılık Fazı’ adı verilen bu döneme geçmektedirler. Buna karşılık immün klirens sonucu her zaman HBeAg negatif olmayıp, HBV DNA da kaybolmayabilir. Bu hastalarda HBeAg pozitifliği ile seyreden tekrarlayan ataklar görülebilmektedir. Bu grup hastalar, HBeAg pozitif kronik hepatit B’ye bağlı karaciğer sirozu ve HSK riskinin yüksek olduğu ‘Prognozu Kötü Grup’ olarak adlandırılmaktadır. İnaktif taşıyıcılığın tanısal kriterleri, 6 aydan fazla HBsAg pozitifliği, HBeAg (-) ve anti-HBe (+), serum HBV DNA < 2.000 IU/mL (< 10⁴ kopya/mL), sürekli normal transaminaz değerleri ve karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler olarak kabul edilmektedir (Yakup Ülger, 2012; Değertekin H., Oğuz A.K., 2010). İnaktif döneme geçen hastaların büyük çoğunluğu hayat boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, bir kısım hastada viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik hepatit B gelişmektedir. ‘Reaktivasyon Fazı’ adı verilen bu dönemde HBV DNA düzeyi ilk iki döneme göre (immün tolerans ve immün klirens) daha düşük fakat inaktif taşıyıcılık döneminden daha yüksektir. Bu dönemin en önemli özelliklerinden biri ALT düzeylerinde dalgalanmaların görülmesidir. HBeAg negatif kronik hepatit B gelişiminden büyük çoğunlukla viral genomun prekor veya kor promoter bölgelerinde oluşan mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (Sonsuz A., 2007; Dienstag J.L., 2008).

Düşük bir miktardaki hasta grubunda ise vücutta HBsAg’nin kaybolmasından sonraki dönemde serumda düşük (< 103 kopya/mL) HBV DNA düzeyi

saptanabilmektedir. Bu tip hastalarda okült hepatit B enfeksiyonu gelişmekle beraber, bu enfeksiyon özellikle immünsüpresif hastalarda önem kazanmaktadır (Değertekin H., Oğuz A.K., 2010). 2008 yılında İtalya'daki bilimsel bir toplantıda standardize edilen okült hepatit B enfeksiyonu, HBsAg negatif olan bireylerde, kan ya da dokularda HBV DNA'nın pozitif olması durumu olarak tanımlanmıştır. Bu kişilerde anti-HBc ya da anti-HBs pozitif görülebilenken, % 20'lik vakalarda ise bu iki serolojik gösterge negatif bulunabilmektedir. Okült hepatit B, bazı farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan ilki, anti-HBs pozitifliği ile belirlenen akut enfeksiyonun iyileşme dönemi olarak tanımlanmıştır. Bazı bireylerde, HBsAg'yi nötralize etmek üzere anti-HBs üretimi olmasına rağmen, HBV DNA düzeyi düşük düzeylerde de olsa devam etmekte ve bu HBV DNA, kan ya da dokularda yıllarca pozitif kalabilmektedir. Tanımlanmış ikinci klinik durum ise, kaçak mutantlara bağlı gelişen kronik hepatittir. Bu mutant virüsler herhangi bir antikor tarafından tanınmamaktadırlar. Okült hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili iki farklı klinik durum daha görülebilmektedir. Bunlardan birisi sadece anti-HBc'nin pozitif olduğu kronik hepatit, diğeri ise bütün serolojik belirteçlerin negatif görüldüğü kronik hepatit durumudur. Bu her iki durumda da bireylerin asemptomatik olmaları önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Fontenele A.M.M. ve diğeri, 2013; Kasapoğlu B., Türkay C., 2007).

2.1.7.HBV tanısı

Hepatit B virüsü için serolojik ve moleküler tanı yöntemleri, akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijen (HBsAg, HBeAg) ve antikorlarının (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG) serolojik yöntemlerle belirlenmesinden yararlanılırken, tanıya gitmede bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise moleküler yöntemlere başvurulmaktadır. Son yıllarda HBV DNA'nın moleküler yöntemlerle saptanması yaygınlaşmakta ve bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve

mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılmasında büyük önem kazanmaktadır (Bahri Yıldız, 2011; Tunga Barçın, 2010).

HBV antijen ve antikorlarını saptamak üzere yaygın olarak kullanılan ve duyarlılık/özgüllüğü en yüksek olan serolojik testler RIA (Radyo immünoassay) ve EIA (Enzim immünoassay)'dır. Son yıllarda moleküler yöntemlerden ise, serumda HBV DNA'yı kalitatif ve kantitatif saptayabilen ve duyarlılığı çok yüksek olan PCR yöntemleri geliştirilmiştir (Tunga Barçın, 2010).

Tablo 2.1.7.1. HBV serolojik tanı göstergeleri (Tunga Barçın, 2010).

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	YORUM
+	-	-	-	-	-	Erken enfeksiyon
+	+	-	+	+	-	Akut enfeksiyon
-	-	-	+	±	-	Pencere dönemi
-	-	+	+	+	-	Akut hastalığın nekahat dönemi
-	-	±	-	+	+	Geçirilmiş enfeksiyon
+	+	-	-	+	-	Kronik enfeksiyon (infektivitesi yüksek)
+	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon (infektivitesi düşük)
-	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon
-	-	-	-	-	+	Aşılama ile kazanılmış bağışıklık

HBsAg, genelde kanda saptanan ilk viral gösterge olup, varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilmektedir. Bu antijen en erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra ve semptomların ortaya çıkmasından 3-5 hafta önce duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilmektedir. Akut enfeksiyonda en yüksek seviyeye ulaştıktan sonra iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. HBsAg'nin varlığı ile akut ve kronik enfeksiyon ayırt edilememekte

fakat bu antijenin serumda 6 aydan daha uzun süre görülmesi bize kronik enfeksiyonu düşündürmektedir (Bahri Yıldız, 2011; Şirin Elmi, 2007). Özellikle bazı çocuklarda aşılama sonrasında geçici olarak HBsAg pozitifliğine rastlanmaktadır (Ersin Aşkar, 2006).

HBV'yi nötralize etme yeteneğine sahip olan anti-HBs antikoru, genellikle pencere döneminden (HBsAg'nin kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen dönem) sonra serumda saptanmakta ve iyileşen vakalarda bağışıklığın göstergesi olup ömür boyu pozitif kalmaktadır (Şirin Elmi, 2007; Ersin Aşkar, 2006). Anti-HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi gösterirken sadece anti-HBs pozitifliği aşılama sonrası oluşan koruyuculuğu göstermektedir (Emine Tekin, 2009).

HBeAg, hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonlarında infektivite işareti olarak kabul edilmekte ve replikasyonun devam ettiğini göstermektedir. Bu antijen, HBsAg ile birlikte veya çok kısa bir süre sonra serumda belirmekte ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra yani HBsAg'nin kaybolmasından hemen önce negatifleşmektedir. HBeAg pozitifliğinin 3-4 aydan fazla sürmesi durumu, bize kronik HBV enfeksiyonunu düşündürmektedir. Ayrıca HBeAg'nin pozitif saptandığı kronik HBV enfeksiyonlarında ağır karaciğer hastalıklarının gelişme riski yüksektir (Bahri Yıldız, 2011; Şirin Elmi, 2007; Ersin Aşkar, 2006).

HBeAg'ye karşı oluşan antikora anti-HBe adı verilmektedir. HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra serumda ortaya çıkan bu antikor, viral replikasyonun azaldığının ve hastalığın iyileşmeye yöneldiğinin habercisi olarak kabul edilmektedir (Şirin Elmi, 2007; Bahri Yıldız, 2011).

Anti-HBc IgM, HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra pozitifleşmekte ve ortalama 2-8 hafta süren pencere döneminde, akut HBV enfeksiyonunun en önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Anti-HBc IgG ise anti-HBc IgM'den sonra serumda görülmekte ve ömür boyu pozitif kalmaktadır. Bu antikor kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir. Uzamış pencere döneminde, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik enfeksiyonlarda, çok eskiden geçirilmiş ve anti-HBs'nin negatif olduğu zamanlarda ve serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı

HBcAg, dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zar tabaka ile örtülmüştür. Virionun kimyasal maddeler ile parçalanması sonucu 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilmektedir. HBcAg, erken dönemde süratle spesifik antikoru ile birleştiğinden serumda saptanması çok güçtür ve ancak enfekte karaciğer dokusunda saptanabilmektedir (Bahri Yıldız, 2011).

2.1.8.HBV tedavisi

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmaktadır. Ciddi bulantı-kusması, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği ve biyokimyasal değerleri normalin üstünde seyreden hastalar, hastanede yatırılarak izlenmelidir. Bu tip hastaların, ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirübin düzeyleri ve protrombin zamanı hastanede yatış süresince kontrol altında tutulmalıdır.

KHB enfeksiyonunun doğal seyrinin bireysel farklılık göstermesi, bu hastalar için standardizasyonu engellemektedir. Bu hastalarda gelişen siroz ve HSK gibi ciddi komplikasyonların erken tanısı ve tedavi edilmesini sağlamak için ömür boyu takip edilmeleri önerilmektedir (Tunga Barçın, 2010).

KHB enfeksiyonlu hastanın ilk değerlendirilmesinde kapsamlı bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü irdelenmelidir. Özellikle koenfeksiyon açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailesel HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesi sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde karaciğer fonksiyon testleri, HBV replikasyon belirteçleri ve risk tarif edenlerde HIV, HCV ve HDV (hepatit D virüs) koenfeksiyonu araştırılması için gerekli testler bakılmalıdır (Muharrem Doğan, 2007).

Günümüzde KHB enfeksiyonu tedavisinde çeşitli antiviral ilaçlar tek başlarına veya kombine halde kullanılmaktadır. Bu antivirallerin amacı, HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HSK'ya ilerlemesini engellemektir (Bahri Yıldız, 2011; Tunga Barçın, 2010).

HBV DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT seviyesinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler arasındadır. Eğer HBeAg pozitif ise bunun negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer bir hedef olarak sayılabilir. HBsAg negatifleşmesi son derece nadir görüldüğü için bir hedef olarak kabul edilmemektedir (Muharrem Doğan, 2007).

HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan çalışmalar, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin doğru orantılı olduğunu göstermektedir. Bu sebeple de antiviral tedaviden beklenen, uzun süreli bir viral süpresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak iki grup ilaç kullanılmaktadır:

- 1- İmmün modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları)
- 2- Viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (Tunga Barçın, 2010).

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon (IFN) alfa-2a ve 2b, pegil interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin (LAM), adefovir (ADV), telbuvudin (LdT), entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF) Türkiye ve ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg pozitif naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA'da negatifleşme) pegil interferon alfa, lamivudin, adefovir, telbuvudin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 25, % 40-44, % 21, % 60, % 67 ve % 76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegil interferon ile % 27 vakada sağlanabilirken, bu oran oral antiviral kullanan hastalarda % 16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegil interferon ile % 3 oranında olurken, bu oran lamivudin kullananlarda % 1, adefovir ve telbuvudin kullananlarda % 0, entekavir kullananlarda % 2 olurken, tenofovir tedavisi alanlarda % 3.2 olarak bulunmuştur (Akarca U. ve diğerleri, 2011).

İnterferonlar:

İnterferonlar antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etkilere sahip olan ilaçlardır. İnterferonlar, 2-5 oligoadenil sentetaz, protein kinaz ve ribonükleaz

gibi antiviral proteinlerin sekresyonunu artırarak antiviral etki gösterirler. Bu ilaçların hücrel immünite ve antikor sentezini düzenleme, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerin aktivitesini artırma ve antijenlerin ekspresyonunu ve tanınmasını kolaylaştırma gibi immünomodülatör etkileri de mevcuttur. Ayrıca antiproliferatif etki ile de onkojen virüslerin transforme etkisini inhibe ederek, HBV'ye bağlı HSK gelişmesini önleyebilirler (Emine Tekin, 2009; Bahri Yıldız, 2011).

İnterferonlar özellikle tedavi süresinin belirli olmasını isteyen, genç ve gebe kalmayı planlayan, viral yükü düşük ve transaminazları yüksek hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olabilmektedir (Yakup Ülger, 2012). Klinik kullanımı en yaygın kullanılan interferon, interferon alfa (INF- α) olup, tedavisi ile vakaların yaklaşık % 30-40'ında cevap alınabilmektedir. INF- α için tedavi süresi HBeAg pozitif KHB enfeksiyonunda en az 6 ay, HBeAg negatif olan hastalar için ise en az 12 ay olarak uygulanmaktadır (Bahri Yıldız, 2011; Emine Tekin, 2009; Ersin Aşkar, 2006).

KHB tedavisinde pegil interferonlar, hem daha etkili olması hem de uygulama kolaylığı nedeni ile standart interferonların yerini almıştır. Pegil interferonlar, interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle oluşturulmuş ve molekülün yarılanma ömrünün uzatılması ile daha uzun süreli etki sağlanmıştır. Direnç gelişiminin olmaması ve direkt antiviral etkinliğin yanında immün sistem üzerine etkili olması nedeniyle, antiviral tedavilere göre daha yüksek oranda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ile HBsAg kaybı söz konusudur. Ancak antiviral tedavilere göre HBV DNA'yı daha düşük oranda baskılaması ve subkutan enjeksiyon sıkıntısının yanı sıra interferon kullanımına bağlı oluşan yan etkiler bu tedavinin en önemli dezavantajlarıdır. Kısa vadede grip benzeri sendrom ile kemik iliği süpresyonuna bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkilere rastlanırken, uzun vadede psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmaktadır. Ciddi depresyon, otoimmün hastalık, kontrol altında olmayan hipotiroidi veya hipertiroidi varlığı interferon tedavisi için kontraendikasyon oluşturmaktadır. Sonuç olarak oral antivirallerle karşılaştırıldığında pegil interferon tedavilerinin daha yüksek oranda HBsAg ve HBeAg kaybı sağladığı, fakat HBV DNA'nın saptanamaz düzeye indirilmesinde oral

antivirallerin daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Yamazhan T., 2011; Yakup lger, 2012).

Pegil interferon tedavilerine iyi yanıtta bir takım faktörlerin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kadın cinsiyet, düşük HBV DNA düzeyi, yüksek ALT düzeyi, karaciğerde yüksek inflamatuvar skor ile düşük fibroz skorlarının varlığı pegil interferonların etkinliğini artıran faktörler arasında sayılmaktadır. Son yıllarda bu faktörlere HBV genotipleri de eklenmiştir. Yapılan alışmalarda HBV genotiplerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak özellikle pegil interferon tedavisine yanıtta etkili olduğu bildirilmektedir. Buna göre tedaviye en iyi kalıcı yanıt genotip A ile daha sonra da genotip B ve C’de sağlanmaktadır. Ülkemizde ve Türkiye’de daha yaygın olarak görülen genotip D’de ise pegil interferon tedavisine kalıcı yanıt, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha kötü olarak bulunmuştur (Yamazhan T., 2011; Arıkan A. ve diğerleri, 2013).

Antiviral ilaçlar:

Lamivudin: Lamivudin, 1998 yılında kronik hepatit B tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleoz(t)id analogudur. Bu antiviral ilaç, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB enfeksiyonlarında, kompanse ve dekompanse siroz hastalarında ve KHB enfeksiyonlu çocuklarda etkili bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Fakat virüsün zaman içinde bu ilaca direnç geliştirmesi, KHB enfeksiyonu tedavisinde ciddi problemlere yol açmıştır. Revers transkriptaz enzimini sentezleyen polimeraz geni zerindeki B ve C bölgelerinde gerçekleşen mutasyonlar, lamivudin direncinden sorumlu tutulmaktadır (Köse ř. ve diğerleri, 2015).

Lamivudin, enzimatik yolla hücre içerisinde kendisine eklenen aktif trifosfat sayesinde DNA zinciri içerisine girmekte ve olgunlaşmamış zincirin sonlanmasına sebep olması suretiyle HBV DNA sentezini inhibe etmektedir. Bu ilaç vücutta genellikle çok iyi tolere edilmekte ve yapılan çalışmalarda ilacın kesilmesini gerektiren bir yan etkiye rastlanmamaktadır. Ancak KHB tedavisinde, lamivudin kullanımını sınırlandıran en önemli özellik, tedavide kullanıldığı srenin artmasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişimidir. Ayrıca ilaç bırakıldıktan

sonra nükslerin sıklıkla ortaya çıkması da lamivudinin en büyük dezavantajlarından sayılmaktadır (Muharrem Doğan, 2007; Emine Tekin, 2009).

HBeAg pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada, bir yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu ve histolojik düzelme anlamlı olarak yüksek değerlerde çıkmış ve HBeAg serokonversiyonu tedavi süresiyle orantılı olarak artmıştır. HBeAg negatif hastaların tedavisinde ise ne kadar süre ile kullanılacağı kesin değildir. Yapılan çalışmalar lamivudinin 1 yıllık kullanımından sonra hastaların çoğunda HBV DNA'yı baskıladığı, ancak tedavi kesildikten sonra çok yüksek düzeylerde relaps geliştiği görülmüştür. Bu sebepten dolayı, HBV DNA negatifleşmesi elde edilmesinden sonra 6 ay daha lamivudin verilmesi önerilmektedir (Nurettin Tunç, 2009).

Adefovir dipivoksil: Adefovir dipivoksil, revers transkriptaz inhibitörü olan adefovirin ön maddesidir. Antiretroviral bir ilaç olan adefovir dipivoksil, oral alımdan sonra gastrointestinal sistemde hızla spesifik olmayan esterazlar ile enzimatik şekilde hidrolize olarak aktif metabolit olan adefovir difosfata çevrilir (Muharrem Doğan, 2007; Nurettin Tunç, 2009). Revers transkriptazı inhibe etmesinin yanında DNA polimerazı da inhibe etme yeteneği olan bu ilaç, Eylül 2002 tarihinden itibaren kronik hepatit B tedavisinde günde 10 mg doz şeklinde kullanılmaktadır (Yamazhan T., 2011).

Klinik çalışmalarda adefovirin sadece vahşi tip virüsleri etkilemekle kalmayıp aynı zamanda lamivudin dirençli HBV mutantlarına da etki ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bu ilacın dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda ve HIV koenfeksiyonlularda etkili olduğu ispatlanmıştır (Bahri Yıldız, 2011; Nurettin Tunç, 2009).

Adefovir etkinliğinin, lamivudine göre daha az olarak kabul edilmesine rağmen, direnç gelişme oranının daha düşük ve daha geç olduğu bildirilmektedir. Adefovir direnç oranının ilk yıllarda düşük olmasına rağmen, 5 yıllık tedavi sonrasında bu oranın % 29'lara çıktığı bildirilmekte ve dirençten DNA polimerazın B ve D gen bölgelerinde gerçekleşen mutasyonların sorumlu tutulduğu kabul görmektedir (Muharrem Doğan, 2007; Yakup Ülger, 2012).

Dört-beş yıllık adefovir tedavisi sonrası kompanse karaciğer hastalığı olanların % 3'ünde, transplant hastalarının % 12'sinde ve dekompanse sirozlu hastaların ise ilk yıl içinde % 28'inde nefrotoksisite saptanmıştır. Nefrotoksisite oranlarının özellikle son iki grupta yüksek olması nedeniyle, adefovir kullanan hastalarda her 3-4 haftada bir kreatinin düzeylerinin kontrolünden ayrı, bir yılın üzerinde ilaç kullanacak olan her hastanın, renal yetmezlik açısından predispoze faktörlerin varlığı yönünden araştırılması önerilmektedir (Yamazhan T., 2011).

Adefovirin, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB hastalarında biyokimyasal, virolojik ve histolojik iyileşme sağladığı görülmüştür. Bu ilacın antiviral etkinliğinin HBV genotipi, HBeAg durumu veya ırktan etkilenmediği de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca bazı araştırmalarda lamivudin dirençli KHB hastalarında, devam eden lamivudin tedavisine adefovir eklenmesiyle veya adefovir ile değiştirilmesiyle hastalarda virolojik ve biyokimyasal iyileşme olduğu saptanmıştır (Nurettin Tunç, 2009).

Telbivudin: Telbivudin ya da L-deoksitimidin, fosforilasyon sonrası aktif formu, HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. Klinik çalışmalarda, telbivudinin lamivudine oranla hepatit B virüsü replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorundur ve lamivudine göre daha düşük oranlarda olsa bile bu ilaca direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca lamivudin dirençli kökenlerin, telbivudine de çapraz direnç gösterdikleri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Telbivudin için önemli bir özellik, prelinik toksikolojik testlerde embriyo üzerine mutajenik ya da karsinojenik etkinliği olduğu saptanmamış olmasıdır. Bu nedenle de gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içerisinde yer alır (Yamazhan T., 2011).

Entekavir: A.B.D.'de 2005, Türkiye'de ise 2007 yılında ruhsat alarak kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaya başlanan entekavir, 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogudur. Konak hücre selüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekavir trifosfata dönüşmektedir. Entekavir

trifosfat, HBV replikasyonunu diğer nükleoz(t)id analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. Pregenomik RNA'dan negatif HBV DNA iplikçığının revers transkripsiyonu, DNA polimerazın hazırlık safhasını ve pozitif HBV DNA zincirinin sentezini engelleyerek etkili olmaktadır. Entekavir bu etkisiyle, HBV DNA'nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış ve yapılan in-vitro çalışmalarda bu ilacın, lamivudin ve adefovirden daha etkili bir antiviral olduğu da kanıtlanmıştır. Hepatoma hücrelerinden oluşan hücre kültürlerinde entekavirin, lamivudine göre 30-2200 kat daha fazla oranda viral replikasyonu baskıladığı gösterilmiştir (Yamazhan T., 2011; Muharrem Doğan, 2007).

Yapılan araştırmalarda entekavirin, histolojik ve biyokimyasal özelliklerde iyileşmeye ve yüksek oranda HBV DNA süpresyonuna mükemmel etkili olduğu gösterilmiştir (Nurettin Tunç, 2009).

Entekavir ve lamivudinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada 48. hafta sonunda lamivudin direnci % 64 iken, aynı haftada entekavir direncine rastlanmamıştır (Ersin Karataylı, 2011). Entekavir direncinin gelişmesi için lamivudin direnç mutasyonlarının yanında, HBV polimerazda ek mutasyonların da olması gerektiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıldan uzun süreyle entekavir kullanan hastalarda düşük direnç oranlarının (< % 1), entekavirin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik yapısına da bağlı olduğu bildirilmektedir (Yamazhan T., 2011). Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda, daha önceden lamivudin direnci olan hastalarda entekavir kullanımının, ya entekavir direncine ya da düşük yanıt oranlarına neden olduğu raporlanmıştır (Nurettin Tunç, 2009).

Tenofovir: Potent bir antiviral ilaç olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF), 2001 yılından beri HIV tedavisinde kullanılan ve 2008 yılında ise KHB tedavisinde onay almış bir nükleotid analogudur. TDF oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire dönüştürülür. Tenofovir daha sonra T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu hücresel enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan etkin metaboliti tenofovir difosfata dönüştürülür. Tenofovir difosfat, doğal deoksiadenozin 5 trifosfat substratı ile yarışarak HBV

polimeraz aktivitesini inhibe etmekte ve DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırmaktadır (Aktuğ Demir N. ve diğerleri, 2013).

Öncelikle HIV/AIDS ve HIV/HBV koenfekte hastalarda kullanılan tenofovir, yapılan çalışmalarda hem vahşi hem de lamivudin dirençli kökenlere karşı etkili olduğu saptanmıştır. Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamaktadır. Kırk sekiz haftalık tenofovir veya adefovir tedavisi sonunda HBV DNA düzeyinin $< 10^5$ kopya/mL olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, tenofovirin adefovirden daha üstün olduğu saptanmıştır (% 100'e karşı % 44) (Yamazhan T., 2011).

TDF kullanımına bağlı yan etkiler baş ağrısı, nazofaranjit, bulantı, yorgunluk, karın ağrısı, diyare, sırt ağrısı ve halsizliktir. Ciddi yan etki olarak % 1 oranında ALT alevlenmesi ve % 1'in altında trombositopeni görülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda 3 yıllık takipte HBV ile enfekte hastalarda TDF kullanımına bağlı nefrotoksisite bildirilmemiştir (Aktuğ Demir N. ve diğerleri, 2013).

Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından bu ilacın kullanımında daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir. Ayrıca bu antiviral, hamilelik için B grubu ilaçlar arasında yer aldığından dolayı kronik hepatit B'li gebelerde ilk tercih edilen ilaçlardan sayılmaktadır (Yamazhan T., 2011; Günşar F., 2012).

Tenofovirin klinik uygulamasında henüz direnç rapor edilmemiş, ancak in-vitro koşullarda azalmış duyarlılık oluşturan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Buna karşın ortaya çıkan mutasyonların, virüsün replikasyon kapasitesini önemli düzeyde azalttığı bilinmektedir. Tenofovir tedavisinin, daha önceden lamivudin ya da entekavir uygulanmış ve direnç mutasyonu taşıyan, ayrıca adafovire kısıtlı düzeyde yanıt veren kişilerde virüs replikasyonunu başarılı şekilde baskıladığı rapor edilmektedir (Ergünay K. ve diğerleri, 2013).

2.1.9.HBV korunma

Günümüzde hem yüksek hem de düşük endemik bölgelerde HBV insidansının azalmasına rağmen hepatit B virüs enfeksiyonu halen ciddi ve global bir sağlık sorunudur (Tunga Barçın, 2010). Enfeksiyonu sonucunda kısa ve uzun vadeli arzu edilmeyen komplikasyonlar gelişebilen HBV'nin, kontrol altında tutulabilmesi için aşağıdaki önlem stratejileri geliştirilmiştir:

- 1- Gebelerin doğum öncesi HBsAg yönünden taranarak doğacak çocuğun ve diğer ev halkının aşılmasını sağlamak,
- 2- Hepatit B aşısının rutin aşı programına katılarak her yenidoğana uygulanması,
- 3- Risk altındaki yetişkinlerin aşılması (Tabak F., 2002).

Siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi hayatı tehdit eden önemli hastalıklara yol açan HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmanın önemini bir kat daha artırmaktadır. HBV enfeksiyonundan korunmada, enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler, pasif immünizasyon ve aktif immünizasyon olmak üzere 3 ana strateji geliştirilmiştir.

Davranışsal değişiklikler: Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi ve mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde korunma için etkili olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması da diğer özgül olmayan korunma yöntemlerindendir. Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde ise aktif ve pasif immünizasyon ile korunma daha etkili olmaktadır (Güçlü E., Geyik M.F., 2012).

Pasif immünizasyon: Bu amaçla, yüksek titrede anti-HBs içeren ve yüksek konsantrasyonda anti-HBs içeren bireylerin plazmasından elde edilen Hepatit B Hiperimmünglobulin (HBIG) kullanılmaktadır. Plazmalar HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV açısından taranmaktadır. Bugüne kadar HBIG kullanımına bağlı HBV, HCV ve

HIV bulaşı bildirilmemiştir. Standart dozda uygulanması halinde koruyuculuğu 3-6 ay kadar sürmekte ve HBV ile şüpheli temas sonrasında hepatit B aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanmaktadır (Güçlü E., Geyik M.F., 2012; Bahri Yıldız, 2011; Tunga Barçın, 2010).

HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere, şüpheli kan veya vücut sıvılarıyla perkütan veya mukozal temasta ve HBsAg pozitif biriyle cinsel ilişki sonrasında HBIg uygulanmaktadır. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0.06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere ise ilk 12 saat içerisinde birinci aşı dozu ile birlikte 0.5 mL olacak şekilde HBIg farklı yerlerden (kas içi ve tercihen deltoid veya gluteal kasa) uygulanmalıdır (Ersin Aşkar, 2006; Kalaycı A.G., 2000; Güçlü E., Geyik M.F., 2012). Şüpheli temastan sonra ilk 48 saat içinde HBIg uygulaması önerilmekte olup, 3 günü aşan bir sürede etkinliği belirgin olarak azalmaktadır (Tabak F., 2002; Tunga Barçın, 2010).

Aktif immünizasyon: Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk geliştirilen aşılardaki saflaştırılmış HBsAg, HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden elde edilirken, 1991 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlanan ikinci jenerasyon aşılar, rekombinant gen teknolojisiyle maya (*Saccharomyces cerevisiae*) veya memeli hücrelerinden elde edilmeye başlanmıştır.

Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk ve 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmakta ve % 90-95'in üzerinde koruyucu antikor cevabı (> 10 mIU/mL) sağlanmaktadır. Bu oran çocuk ve adölesanlarda % 98'in üzerine çıkmaktadır. Bunun yanında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve immünsüpresif hastalıklar serokonversiyon oranını düşürmektedir (Güçlü E., Geyik M.F., 2012; Kalaycı A.G., 2000).

Hepatit B aşısı sonrası ilk yıl daha hızlı olmak üzere, yıllar geçtikçe anti-HBs konsantrasyonu azalmaktadır. Standart aşı şeması ile koruyucu antikor cevabı sağlanan çocukların % 15-50'sinde 5-15 yıl sonra antikor seviyesi ölçülemeyecek düzeye inmekte ya da kaybolmaktadır. Doğal enfeksiyon sonucu oluşan anti-HBs ve

anti-HBc antikorlarının genellikle yaşam boyu devam etmesine karşılık, aşı ile sağlanan anti-HBs yıllar içinde yok olabilmektedir. Çocukluğunda hepatit B aşısı şemasını tamamlayarak, 13-23 yıl sonra antikor seviyeleri < 10 mIU/mL altına düşen erişkinlerin % 67-76'sında, ek bir doz aşından 2-4 hafta sonra anti-HBs seviyelerinde artış sağlandığı bulunmuştur (Bahri Yıldız, 2011; Tabak F., 2002).

HBV enfeksiyonu açısından risk taşıyan ve HBV enfekte olmamış kişilere aktif immünprofilaksi önerilmektedir. Bu kişiler; sağlık personeli, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar, fazla sayıda cinsel partneri olan homoseksüel ve heteroseksüeller, kronik taşıyıcıların aile bireyleri ve cinsel partnerleri, kronik karaciğer hastalığı olanlar, hemodiyaliz ve sürekli kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar ile mental retardasyonu olanlardır (Bahri Yıldız, 2011).

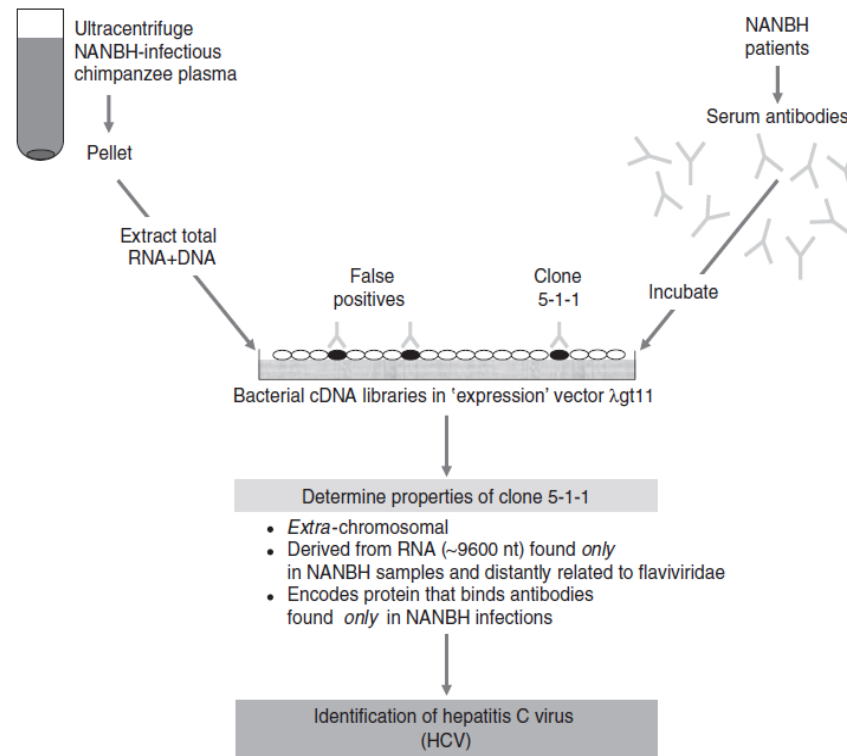
DSÖ, HBV taşıyıcı prevalansına göre yüksek endemisiteye sahip ülkelere 1995 yılında, diğer tüm ülkelere ise 1997 yılında hepatit B aşısını ulusal aşı programlarına almalarını tavsiye etmiştir. 2004 yılında 192 DSÖ üyesi ülkeden 150'si (% 78), hepatit B aşısını rutin aşı programında uygulamaya koymuştur. Çocuklarda rutin aşı şemasına hepatit B aşısının girmesiyle birlikte birçok ülkede kronik HBV enfeksiyonu prevalansı azalmaya veya kaybolmaya başlamış, bu da aşı programının başarısını yansıtmıştır. K.K.T.C.'de ise hepatit B aşısı 1998 yılında uygulanmaya başlanmıştır (Bahri Yıldız, 2011; Kurugöl Z. ve diğerleri, 2009).

2.2.Hepatit C Virüsü

2.2.1.HCV tarihçe

Non-A ve non-B viral hepatit (NANBH)'i ilk kez 1975 yılında gösterilmiş ve elde edilen bulgulara göre transfüzyon kaynaklı viral hepatit gelişen olguların çoğunda yapılan serolojik testlerde, hepatit A ve hepatit B virüslerine rastlanılmamıştır. Dolayısıyla, yapılan çalışmalar ışığında, viral hepatite bu iki virüs dışında bir virüsün neden olduğu kanısına varılmıştır. Daha sonra, bilinmeyen bu virüs ile şempanzeler üzerinde bir süre araştırmalar yapılmış, enfekte olan hayvanlardan serumlar toplanmış, total nükleik asit izolasyonu yapılmış ve cDNA

olarak kopyalanarak, hepatit A veya hepatit B ile enfekte olmayan şempanzelerin plazmasından elde edilen nükleik asit içerisine klonlama yöntemleri izlenmiştir. Uzun süren çalışmalar sonucunda 1989 yılında, Michael Houghton, Qui-Lim Choo, George Kuo ve Dan Bradley'den oluşan bir ekip, hepatit C virüsünü moleküler klonlama yöntemi ile keşfetmişlerdi (Houghton M., 2009; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).



Şekil 2.2.1.1. Hepatit C virüsünün moleküler izolasyon ve identifikasyon şeması (Houghton M., 2009)

Bugüne kadar HCV ile ilgili yazılan birçok yazıda, virüsün hücre kültüründe üretilmiyor olması, nerede ise her başlıkta değinilen çok önemli bir nokta olmuştur ve herşeyin genomdan yola çıkılarak elde edilmesi sonucunu doğurmuştur. Bu da tanıda kullanılan testlerde ve virüsün temel özelliklerinin anlaşılmasında genom özellikleri ile sınırlı kalınmasına yol açmıştır. Virüsün biyolojik özellikleri tam

olarak tanımlanamayınca tedavisi (virionun direnci ve antivirallerin etkisi gibi) ve korunma (aşı gibi) ile ilgili temel çalışmalar da çok sınırlı seviyede kalmıştır (Bahri Yıldız, 2011).

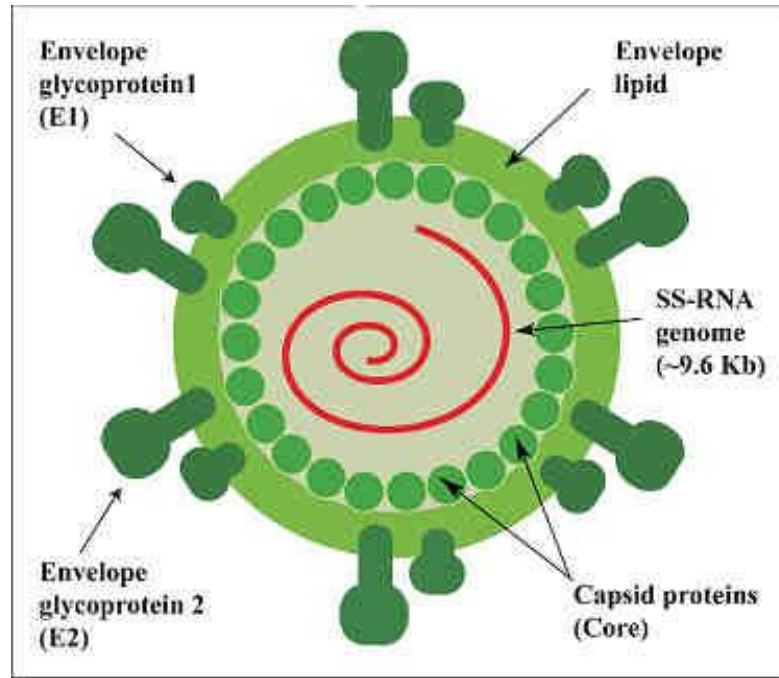
2.2.2.HCV yapısal özellikleri

HCV yaklaşık 50 nm çapında ve 6 nm boyunda, lipoprotein yapıda zarf taşıyan küçük bir virüstür. Zarfı, ikozahedral simetrik olup, 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevrelemektedir. Virüs, elektron mikroskobu ile görüntülendiğinde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar saptanmıştır (Bahri Yıldız, 2011; Ersin Aşkar, 2006). Hepatit C virüsü küreye benzer şekilli, pozitif polariteli ve tek iplikçikli bir RNA virüsü olup, akut ve kronik hepatit, siroz ve HSK gibi ciddi sağlık problemlerinin en önemli risk faktörlerinden sayılmaktadır (Çabuk A. ve diğerleri, 2013).

HCV, *Flaviviridae* ailesinde yer alan *Hepacivirus* genusunun üyelerinden kabul edilmektedir. Virüsün enfeksiyözitesi +4 °C'de göreceli, -70 °C'de ise kesinlikle stabildir. Enfekte plazmanın inaktivasyonu için 100 °C'de 5 dakika, 82 °C'de 72 saat ısıtılma, pastörizasyon, eter, kloroform, formalin veya solvent/deterjan ile muamele gibi yöntemler gerekmektedir (Şirin Elmi, 2007; Ersin Aşkar, 2006).

Virüsün dış kısmı üzerinde E1 ve E2 adı verilen iki tane zarf glikoproteini bulunmaktadır. Bu glikoproteinlerin, virüsün hepatositler ve insan B lenfositlerini enfekte etmede rol oynadığı düşünülmektedir (Garcia J.E. ve diğerleri, 2002; Lavie M. ve diğerleri, 2007). E1 ve E2'nin konak hücreye tutunma ve füzyon dışındaki diğer bir önemi ise, HCV için yapılabilecek aşı çalışmalarında potansiyel oluşturmalarıdır (Nayak A. ve diğerleri, 2015).

HCV enfekte ettiği konakçıda değişik formlarda dolaşmaktadır. LDL (low density lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein) veya immünglobulinlere bağlı olabildiği gibi serbest formda da bulunabilmektedir (Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).



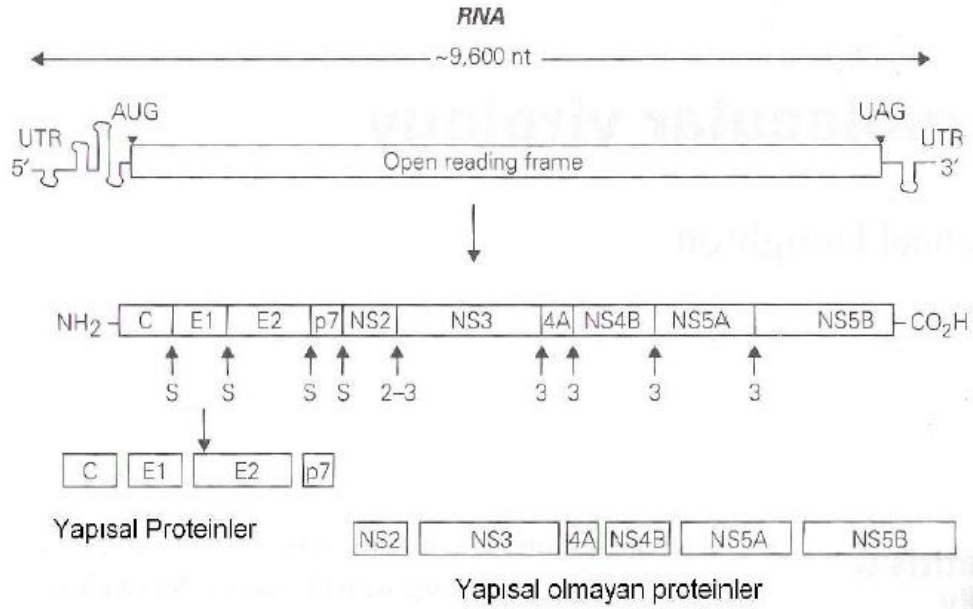
Şekil 2.2.2.1. HCV virion yapısı (Sharma S.D., 2010)

2.2.3.HCV genom yapısı

HCV'nin tek zincirli ve pozitif polariteli olan RNA molekülü, yaklaşık 9.6 kilobaz uzunluğundadır ve tek bir ORF içermektedir. Bu ORF hemen hemen tüm genomu kapsamakta ve yaklaşık 3020 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliproteini kodlamaktadır (Bahri Yıldız, 2011).

Virüs hepatosite girdikten sonra partikülden RNA salınır, ribozomlara bağlanır ve translasyona uğrar. Virion tümüyle bir mRNA gibi işlev görür. HCV ORF'sinin kodladığı büyük poliprotein proteolitik kesimle, konak peptidazları ve virüs proteazları tarafından en az 10 ayrı ürüne dönüştürülür. Bunların bir bölümü yapısal proteinlerdir ki RNA genomunun enfeksiyözitesinden ve dış ortamda stabil bir yapı halinde korunmasından sorumlu tutulmaktadır. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içerisinde replikasyonunu düzenlemektedirler. Yapısal proteinler C (öz, kor) proteini, kılıf proteinleri (E1, E2) ve p7 (NS2a) proteini olarak isimlendirilirken, genomun 5' yönünde kodlanmaktadır. Yapısal olmayan proteinler ise NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B olarak

adlandırılmakta ve genomun 3' yönünden okunmaktadır (Ersin Aşkar, 2006; Şirin Elmi, 2007).



Şekil 2.2.3.1. HCV genom organizasyonu (Bahri Yıldız, 2011)

Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik UTR (untranslated region, çevrilmeyen bölge) bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir. Bu özellik HCV viremisinin saptanması ve kantifikasyonu çalışmalarının hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur. Diğer bir deyişle, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' UTR olmuştur. 5' UTR'de, ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan 'internal ribosomal entry site (IRES)' ismi verilen bir bölge bulunmaktadır. 5' UTR bölgesi, virüs replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynamakta ve antisens oligonükleotidlere ve ribozomlara etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi için hedef teşkil etmektedir (Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008).

İlk kodlanan ve C geni ürünü olan kor proteini çok immünojeniktir ve HCV ile enfekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunmaktadır. Kor proteini viral nükleokapsidi meydana getirmekte, ayrıca viral RNA'nın bağlanmasında ve RNA translasyonunun düzenlenmesinde görev yapmaktadır (Serkan İpek, 2006; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).

Kor bölgesinin kodlanmasından sonra HCV RNA genomu E1 (gp35) ve E2 (gp70) adı verilen iki zarf glikoproteini daha kodlar. Bu iki glikoprotein, virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler ve konak hücreye tutunmada rol oynamaktadırlar (Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011; Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008). HCV genomunda en hızlı değişen bölgelerin E1 ve E2 bölgeleri olduğu saptanmıştır. Özellikle E2 bölgesinde meydana gelen bu değişiklikler etkin nötralize edici antikorlar için büyük sorun yaratmaktadır. E2 proteini, virüsün konakçı reseptörüne bağlanması için gerekli olan bölgeyi bulundurmaktadır (Şirin Elmi, 2007; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011). E2 geninin ilk 27 aminoasitine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesi sonucu, bu bölgeye “hypervariable region 1 (HVR-1)” adı verilmektedir (Serkan Öcal, 2011).

HCV'nin en önemli özelliklerinden birisi, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin düzeltme (proffreading) aktivitesinin olmamasından kaynaklanan genetik heterojenliktir. Bu sebeple HCV sürekli olarak mutasyona uğramakta ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in-vivo bulunmamaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüslerin bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar “quasispecies” olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır (Caraballo Cortes K. ve diğerleri, 2012; Serkan İpek, 2006).

Zarf proteinlerini kodlayan bölge, diğer bölgelere kıyasla daha fazla mutasyon oranına sahiptir. HVR-1'in HCV'deki genetik mutasyonlar için en sıcak bölge olduğu bulunmuştur. HVR-1'deki önemli dizi değişikliği, onu HCV tür ayırımında marker olarak kullanma imkanını sağlamaktadır (Serkan İpek, 2006).

Diğer bir yapısal protein olan p7, küçük bir protein olup E2 ve NS2 bölgeleri arasına yerleşmiştir. Translasyon sırasında hücresel sinyal peptidazlar ile E2-p7 ve p7-NS2 oluşturur. Fonksiyonel p7 membran proteini, endoplazmik retikulumda lokalizedir ve en önemli özelliği ise iyon kanalı görevi görmesidir. Bu özelliğinden dolayı, son yıllarda HVC'deki yüksek mutasyon oranları da göz önüne alındığında, p7 proteinine yani virüsün iyon kanalı aktivasyonuna etki edecek antivirallerin geliştirilebileceği ve böylece virüs replikasyonunun inaktive edilebileceği düşünülmektedir (Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011; Chandler D.E. ve diğerleri, 2012).

Diğer proteinler yapısal olmayan proteinlerdir yani virion yapısında yer almazlar. NS2 proteini bir metalloprotezdır ve aktivitesi için Zn^{+2} iyonlarına ihtiyaç duyar. NS2, NS3 proteini ile birleştiğinde proteaz aktivitesi göstermektedir ve bilinen tek işlevi NS2 ile NS3 arasındaki bağı parçalamaktır (Ergül A.A., 2003).

NS3 proteini, 631 aminoasitlik çok fonksiyonlu bir proteindir. Ayrıca bu protein bir serin proteaz olup, NS2 ile NS3 arasındaki bağı hariç diğer bütün bağları parçalamaktadır. N-terminal ucunun üçte biri serin proteaz aktivitesinden sorumluyken, C-terminal ucunun üçte ikilik kısmı ise RNA helikaz olarak görev yapmaktadır. Proteaz aktivitesi ile genom poliproteinini parçalamakta ve doğal immünite için gerekli olan hücresel proteinleri inaktive etmektedir. Helikaz aktivitesi ile ise replikasyonda görev almaktadır (Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011; Ergül A.A., 2003; Raney K.D. ve diğerleri, 2010).

Yapısal olmayan NS4A proteini 54 aminoasitlik bir protein olup, NS3 ile kompleks oluşturarak NS3 serin proteazın kofaktörlüğünü yapmaktadır. NS4A proteininin N-terminal ucu, NS3-4A kompleksinin membrana bağlanmasından sorumlu tutulmaktadır (Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011; Ergül A.A., 2003).

NS4B, endoplazmik retikulum ile ilişkili translasyona yardımcı integral membran proteinidir. Bu protein 217 aminoasit içermekte ve N-terminal bölgesi amfipatik karakter göstererek proteinin endoplazmik retikuluma taşınmasını sağlamaktadır. Bu bölge HCV replikasyonu için en önemli bölgelerden biri olarak kabul edilmektedir. NS4B proteininin tüm görevleri tam olarak bilinmemekle beraber, HCV replikasyon kompleksi için gerekli olan “ membranımsı ağ ” ların

oluşumunda görev yaptığı düşünülmektedir (Serkan Öcal, 2011; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).

NS5A proteini esas olarak HCV RNA replikasyonunda görev alan fakat hakkında henüz çok az bilginin edinildiği bir proteindir. Ayrıca bu proteinin, çeşitli hücresel proteinleri de etkilediği bulunmuştur. Polifosforile bir protein olan NS5A'nın, interferon yanıtta potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. İnterferon tedavisine yanıt ile NS5A'nın bir bölgesindeki mutasyonlar arasında korelasyon olduğu kanıtlanmıştır (Fridell R.A. ve diğerleri, 2011; Serkan Öcal, 2011).

NS5B proteini, RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi sayesinde, NS3 ile birlikte replikasyon kompleksinin ana componentlerini oluşturmaktadır. Bu protein HCV tedavisi için yapılan çalışmalarda ana hedeflerden biri olarak görülmektedir (Park I.W. ve diğerleri, 2013; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).

Genomun 3' bölgesi 27-54 nükleotidi kapsamakta ve poly-U ya da poly-A ile sonlanmaktadır. Poly-U'dan sonra ise 98 baz uzunluğunda 3'-X dizisi adı verilen bir bölge bulunmaktadır. Bu bölgenin viral genomun replikasyon başlangıcında önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (Mustafa Fatih Küçüköztas, 2008).

2.2.4.HCV replikasyonu

HCV'nin replikasyonu hakkında bilinenler yeterli olmamasına rağmen, virüsün hücreye bir yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmektedir. HCV, karaciğerin yanı sıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olabilmektedir (Serkan Öcal, 2011; Süheyla Kömür, 2010).

Virüsün yaşam döngüsü hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlamakta ve bu bağlamda LDL ve CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir. Uygun reseptöre bağlanan virüs, ardından hücre içine girmekte ve viral RNA sitoplazmada serbest kalmaktadır. Virüsün, klatrin aracılı endositoz ile hücre içine alındığı varsayılmaktadır. Soyulmanın ardından serbest kalan viral genom, 5' ucunda bulunan IRES sayesinde ribozoma bağlanmakta ve böylece translasyon başlamaktadır. Bu aşamada kor, E1, E2 ve p7 proteinleri konak

proteazları tarafından kesilerek poliproteinden ayrılmaktadır. Kalan diğer proteinler ise viral proteazlar tarafından kesime uğramaktadır. Endoplazmik retikulumda, RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde gerçekleşen RNA replikasyonundan sonra viral partiküller paketlenir, virion olgunlaşır ve konak hücrede serbest hale geçer. Virion endoplazmik retikulum membranından tomurcuklanarak ve ekzositoz yolu ile salınmaktadır (Süheyla Kömür, 2010; Serkan Öcal, 2011; Bahri Yıldız, 2011).

Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar meydana gelmekte ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotipte virüsler bir arada bulunmaktadır. Bu özellik, enfeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rol oynamaktadır (Bahri Yıldız, 2011).

2.2.5.HCV bulaş yolları ve epidemiyolojisi

HCV enfeksiyonu için risk faktörleri, intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, diyaliz, enfekte anneden doğma ve enfekte biriyle cinsel temas şeklinde sıralanmaktadır (Bahri Yıldız, 2011).

HCV RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeyde kanda bulunmaktadır. HCV'nin başlıca bulaş yolu parenteral yol olarak kabul edilmekte ve olguların % 50'den fazlasından bu bulaş yolu sorumlu tutulmaktadır. Non-parenteral yolla bulaşlar da tanımlanmasına rağmen, olguların yaklaşık % 30'unun bulaş yolu açıklanamamıştır (Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008; Ersin Aşkar, 2006).

Parenteral bulaş: Hepatit C vakalarının 1/3 ile 2/3'ünden parenteral yol sorumlu tutulmaktadır. HCV, 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral etken olmuştur. Fakat 1990 yılında kan transfüzyonu amacı ile alınan kan örneklerinde taramaların rutine girmesinden sonra virüsün bu yolla bulaş oranı son derece azalmıştır (Süheyla Kömür, 2010).

Özellikle talasemi veya hemofili hastaları gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Günümüzde birçok ülkede

donörler taranmakta ve enfeksiyon kaynağı olabilecek yüksek riskli kişiler elimine edilmektedir (Şirin Elmi, 2007; Bahri Yıldız, 2011).

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitiflik sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20'dir. Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV enfeksiyonudur. Bu hasta grubunda HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir. Hemodiyaliz ünitelerindeki HCV enfeksiyonu epidemileri genellikle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli uygulanmamasında kaynaklanmaktadır (Bahri Yıldız, 2011; Süheyla Kömür, 2010).

Böbrek, karaciğer, kalp ve kemik iliği transplantasyonlarında HCV bulaşabilirliğine ilişkin veriler elde edilmiş olup, öte yandan avasküler bir organ olan kornea transplantasyonu ile bulaş mümkün olmamaktadır. Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu açısından ciddi bir risk oluşturmaktadırlar. Bu hastalarda enfeksiyon, transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya vericide var olan enfeksiyon sonucu gelişmektedir (Şirin Elmi, 2007; Süheyla Kömür, 2010).

HCV enfeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risk faktörü sayılmakta ve bu tip bulaşa nozokomiyal bulaş adı verilmektedir. Nozokomiyal bulaş oranı hastanın kaldığı servise göre değişmekle beraber % 2-20 arasında bulunmuştur (Serkan İpek, 2006; Şirin Elmi, 2007). Hematoloji ve pediatrik onkoloji ünitelerinde hastadan hastaya bulaş sonucu salgınlar, kalp ameliyatı esnasında cerrahstan hastaya bulaş ve yayınlanan bir çalışmada ise hastadan anesteziye, ondan da 5 hastaya bulaş bildirilmiştir. Bu tip bulaş, yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımıyla gerçekleşmektedir (Bahri Yıldız, 2011).

Birçok gelişmiş ülkede intravenöz uyuşturucu madde kullanıcıları en yüksek HCV enfeksiyonu riskine sahip grubu oluşturmaktadır. Bu grupta yer alan kişiler, enfeksiyonu ortak kontamine iğne ve ekipman kullanımı ile almaktadır. Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV enfeksiyonu oranı tüm dünyada % 80'lere varan oranlarda seyretmekte olup, Türkiye'de de bağımlıların yarısından fazlasında anti-

HCV pozitif bulunmuştur. Damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında HCV enfeksiyonu çok daha hızlı gelişmekte ve yaklaşık 6-12 ay içerisinde bu kişilerin % 80'i enfekte olmaktadır (Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008; Ersin Aşkar, 2006; Bahri Yıldız, 2011).

HCV ile enfekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı sadece % 5-10 olmasına rağmen, genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (Bahri Yıldız, 2011).

Non-parenteral bulaş: Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilmektedir. Bulaş riskini artıran faktörler arasında, annede HIV ile koenfeksiyon, üçüncü trimesterde yüksek HCV viremi varlığı, damar içi uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipi gösterilmektedir. Perinatal bulaş riski ile viremi seviyesi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanı enfekte edebilmektedirler (Süheyla Kömür, 2010; Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008).

HCV RNA'nın kan dışında diğer vücut sekresyonlarında (tükürük, anne sütü, seminal sıvı, vajinal sekresyon gibi) da çok az miktarlarda bulunabileceği bildirilmiştir. Bu sıvıların enfeksiyöz olup olmadıkları tartışma konusu olmaktadır. Kronik HCV taşıyıcılarında intrafamilial (aile içi) temas, virüsün önemli bir bulaş yolunu oluşturmakta ve bu tip vakalarda tükürük, enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. HCV'nin aile içi bulaşının söz konusu olduğunu gösteren çalışmalarda HCV ile enfekte kişilerin aile bireylerinde yaklaşık % 5-11 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu bölgelerde aile içi bulaş kayda değer oranlarda bildirilmektedir (Serkan İpek, 2006; Bahri Yıldız, 2011).

HCV'nin cinsel yolla bulaşması ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen oranlar % 0-27 arasında değişmektedir. Çok eşli seksüel aktivite, profesyonel seks çalışanları, homoseksüeller, cinsel temasla bulaşan hastalığı olanlar ve hematüri veya menstrüel kanaması olanlar HCV enfeksiyonu açısından genel popülasyondan daha yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Bunun yanında virüsün bulaşma riskinin cinsel birlikteliğin süresi ya da belli bir zaman dilimindeki ilişki

sıklığı ile doğru orantılı olduğu savunulmaktadır (Serkan İpek, 2006; Şirin Elmi, 2007).

Yapılan bir çalışmada heteroseksüel ve monogami, ortalama beraberlik süresi ise 16 yıl olan 500 kişi incelenmiştir. Bu kişilerin sadece % 17'si düzenli veya sıklıkla kondom kullandığını belirtmiştir. Toplam 20 (% 4) çift anti-HCV pozitif bulunmuş ve bunların da 12'sinin viremik olduğu saptanmıştır.

Diğer geniş çaplı prospektif bir çalışmada ise HCV ile enfekte, 10 yıl süreyle takip edilen, monogami ve heteroseksüel 895 çift araştırmaya dahil edilmiştir. Haftalık ortalama cinsel beraberlik oranı % 1.8 olarak bulunmuştur. Tüm çiftler anal yolla birleşmede bulunmadıklarını, menstrüasyon sırasında seks yapmadıklarını ve kondom kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Takipte 3 (% 0.3) hastada HCV enfeksiyonu saptanmış ve bununla birlikte moleküler incelemelerle hastaların hiçbirisinin hastalığı eşlerinden almadığı ve onlara bulaştırmadığı bulunmuştur.

Nonseksüel bulaşın potansiyel mekanizması, enfeksiyöz kan veya vücut sıvılarının, bütünlüğü bozulmuş mukoza ile teması yahut diş fırçası, jilet gibi kişisel hijyenle ilgili malzemelerin ortak kullanımı şeklinde gerçekleşmektedir (Bahri Yıldız, 2011).

HCV'nin bulaş yolları ve risk faktörleri konusunda yoğun bir bilgi birikimi olmasına rağmen olguların % 10-30'unda enfeksiyon kaynağı saptanamamaktadır (Süheyla Kömür, 2010).

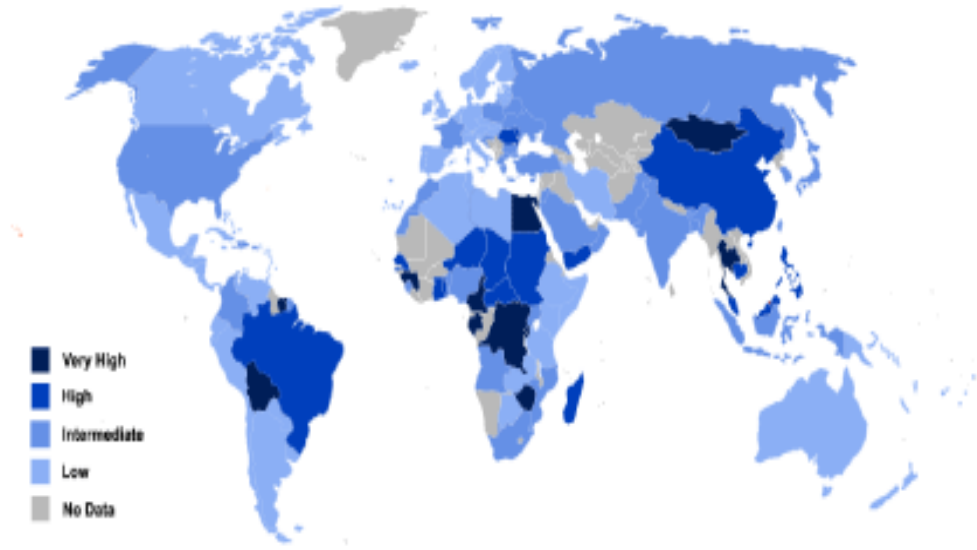
Hepatit C virüsü dünya genelinde yaygın bir virüs olup, ölümlere ve yüksek morbiditeye neden olan önemli bir virüstür. Son 15 yıl içerisinde geline nokta, dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünün HCV ile enfekte olduğu ve bu oranın da 185 milyondan fazla kişiye denk geldiğidir. HCV enfeksiyonu, karaciğer harabiyeti, siroz, HSK ve ölümle sonuçlanan bir hastalık olmakla beraber, günümüzde HIV pozitif hastaların ölümüne neden olan en büyük faktörler arasında sayılmaktadır (Messina J.P. ve diğerleri, 2015).

Akut hepatitlerin % 20'sinin, kronik hepatitlerin ise % 70'inin nedeni HCV enfeksiyonlarıdır. Akut enfeksiyonların yaklaşık % 85'inin kronikleşmesi hastalığın

ciddiyetinin en önemli göstergelerindendir (Serkan İpek, 2006). Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalar sonucu HCV'nin tüm siroz olgularının % 27, tüm HSK vakalarının ise % 25'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Uzun B. ve diğerleri, 2013). Her yıl yaklaşık olarak 500.000 kişi hepatit C virüsüne bağlı karaciğer hastalıklarından yaşamını yitirmektedir (WHO, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/)

Gelişmiş ülkelerde anti-HCV görülme sıklığı % 1-2 arasında değişmektedir. HCV enfeksiyonunun Asya ve Afrika ülkelerinde prevalansı yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte % 1 (Almanya'da % 0.6, Fransa'da % 1.1, Japonya'da 1.5-2.3, İtalya'da 2.2) civarında iken Mısır'da bu oran % 22-28'lere kadar çıkmaktadır (Süheyla Kömür, 2010).

Hepatit C görülme sıklığı Türkiye'de bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte % 1-2.4 arasında değişmektedir. Türk Kızılayı Kan Merkezi'nin 2008-2012 yılları arasındaki verileri incelendiğinde toplam 4.510.207 sivil donörde anti-HCV pozitifliğinin % 0.02-0.004 arasında olduğu gözlenmektedir. Türkiye genelindeki epidemiyolojik araştırmalara bakıldığında ise, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 5471 kişide anti-HCV pozitifliği % 0.95 olarak saptanmıştır. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin 2008-2011 yıllarını kapsayan saha çalışmasında toplam 150.216 kişi taranmış ve anti-HCV pozitiflik oranı ortalama % 0.5 olarak tespit edilmiştir (Uzun B. ve diğerleri, 2013; Tosun S., 2013).



Şekil 2.2.5.1. Dünyada HCV prevalansı (Daw M.A., 2014)

HCV insidansının en sık olduğu yaş aralığı 20-39 olarak kabul görmektedir. KHC hastalarına ise en sık 30-49 yaş grubunda rastlanmaktadır. Türkiye’de HCV insidansının yaş ile paralel bir şekilde artış gözlemlendiği bilinmektedir (Bahri Yıldız, 2011; Altındış M. ve diğerleri, 2006).

2.2.6.HCV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri

HCV enfeksiyonu akut ve kronik seyirli olsa da, çoğunlukla anikterik ve asemptomatik olması nedeniyle tanınması oldukça zordur. Virüs ile teması takiben, olguların % 15-25’inde iyileşme gözlenirken, % 75-85’inde ise kronik hepatit C enfeksiyonu gözlenmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı, hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür. Bunun yanında etnik köken (zenciler beyazlara göre daha fazla), erkek cinsiyet, diyabet, aşırı alkol kullanımı ve HBV ve HIV koenfeksiyonu kronikleşme oranını artıran diğer faktörlerdendir (Süheyla Kömür, 2010).

Akut hepatit C enfeksiyonu: Akut hepatit C enfeksiyonunun inkübasyon süresi 3-20 hafta arasında olup, ortalama 7-8 hafta olarak kabul edilmektedir. Kan ve

kan ürünleriyle bulaşta virüsün miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi kısalmaktadır. % 70-80 olgunun asemptomatik olmasından dolayı, akut hepatit C enfeksiyonu tanısını koymak oldukça zordur. Olguların % 75'inden fazlası anikterik veya subikteriktir. Akut hepatit C enfeksiyonu geçirenlerin ortalama % 25'inde spontan iyileşme olup hastalık kronikleşmezken, % 25'inde ise karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Geri kalan % 50'lik bir kısım hastada ise enfeksiyon ilerleyici bir seyir göstermektedir. Fulminan hepatit gelişimi çok az hastada rastlanmaktadır.

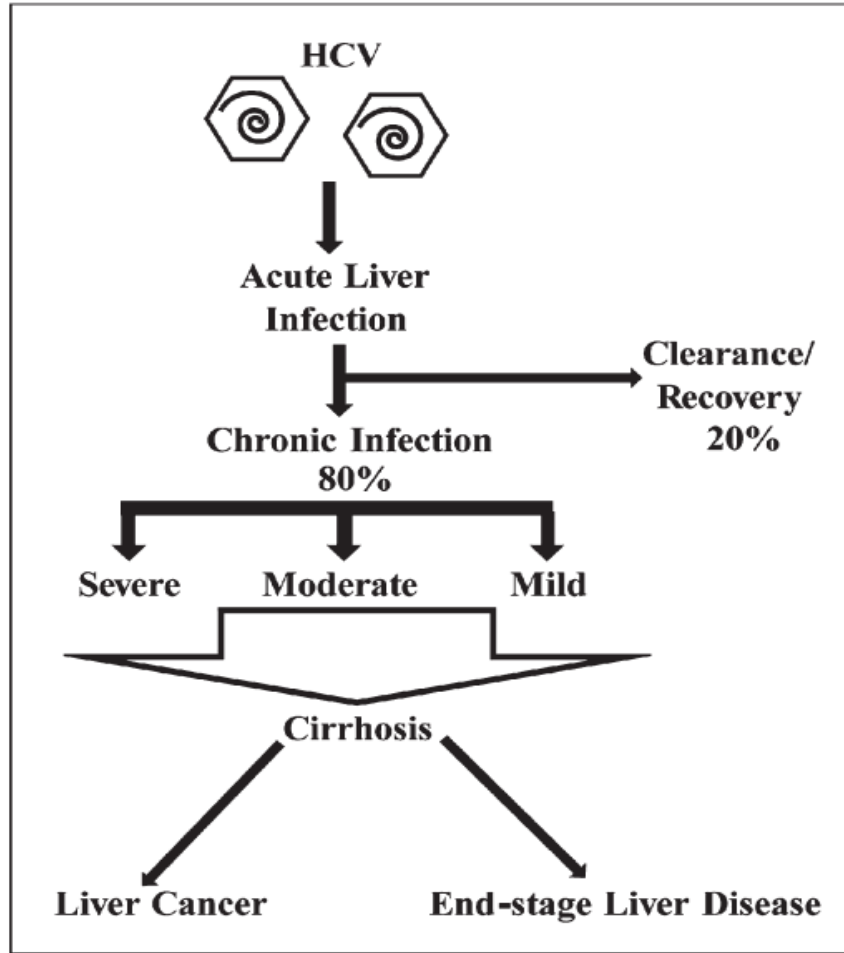
Anti-HCV genellikle virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra kanda pozitifleşmektedir. ALT yükselmesi ise genelde 4. haftadan sonra olmaktadır. ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da aralıklı yükselerek tekrar normal sınırlara gelmektedir. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşmekte ve inkübasyonun 8-12. haftaları arasında viremi pik yapmaktadır.

Akut hepatit C enfeksiyonunda klinik bulgular, akut hepatit A ve B'ye göre daha hafif seyretmektedir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı-kusma, sağ üst kadranda ağrı ve idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilmektedir.

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu: En az 6 ay boyunca serumda HCV RNA'nın pozitif saptanması, KHC olarak tanımlanmaktadır. HCV enfekte kişilerin % 55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir. Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde enfekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir (Süheyla Kömür, 2010; Bahri Yıldız, 2011).

KHC'li çoğu hastada (% 70) siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Ancak bazı hastalarda akut hepatit C'deki semptomlara benzer şekilde belirtiler görülebilmektedir. Bu hastaların fizik muayenesinde genellikle anormal bir bulguya rastlanmamakla birlikte bazı hastalarda hepatomegali saptanabilmektedir (Süheyla Kömür, 2010; Serkan İpek, 2006).

KHC enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozisin ve sonuçta siroz ve HSK'nın gelişmesidir. Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerinde sürelerde gerçekleşmektedir. KHC'nin en iyi prognostik göstergesi ise karaciğer biyopsisidir (Bahri Yıldız, 2011).



Şekil 2.2.6.1. HCV enfeksiyonu doğal seyri (Sharma S.D., 2010)

2.2.7.HCV tanısı

Hepatit C tanısı, vücutta virüsün varlığının gösterilmesi ile konulmaktadır. Bunun için en sık antikor gösterilmesine dayalı serolojik testler, viral RNA gösterilmesine dayalı nükleik asit testleri ve karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. Antikor aramak amacıyla çeşitli rekombinant ve sentetik antijenlerin kullanıldığı EIA testleri geliştirilmiştir (Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008; Şirin Elmi, 2007).

HCV enfeksiyonunun serolojik tanısında bugün en çok kullanılan tanı yöntemi antikor aranmasıdır. Anti-HCV antikorlarının arandığı EIA testlerinin duyarlılığı % 99 olup, serokonversiyon oluşumu 6-8 haftaya inmiştir. Ancak hala daha yalancı pozitiflikler bildirilmektedir. Vücutta hepatit C virüsüne karşı oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV enfeksiyonu varlığını göstermektedir (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008; Bahri Yıldız, 2011).

Virüse karşı oluşan antikorları saptamak amacıyla başlangıçta NS3 ve NS2'yi içeren tek bir rekombinant HCV klonundan (c-100-3) elde edilmiş 1. kuşak EIA testleri kullanılmıştır. Bu testlerin kullanılması ile transfüzyona bağlı hepatitlerin sayısında önemli düşüş sağlanmasına rağmen, bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri düşük olup serokonversiyonu saptamada geç (4-24 hafta arası) kaldıkları için kullanımdan kalkmışlardır. Daha sonra bunların yerini c-100-3 antijeninin yanı sıra kor (c22-3) ve NS3 (c33c) bölgesinden ek rekombinant proteinler içeren 2. kuşak EIA testleri almıştır. C33c antijeninin HCV RNA pozitifliği ile yüksek oranda (% 85) uyumlu olduğu ve HCV replikasyonunun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Yalancı pozitiflik ve negatiflik sorunları bunlarda da devam ettiği için 3. kuşak EIA testleri geliştirilmiştir. 1997 yılında kullanıma giren 3. kuşak EIA testlerine, 2. kuşak testlerindeki antijenlere ek olarak NS5 bölgesine ait antijenik yapılar eklenmiş ve duyarlılık ve özgüllüğün önemli ölçüde artması sağlanmıştır. Bu testlerin, donör taramalarında daha güvenli olduğu, serokonversiyonu daha erken saptayabildikleri ve yanlış pozitifliklerin daha az olduğu bildirilmiştir. Yeni kullanıma giren 4. kuşak EIA testleri, kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B ve NS5A gibi 3. kuşak testlerde kullanılan proteinler daha da çeşitlendirilerek, genotip 1a, 1b, 2 ve 3 virüslerinin NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek duyarlılık 3. kuşak testlere göre % 10-20 civarında artırılmıştır (Şirin Elmi, 2007; Ersin Aşkar, 2006; Mustafa Fatih Küçüköztaş, 2008).

Hepatit C prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı anti-HCV pozitiflik oranı yüksektir. Böyle durumlarda RIBA (Rekombinant Immunoblot Assay) testleri ile doğrulama yapılabilmektedir. Bu testin EIA'dan temel farkı virüsün değişik antijenlerine karşı antikor yanıtının ayrı ayrı değerlendirilmesidir. RIBA'nın özgüllüğünün yüksek ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle,

günümüzde EIA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu nedenle artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır (Bahri Yıldız, 2011; Serkan İpek, 2006).

Diğer bir tanı yöntemi ise moleküler tekniklerle HCV RNA'nın yani vireminin tespit edilmesidir. HCV RNA tayini, HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Klinikte HCV RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturmayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan enfeksiyonların tanısında ve antikoru pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca HCV RNA miktarının belirlenmesi, tedaviye yanıtta ve tedavinin izleminde de önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Moleküler yöntemlerle HCV RNA, virüsün inokülasyonundan 1-2 hafta sonra ve serolojik tanıdan 2-3 ay önce tespit edilebilmektedir (Bahri Yıldız, 2011; Özgür Mehtap, 2006; Şirin Elmi, 2007).

Sonuç olarak anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA araştırılması takip ve tedavi açısından gereklidir. Anti-HVC negatif viremili hastaların saptanmasında özellikle şüpheli ve serokonversiyon gelişmeyen olguların aydınlatılabilmesinde veya uygulanacak tedavi etkinliğinin izlenmesinde PCR ile HVC RNA tayini rutin kullanılması gereken bir yöntemdir (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

	(1)	(2)	(3)
Anti HCV	+	+	-
HCV RNA	+	-	+
(1): Hepatit C enfeksiyonu (Kronik veya akut) (2): Geçirilmiş hepatit C, Tedavi sonrası iyileşmiş hepatit C, yalancı (+) Anti HCV (3): Akut HCV enfeksiyonu-erken evre-, Bağışıklığı yetersiz bireyde HCV enfeksiyonu, yalancı (+) HCV RNA			

Tablo 2.2.7.1. Hepatit C tanısında kullanılan testler (Sonsuz A., 2007)

2.2.8.HCV tedavisi

Gelişmiş ülkelerde yaygın hepatit B aşılama programları sayesinde, bu hastalığın giderek azaldığı günümüzde, damar içi ilaç bağımlılığı gibi nedenlerle HCV'nin kontrol altına alınmasındaki güçlükler, ilaç sektörünün bütün ilgisini bu yöne kaydırmıştır. Son 20 yılda moleküler biyolojide yaşanan hızlı gelişmeler neticesinde, HCV'nin yaşam döngüsündeki moleküler yolaklar anlaşıldıkça, yeni ilaçlar geliştirilmesiyle ilgili ardı ardına önemli gelişmeler olmuştur. Tedavide ilk kullanılmaya başlanmış olan ve halen tedavinin mihenk taşı olan interferon monoterapisinin % 10 olan etkinliği son dönemde kullanıma girmiş olan iki direk etkili antiviralle birlikte % 70'in üzerine çıkmıştır (Kabaçam G., Önder F.O., 2013).

İlk kez 1990 yılında “ interferon monoterapisi ” ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında “ interferon ve ribavirin kombine tedavisi ” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedaviye geçilmiştir. Daha sonraları ise bu kombinasyon tedavideki interferon yerini pegil interferona bırakarak “ peg-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi ” kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında % 50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmiştir. Pegilasyonun amacı, ilacın hem absorpsiyon hem de dağılımını iyileştirme ile etkin konsantrasyonu uzun süre sağlamaktır. Bu tedavinin başarısı HCV genotipi ve tedavi öncesi viral yüke bağlıdır (Bahri Yıldız, 2011; Süheyla Kömür, 2010; Sabiha Gökçe Kabakçı, 2011).

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç virüsün eradikasyonudur. Fakat HCV RNA'nın karaciğer dokusundan kaybolması yok denecek kadar az olup relapslar olabilmektedir. Bundan dolayı kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğer inflamasyonu, karaciğer hasarı gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, karaciğer dışı belirtileri azaltmak ve bulaşı önlemek gibi sekonder tedavi hedefleri belirlenmiştir (Süheyla Kömür, 2010).

HCV'ye yönelik yeni ilaç çalışmalarında enfeksiyonu inhibe eden ve etki için hedef aldıkları bölgelere göre isimlendirilen küçük moleküllere odaklanılmıştır.

Kullanıma giren ilk iki direk etkili antiviral (DEA) ajan olan telaprevir ve boseprevir, NS3/4A proteaz inhibitörüdür.

HCV enfeksiyonunun başarı belirteci olarak tedavinin bitiminden 24 hafta sonra devam eden HCV RNA negatifleşmesi anlamına gelen ‘‘ Kalıcı Viral Yanıt (KVY) ‘‘ terimi kullanılmaktadır. Bu son nokta, virüsün uzun dönem eradikasyonu ve semptomlarla klinik kötüleşmede azalmayla ilişkilidir. KHC enfeksiyonunda standart tedavi (peg-interferon+ribavirin) başarısının genotip 1 için düşük oranlarda seyretmesinden dolayı, bu tip enfeksiyonlarda üçlü tedavi gündeme gelmiştir. Sonuçta kronik C hepatiti genotip 1 hastalarının standart tedavisi PegIFN, RBV ve bir DEA (boseprevir veya telaprevir)’dan ibaret üçlü tedavi şeklini almıştır.

Kullanıma giren üçlü tedavi rejimlerinin etkinliği standart tedaviye göre daha iyi olsa da, daha fazla yan etki ve artmış tablet alımı gibi nedenlerden dolayı tedaviye uyumda sorunlar yaşanmaktadır. Boseprevirle en sık rastlanan yan etkiler anemi, nötropeni ve disgözi (tat bozukluğu) iken, telaprevirle en sık rastlanan yan etkiler ise anemi, döküntü ve anorektal rahatsızlık hissidir (Kabaçam G., Önder F.O., 2013; Çakaloğlu Y., 2012).

2.2.9.HCV korunma

HCV enfeksiyonunun bir kez bulaştıktan sonra geri dönüşümünün olmaması, kesin bir tedavisinin ve koruyucu bir aşının bulunmaması nedeni ile korunma yollarının öğrenilip yaygınlaştırılarak uygulanması büyük önem kazanmaktadır.

Günümüzde kan donörlerinin rutin olarak taranması, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunu azaltmasına rağmen, HCV için tarama testlerinde 52 günlük pencere dönemindeki kişilerin saptanamaması, bu biçimde bulaşı tümüyle ortadan kaldıramamıştır. Bu nedenle erken tanıyı sağlayıcı ve rutin kullanıma uygun duyarlı testler geliştirilmelidir.

Yüksek riskli cinsel davranışlardan kaçınmak, kondom kullanmak, uyuşturucu ve alkolden uzak durmak, kan ve vücut sıvıları ile kontamine her türlü araç gerecin kişiye özel olması, sağlık merkezlerinde sıkı enfeksiyon kontrol

uygulamaları, kısacası risk faktörlerinden yola çıkarak geliştirilecek korunma yöntemlerini benimsemek potansiyel birçok kaybı önleyecektir (Özlem Kaynakgöz Özgül, 2008).

2.3.İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV)

2.3.1.HIV tarihçe

İlk kez klinik bir tablo olarak 1981 yılında A.B.D.’de tanımlanan AIDS epidemisi, yeni bir insan retrovirüsünün tanımlanmasına yol açmıştır. Sporadik olarak görülen *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve kaposi sarkomu vakaları 1981 baharına kadar alışılmamış bir problem olarak dikkati çekmemişti. Yaklaşık olarak aynı zamanlarda Los Angeles, San Fransisco ve New York şehirlerindeki sağlık merkezlerinde çalışan klinisyenler ve epidemiyologlar, özellikle genç homoseksüel erkeklerde, birlikte görülen hastalık tablolarını fark etmişler ve bu vakaları Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers of Disease Control and Prevention, CDC)’ne bildirmişlerdi. İlk bildirimlerden sonraki 6 hafta içinde 70 ilave vaka daha tanı alıp bildirilmiş ve bu yeni durum için A.B.D.’de surveyans çalışmaları başlatılmıştı. 1983 yılına kadar geçen sürede CDC’ye 1000 AIDS hastası rapor edilirken, ikinci 1000 vaka sonraki 6 ay içinde ve üçüncü 1000 vaka ise bu tarihten sadece 5 ay sonrasında eklenmiştir. Alışılmışın dışında görülen bu enfeksiyonlar tedaviye iyi cevap vermemekte ve hastalık ölümle sonuçlanmaktaydı (Tümer A., Ünal S., 2001).

1983 yılında tespit edilen AIDS etkeni HIV, önceleri araştırmacılar tarafından farklı isimlerle anılmıştır. İlk olarak lenfadenopati hastadan izole edilen etkene ‘‘ lenfadenopati ilişkili virüs (lymphadenopathy associated virüs, LAV) ‘‘ adı verilmişti. Sonraları bu virüsün T lenfositlerine tropizmi göz önüne alınarak ‘‘ insan T lenfotropik virüs (human T lymphotropic virüs: HTLV) ‘‘ ismini almıştı. 1986 yılında ise Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi bu virüsü ‘‘ İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ‘‘ olarak adlandırmıştır (Şirin Elmi, 2007).

Son yıllarda insan ve hayvanlarda yaptıkları hastalıklar ve replikasyon şekilleri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çeken retrovirüs grubu üyeleri,

hayvanlarda kesin olarak kansere neden olduğu gösterilmiş bazı virüslerin yanı sıra insanlarda da ciddi enfeksiyonlara yol açan virüsler olduğu kanıtlanmıştır. Retrovirüsler RNA virüsleri olup, yapısında bulunan RNA'dan DNA sentezleyen ters transkriptaz enzimi sayesinde bu adı almıştır. İnsanlarda AIDS etkeni olan HIV, grubun onkojenik olmayan bir üyesidir (Gülay Ergin Okay, 2006).

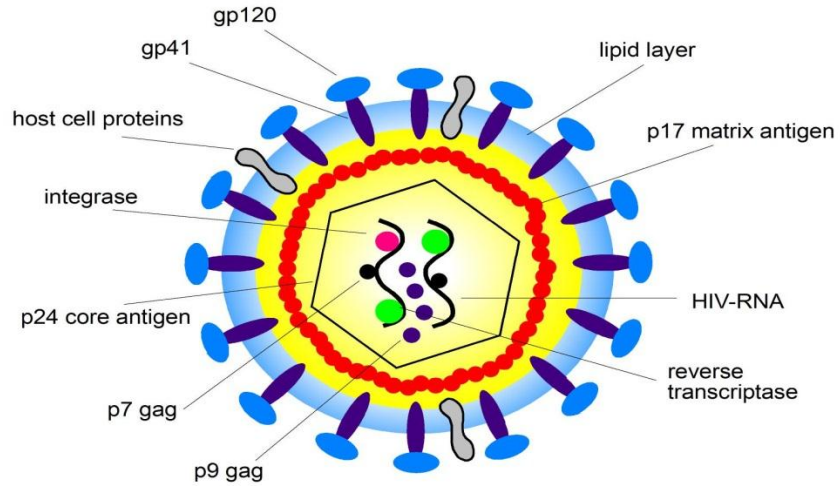
2.3.2.HIV yapısal özellikleri

HIV, *Retroviridae* ailesine mensup *Lentivirüs* genusunda tek sarmallı RNA içeren zarflı bir virüstür. Revers transkriptaz enzimi aracılığı ile viral RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çevirip konakçı genetik materyaline entegre etme özelliğine sahiptir.

Sferik yapıda, ortalama 110 nm büyüklüğünde olan HIV' in koni şeklindeki nükleokapsidini lipid zarf çevrelemektedir. Virionda bulunan matriks proteini ve majör kapsid proteini 'GAG' geninin ürünleridir. HIV partikülünün membranında zarf glikoproteini olarak bilinen 72 adet çıkıntı (peplomer) bulunmaktadır. Bu yapılar, yüzeyde bulunan gp120 ve membran içerisinde yer alan gp41 kısımları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmadaki tanıma rolünü üstlenmektedir. HIV, gp120 yüzey glikoproteini ile T lenfositler, monosit-makrofaj serisinde ve diğer bazı hedef hücrelerde bulunan CD4 reseptörleri ile bağlantıya geçip, direk füzyon ile hücre içerisine girmektedir (Şirin Elmi, 2007).

Virüsün zarfından kurtulup hücre içine girişini takiben revers transkriptaz enzimi, viral RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çevirir. Oluşan DNA, sirküler forma geçip hücre içinde serbest durabileceği gibi viral integras enzimi aracılığı ile hücre DNA'sına entegre olma özelliğine sahiptir (Gülay Ergin Okay, 2006).

HIV'in, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. HIV-1'in 9 (A-I) ve HIV-2'nin ise 5 (A-E) alt tipi vardır. HIV-1 ve HIV-2 genomları farklı olmasına rağmen, iki virüs arasında % 40 genom benzerliği belirlenmiştir (Özbal Y., 2007).



Şekil 2.3.2.1. HIV virion partikülü yapısı (Rubbert A. ve diğerleri, 2011)

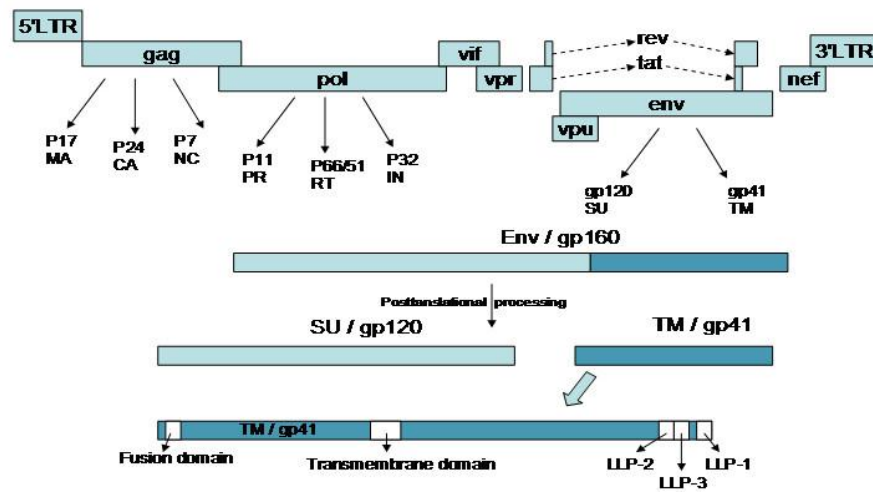
2.3.3.HIV genom yapısı

HIV genomunda iki adet pozitif polariteli birbirinin aynı olan tek iplikçikli RNA bulunmaktadır. Bu RNA, 9 kb uzunluğunda olup, 9.749 nükleotid içermektedir. RNA genomunda 9 gen bölgesi (yapısal, regülatör ve aksesuar proteinleri kodlayan genler) vardır ve 15 farklı proteini kodlamaktadır (Şirin Elmi, 2007; Özbay Y., 2007).

HIV' in yapısal genleri GAG, Pol, ENV ve LTR genleridir. GAG geni, virionda bulunan matriks (MA: p17), kapsid (CA: p24), nükleokapsid (NC: p7) ve p6 proteinlerini (gruba özgül antijenleri) kodlayan gendir. Pol (polimeraz) geni viral enzimler olan proteaz (PR: p10), polimeraz (RT: revers transkriptaz, p55/51) ve integraz (IN: p32) enzimlerini kodlamaktadır. Ayrıca RT, replikasyon sırasında sentezlenen, RNA:DNA hibridindeki RNA'yı parçalayan ribonükleaz H (Rnaz H: p66) enzimini de içermektedir. ENV geni, konak hücre membranına bağlanabilen zarf glikoproteinlerini kodlamaktadır. LTR geni ise her bir viral genomun sonunda yer almakta ve herhangi bir viral proteini kodlamazken, hem yapısal hem de regülatör görevi yapmaktadır.

HIV regülatör genleri, viral replikasyonun erken dönemlerinde sentezlenmekte ve virüs replikasyonunda görevli, virion yapısında olmayan küçük molekül proteinleri kodlayan genler olarak kabul edilmektedir. TAT (transkripsiyon transaktivatör gen), hücre çekirdeğinde yer almakta ve transaktivatör proteini olan p14'ü kodlamaktadır. REV (viral ekspresyon regülatör gen) geni hücre çekirdeğinde bulunmakta olup, viral ekspresyonu düzenleyen p19 proteinini kodlar. NEF (negatif regülatör gen) geni ise LTR promotör aktivitesini süprese eden, immün sistemi yanıltarak virüsü sitotoksik CD8⁺ T lenfositlerin atağından koruyan ve virüs replikasyonunda stimülatör rol oynayan NEF proteinini kodlar.

HIV aksesuar proteinlerini kodlayan genler ise VIF (viral enfektivite faktörü proteinini kodlar), VPU (HIV-2'de bulunmayan viral protein U'yu kodlar), VPR (viral protein R'yi kodlar) ve VPX (HIV-1'de bulunmayan viral protein X'i kodlar) genleridir (Özbay Y., 2007).



Şekil 2.3.3.1. HIV genom yapısı (Costin J.M., 2007)

2.3.4.HIV replikasyonu

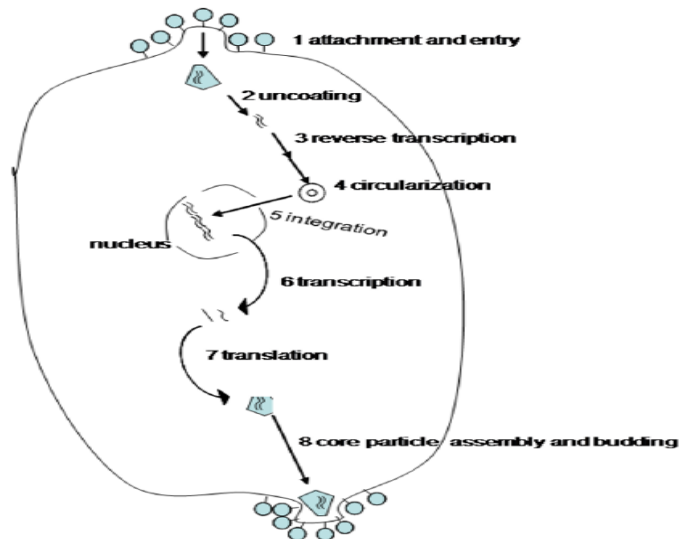
HIV replikasyonu öncelikle virüsün hücre reseptörüne tutunması ve absorbsiyonu ile başlamaktadır. HIV'in hücreye tutunması ve absorbsiyonu virüsün

zarf glikoproteini gp120 ile T yardımcı lenfosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan CD4 reseptörü arasında meydana gelir.

Virüsün hücre içine girişi ile ilgili yapılan çalışmalar, virüs ile konak hücre arasında oluşan füzyon mekanizmasının girişte rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca virüsün girişinde hücre yüzeyinde bulunan proteazın da görev aldığı düşünülmektedir.

Virüsün hücre içine girişini takiben revers transkripsiyonla viral DNA sentezi gerçekleşmektedir. Sonrasında viral DNA kesime uğramakta ve integras tarafından proviral DNA kovalent bağlarla hücre genomuna bağlanarak entegrasyon gerçekleşmektedir.

Virüsün hücre genomuna entegrasyonundan sonra proviral DNA tarafından viral mRNA, genomik RNA transkripsiyonu ve protein sentezi meydana gelmektedir. Bunların oluşumundan sonra ise tam virüs partikülü oluşmakta ve özellikle gp120 ve gp41 hücre membranına monte edildikten sonra tomurcuklanma gerçekleşerek, konak hücreden salınımla virüs serbest kalmaktadır (Gülay Ergin Okay, 2006).



Şekil 2.3.4.1. HIV replikasyon döngüsü (Costin J.M., 2007)

2.3.5.HIV bulaş yolları ve epidemiyoloji

Antiretroviral rejimlerdeki tüm gelişmelere ve yoğun aşı çalışmalarına rağmen HIV enfeksiyonu halen kontrol altına alınamamıştır. Diğer enfeksiyon hastalıkları kontrolünde olduğu gibi HIV'in kontrol altına alınmasında en önemli yöntem primer korunmadır. Bilinçli bir korunma için de HIV bulaş yollarının ve bulaş hızlarının bilinmesi son derece önemlidir.

HIV, bulaş ihtimali göreceli olarak düşük fakat sonuçları büyük olan bir enfeksiyon yaratmaktadır. Bulaş riski, hücre içindeki veya dışındaki virüsün vücut sıvısındaki konsantrasyonuna, temas süresine, virüsün hücre tropizmine, formuna ve temasta bulunan kişinin doku uyumluluğuna göre değişmektedir. HIV bulaşı cinsel temas sonucu, kan ve kan ürünleriyle temas sonrası, gebelik sırasında anneden bebeğe vertikal yolla, intravenöz ilaç kullanımı alışkanlığı ile ve mesleksel maruziyet yoluyla olabilmektedir (Şahin G.Ö. ve diğerleri, 2005).

HIV'in en önemli bulaş yolu cinsel temastır. Virüsün keşfinden sonraki ilk 10 yıl içinde yayılımın öncelikle homoseksüel ilişkiyle gerçekleştiği bildirilirken, bugün HIV enfeksiyonunun yayılımı esas olarak heteroseksüel yolla (% 70-80) olmaktadır. Korunmasız cinsel ilişkide, virüsün enfekte erkekten kadına bulaşma riski, enfekte kadından erkeğe bulaşma riskinden 20 kat fazladır. Mukoza bütünlüğünü bozan, özellikle genital ülserlerle seyreden cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı da bulaş riskini artırmaktadır. Bunun yanında çoklu cinsel eşi olduğu bilinen kişilerle, para karşılığı seks yapanlarda ve elbette HIV pozitif olduğu bilinen kişi ile korunmasız cinsel temas bulaş açısından en riskli davranışlardır.

1985 yılında HIV antikor testinin kullanıma girmesinden sonra kan ve kan ürünleriyle bulaş oldukça azalmıştır. Tam kan, eritrosit, trombosit, lökosit ve plazma transfüzyonu ile HIV bulaşabilmekte ve HIV ile enfekte bu ürünlerin transfüzyonu sonucu bulaş riski % 90-100 civarlarında olduğu bilinmektedir. Kan transfüzyonu yoluyla HIV enfeksiyonu kadınlar arasında, erkeklere göre daha siktir. Kadınlara, anemi, gebelik ve doğum komplikasyonları gibi nedenlerle daha sıklıkla kan transfüzyonu uygulanmaktadır.

Perinatal HIV bulaşı gebelik, doğum sırasında veya emzirme döneminde olabilmektedir. Seropozitif bir annenin çocuğunun HIV ile enfekte olma riski global olarak bakıldığında % 30 dolaylarındadır. HIV bulaşı, annenin kan, servikal sekresyon veya amniyon sıvısına maruziyet nedeniyle en sık (% 50-70) doğum sırasında olmaktadır. Doğum sonrası bulaş özellikle gelişmemiş ülkelerde yaygın bir emzirme alışkanlığı olduğundan sık bir şekilde görülmektedir. Emziren annelerde emzirmeyenlere kıyasla bulaşta % 10-14'lük bir artış saptanmıştır. Anneden bebeğe HIV bulaş riskini artıran faktörler, ileri dönem HIV enfeksiyonu, düşük CD4⁺ T hücre sayısı, yüksek viremi, annede vitamin A eksikliği, koryoamniyonit ve funisit varlığı, doğum eyleminin uzaması ve virüsün subtipleri etkili olmaktadır (Ünal S., Tümer A., 2001; Şirin Elmi, 2007; Şahin G.Ö. ve diğerleri, 2005).

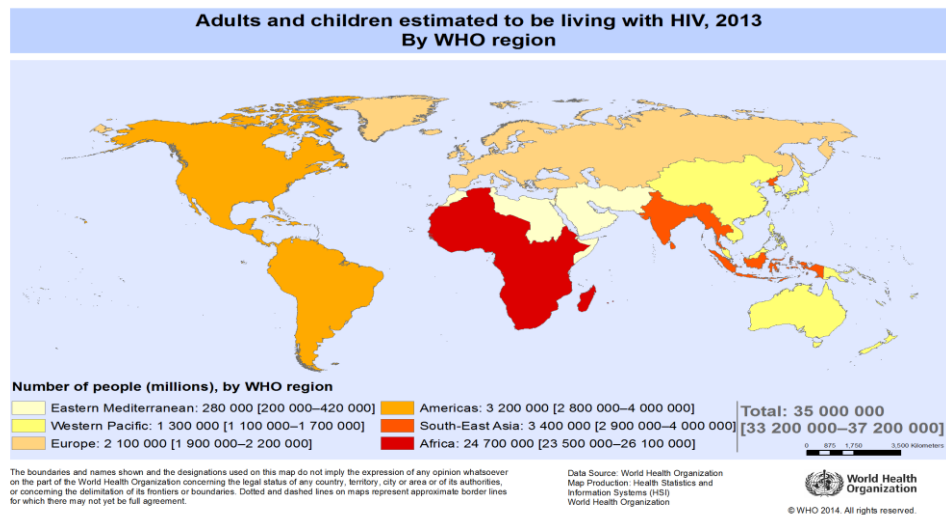
İntravenöz ilaç kullanan kişiler arasında HIV ile kontamine iğneler ve diğer enjeksiyon materyallerinin paylaşılması yoluyla bulaş gelişir. Bulaş özellikle iğne paylaşma sıklığı, aynı iğneyi paylaşan kişilerin sayısı, enjeksiyonların ortalama sayısı ve o bölgedeki HIV enfeksiyon sıklığı ile ilişkilidir.

Sağlık birimlerinde, içinde HIV bulunduran vücut sıvılarıyla perkütan veya mukozal yolla temas olabilmektedir. Bu tür temaslar sağlık çalışanlarında mesleksel olarak kazanılmış HIV enfeksiyonlarıyla sonuçlanmaktadır. Enfekte iğnelerle perkütan yaralanma mesleksel HIV bulaşında en sık görülen mekanizmadır. Mesleksel temastan korunmada en basit yöntem eldiven kullanımıdır. Eldiven kullanımının, kontamine kanın cilde ulaşan volümünü % 50'nin üstünde azaltarak bulaş riskini düşürdüğü saptanmıştır. Öte yandan, HIV boyutundaki mikroorganizmaların test edilen eldivenlerin üçte birinden geçtiği de gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, her zaman riskli girişimler sırasında eldiven kullanılmalı fakat sağlık personeli eldiven kullandığı için kendisini aşırı bir güven duygusu içinde hissetmemelidir (Şahin G.Ö. ve diğerleri, 2005).

36 HIV pozitif olgunun incelendiği bir çalışmada, kişilerin % 80'den fazlasında cinsel temasın en sık görülen bulaş yolu olduğu ve enfeksiyonun en fazla 30-40 yaşları arasında edinildiği saptanmıştır. Bu olguların çoğunda yurt dışında yaşama ve yabancı uyruklu seks işçileriyle birlikte olma hikayesi mevcuttu. Olguların sadece 1 tanesinde enfekte anneden bebeğe bulaş söz konusu iken,

hastaların hiçbirinde intravenöz uyuşturucu kullanımı ve kan ve kan ürünleri yoluyla bulaş görülmemiştir (Kaya S. ve diğerleri, 2011).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada yaklaşık 34.2-41.4 milyon HIV taşıyıcısı bulunmaktadır. Yalnızca 2014 yılı içerisinde 1-1.5 milyon kişinin HIV ilişkili hastalıklardan öldüğü bildirilmesine rağmen, aynı yıl içerisinde 2 milyon yeni HIV vakasının da geliştiği saptanmıştır. Ayrıca hastalığın tanımlandığı 1982 yılından itibaren 39.1 milyon kişinin hayatını bu hastalıktan kaybettiği bildirilmektedir. (WHO, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/).



Şekil 2.3.5.1. Dünyada HIV prevalansı (WHO, www.who.int/gho/hiv/en/)

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre, HIV enfeksiyonunun Türkiye için ilk kez rapor edildiği tarih olan 1985 yılı ile 2011 yılları arasındaki süre içerisinde toplam 5224 kişide HIV vakası izlenmiştir. Bu sayı 2012 yılı sonunda ise 6188 kişiye ulaşmış ve 1 yıl içerisinde yaklaşık 1000 yeni HIV vakasının görüldüğü saptanmıştır. Haziran 2014 verileri ise sadece 2014 yılı ilk 6 ayı içinde tanı konmuş yeni 632 vakayı göstermektedir ki, bu sayı hastalığın tanımlandığı yıldan itibaren en yüksek hasta sayısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye’de 2014 verilerine göre toplam 8238 HIV ile enfekte AIDS hastası yaşamaktadır. Bu hastalığa Türkiye’de en sık 20-49 yaşlar arası ve erkeklere % 85, kadınlara ise % 15 oranında rastlanmakta

olup, heteroseksüel cinsel ilişkiyle bulaş başlıca bulaş yolu olarak dikkat çekmektedir (Erbaydar T., Erbaydar N.P., 2012; Yemisen M. ve diğerleri, 2014; Tümer A., 2015).

2.3.6.HIV klinik bulgular ve enfeksiyonun seyri

HIV ile oluşan enfeksiyonlar, asemptomatik taşıyıcılıktan hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelere kadar varan geniş bir klinik tablo oluşturmaktadır. Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonunun tipik gidişi yaklaşık 10 yıl sürmektedir. Enfeksiyonun dönemleri; primer enfeksiyon, virüsün lenfoid organlara yayılımı, klinik latent dönem, HIV çoğalmasının artışı ve ölüm şeklindedir (Şirin Elmi, 2007; Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Primer enfeksiyonu izleyen, mukozal enfeksiyon ile ilk viremi arasında 4-11 günlük bir dönem olur; viremi yaklaşık 8-12 hafta saptanabilir. Virüs, bu süre içerisinde vücutta yaygınlaşır ve lenfoid organlar enfekte olur. Birçok hastada (% 50-75) primer enfeksiyondan 3-6 hafta sonra akut mononükleoz benzeri bir sendrom gelişir. Bu erken dönemde dolaşımdaki CD4 hücrelerin sayısında belirgin bir düşme oluşur. HIV'e karşı immün yanıt enfeksiyondan 1 hafta-3 ay sonra oluşur, plazmada viremi düşer ve CD4 hücre sayısı tekrar yükselir. Ancak, immün yanıt enfeksiyonu tamamen temizleyemez ve HIV ile enfekte hücreler lenf düğümlerinde kalırlar.

HIV enfeksiyonunda klinik latentlik dönemi 10 yıl kadar sürmekte ve bu süre içinde virüs replikasyonu yüksek düzeyde devam etmektedir. Bu hızlı virüs çoğalması ve HIV revers transkriptaz enziminin hataya açık olma özelliği nedeniyle, HIV genomundaki her nükleotidin günlük olarak mutasyona uğradığı tahmin edilmektedir (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Uzun yıllar HIV proteinlerinin sürekli sentez edilmesi, enfekte olan hücrelerde viral replikasyonun devam etmesi ve ardından enfekte konak hücrenin eliminasyonu nedeniyle bağışıklık sistemi harap olmaktadır. Sonunda hastada esas bulgular gelişir ve fırsatçı enfeksiyonlar veya neoplazmlar ile klinik tablo yani AIDS oluşur (Şirin Elmi, 2007; Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

HIV/AIDS olgularında klinik tablonun seyrini ve prognozu, HIV ile birlikte fırsatçı enfeksiyonların beraber oluşturdıkları bir süreç belirler. Hastaların yaklaşık % 80'inde mortalite fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Fıratçı enfeksiyonlar CD4 pozitif lenfosit sayısı 200 mm³'ün altına düştüğünde daha sık ortaya çıktığı için HIV/AIDS olguları daha çok hastalığın ileri evrelerinde tanı almaktadır (Gülay Ergin Okay, 2006).

Akut HIV enfeksiyonu bulguları özgül değildir; halsizlik, deri döküntüleri, baş ağrısı, bulantı ve gece terlemeleri görülebilmektedir. Erişkinlerdeki daha ciddi sendromlardan önce sıklıkla bir prodrom (ishal ve bağırsak kasılması, karında burma hissi) dönemi olmakta ve bu dönemde halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş, nefes darlığı, kronik ishal, dil üzerinde beyaz yamalar (tüylü lökoplaki, oral kandidoz) ve lenfadenopati bulunabilmektedir (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

2.3.7.HIV tanısı

Erken tanı ve buna bağlı olarak erken tedavinin, HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki olumlu etkileri olduğu, pek çok çalışmada gösterilmiştir. Erken tanı, ölüm oranını azaltmakta, yaşam beklentisini uzatmakta ve bulaşma oranlarını düşürmektedir. Bunun için hem DSÖ hem de Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) HIV taşıyıcılarının olabildiğince erken saptanmasının teşvik edilmesini ve bunu sağlayıcı düzenlemelerin yapılmasını önermektedir (Buzgan T. Ve diğerleri, 2013).

HIV enfeksiyonunun kanıtı 3 şekilde saptanabilmektedir: (1) virüsün izolasyonu, (2) antiviral antikorların serolojik olarak belirlenmesi ve (3) virüs nükleik asit veya antijenlerinin ölçülmesi.

Virüsün izolasyonu için özellikle periferik kan lenfositlerinden HIV kültürü yapılabilmektedir. En duyarlı virüs izolasyon yöntemi test örneği ile enfekte olmayan, mitojenle uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerin birlikte kültürüdür (ko-kültür). Virüs çoğalması kültür üst sıvısında 7-14 gün sonra viral revers transkriptaz aktivitesi veya virüse özgül antijenler (p24) araştırılarak saptanır.

Ancak, virüs izolasyon yöntemleri zaman alıcıdır ve araştırma çalışmalarında sınırlıdır. Bu sebeplerden dolayı HIV tanısında diğer yöntemler daha sık tercih edilmektedir (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Gen teknolojisi veya sentetik olarak elde edilen virüs antijenlerinin kullanıldığı EIA yöntemleri HIV antikor tayininde tarama testleri olarak uygulanmaktadır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri % 98'in üzerindedir. Her pozitif sonuç alternatif bir doğrulama testiyle teyit edilmelidir. Bu sayede en yaygın kullanılan doğrulama testi Western Blot yöntemidir ve HIV proteinlerine karşı antikorlar özgül moleküler ağırlıklarına göre saptanmaktadır. Virüs kor proteini p24 veya kılıf glikoproteinlerinden gp41, gp120 veya gp160'a karşı oluşan antikorlar en sık saptananlardır.

HIV antijenlerinin gösterilmesi amacıyla, EIA ile serumda, genellikle p24 kapsid proteini olmak üzere bir virüs proteininin saptanması temel alınmaktadır. Enfeksiyondan 2-3 hafta sonra saptanabilen HIV antijenleri, 8-12 hafta sonra serumda kaybolmaktadır. Antijen, antikorlar geliştikten sonra sıklıkla saptanamaz hale gelmekte (çünkü p24 proteini p24 antikorları ile kompleks oluşturur), fakat enfeksiyonun geç döneminde tekrar ortaya çıkabilmekte ve bu da kötü prognoza işaret etmektedir (Kayser F.H. ve diğerleri, 2002; Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Son zamanlarda, çok duyarlı bir yöntem olan PCR uygulaması rutin tanıya da girmiş olup, bu tekniğin günümüzdeki uygulaması ‘viral yük tayini’ olarak adlandırılmaktadır. Bu testin amacı, HIV RNA'nın standart miktarlarının katılımıyla, ticari olarak bulunan kantitatif bir Real-Time PCR yardımıyla, 1 mL kandaki virüs kopya sayısının saptanmasıdır. HIV RNA düzeyleri hastalık ilerlemesinin önemli öngörü göstergeleridir ve antiviral tedavilerin etkinliğini izlemede değerli araçlardır. Virüs nükleik asidinin aranması için kullanılan testler HIV enfeksiyonunda doğrulama testleri olarak kullanılmaktadır (Kayser F.H. ve diğerleri, 2002; Brooks F.G. ve diğerleri, 2010; Buzgan T. Ve diğerleri, 2013).

HIV tanısındaki standart uygulamada tarama için 4. kuşak EIA testleri tercih edilmelidir. Ayrıca test seçiminde p24 antijeni alt saptama sınırının, tek başına p24 antijeni saptama kitlerinininkine eşdeğer olmasına dikkat edilmelidir. Günümüzde hızlı

HIV tarama testlerinin, özellikle HIV-1+2 antikor ve p24 antijenini içeren hızlı ‘combo’ testlerin, duyarlılık ve özgüllükleri EIA testlerine yaklaşmaktadır (Buzgan T. Ve diğerleri, 2013).

2.3.8.HIV tedavisi

HIV enfeksiyonlarının tedavisi için gittikçe artan sayıda antiviral ilaçlar (viral revers transkriptaz inhibitörleri ve viral proteaz enzimi inhibitörleri) onaylanmaktadır.

Antiretroviral ilaçlarla kombinasyon tedavisi, yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi (highly active antiretroviral therapy; HAART) diye bilinmektedir. Bu tedavi sıklıkla viral replikasyonu plazmada saptanacak sınırların altına indirir, lenfoid dokularda viral yükü azaltır, fırsatçı enfeksiyonlara karşı bağışık yanıtların yerine gelmesini sağlar ve hastanın yaşam süresini uzatır. Ancak, bu terapi yöntemi bile HIV enfeksiyonunu tedavi etmede yetersiz kalmakta ve virüs, vücuttaki uzun ömürlü hücrelerin (özellikle bellek CD4⁺ T hücrelerinin) içinde latent bir şekilde durarak, HAART kesildiği zaman tekrardan replike olmaya başlamaktadır.

Monoterapi genellikle ilaca dirençli HIV mutantlarının hızla ortaya çıkması ile sonuçlanırken, virüs replikasyonunun çeşitli basamaklarını hedefleyen kombinasyon tedavisi genellikle mutantların seçilmesini geciktirmekte ve hedeflenen amaca hizmet vermektedir.

Kombinasyon tedavisi ile sonuçlar başarılı olmakta ve HIV enfeksiyonunu kronik, tedavi edilebilir bir hastalık haline getirmektedir. Viral replikasyonun uzun süre baskılanması immün işlevin yerine konması ile birlikte başarılabılır. Ancak, yine de ek ilaçların gelişmesi gerekmektedir. Var olan ilaç rejimleri komplike ve pahalıdır, her hasta tarafından tolere edilemez, toksik yan etkileri vardır ve bir çok tedavi başarısızlığına yol açmaktadırlar (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Antiretroviral tedavi şemasında temel prensip, iki adet nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilacın, bir non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü

(NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) veya integras inhibitörü (INSTI) veya reseptör antagonisti ile kombine edilmesidir.

Tedavi şeması düzenlenirken, beklenen etkinlik ve yan etkileri kadar, hastanın eşlik eden hastalıkları, doz sıklığının günlük yaşantısına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçlarının da dikkate alınması gerekmektedir. Daha önce tedavi almamış hastalarda kullanılması önerilen tedavi şemaları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Buzgan T. Ve diğerleri, 2013).

Tablo 5. Tedavi Almamış Hastalar İçin Önerilen Şemalar

Önerilen Kombinasyon			
İLK SEÇENEK			
NRTI-NNRTI	Tenofovir / Emtrisitabin + Efavirenz (TDF / FTC) + (EFV)		
NRTI-P I	Tenofovir / Emtrisitabin (TDF / FTC)	ve	Lopinavir / ritonavir veya (LPV / R)
			Darunavir * / Ritonavir veya (DRV / R)
			Atazanavir * / Ritonavir (ATV / R)
NRTI-INSTI	Tenofovir / Emtrisitabin + Raltegravir* (TDF / FTC + RAL)		
İKİNCİ SEÇENEK			
NRTI-NNRTI	Zidovudin / Lamivudin (ZDV / 3TC)	ve	Efavirenz veya (EFV)
	Abakavir / Lamivudin + Efavirenz (ABC* / 3TC) + (EFV)		Nevirapin (NVP*)
	Tenofovir / Emtrisitabin + Nevirapin (TDF /FTC) + (NVP*)		
NRTI-P I	Zidovudin / Lamivudin (ZDV / 3TC) veya Abakavir / Lamivudin (ABC / 3 TC)	ve	Lopinavir / ritonavir veya (LPV / R)
			Darunavir * / ritonavir veya (DRV / R)
			Atazanavir * / ritonavir (ATV / R)
NRTI-INSTI	Zidovudin / Lamivudin + Raltegravir* (ZDV / 3TC) + (RAL)		

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emtrisitabin; INSTI, integras inhibitörü; NNRTI, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin.

^(*): Halen ülkemizde bulunmamaktadır.

^(*): ABC aşırı duyarlılığı riski nedeniyle, bu ilaca başlanmadan önce hastanın HLA-B*5701b doku ti-pinde olmadığı belirlenmelidir.

^(*): NVP, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, CD4 T lenfosit sayısının >250 hücre/mm³ olan kadın-larda ve CD4 T lenfosit sayısının >400 hücre/mm³ olan erkeklerde karaciğer toksisitesine neden olduğu için kulla-nılmamalıdır.

Şekil 2.3.8.1. HIV için kullanılması önerilen tedavi şemaları (Buzgan T. Ve diğerleri, 2013)

2.3.9.HIV korunma

Dünyaya yayılan HIV epidemisinin kontrolü için en iyi umut güvenli ve etkili bir aşıdır. Ancak HIV'e karşı aşı geliştirilmesi oldukça zordur, çünkü HIV hızla mutasyona uğramakta, enfekte olan hücrelerde eksprese olmamakta ve primer enfeksiyondan sonra konak immün sistemi tarafından tamamen temizlenmemektedir (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

HIV/AIDS'de henüz tam bir kür elde edilebilecek tedavinin olmayışı ve aşı çalışmalarının da devam etmesi nedeni ile epideminin kontrolünün zor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaşam kalitesini artırıp, yaşam süresini uzatan antiretroviral tedavilerin ve fırsatçı enfeksiyonların profilaksisinde ve tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olması, kullanım güçlükleri ve yüksek maliyetli olması erken dönemde HIV/AIDS'e özel bir önemin verilmesini ve hastalıkla ilgili eğitimlerin, bilgilendirmelerin hızla yapılmasını kaçınılmaz kılmaktadır.

Korunma, virüsün cinsel yolla, kan yolu ile ve anneden bebeğe geçişi önleme esasına dayanmaktadır. En sık bulaş yolu cinsel temasla olduğu için bu yolla korunma büyük önem taşımaktadır. Enfekte olmayan partnerle monogamik bir ilişki sürdürmek ile HIV enfeksiyonunun bulaşı önlenmektedir. Cinsel temas sırasında prezervatif kullanılmasının koruyuculuğu, prezervatifin lateks olması, doğru ve devamlı kullanılması, yırtık veya delik olmaması kaydıyla ispatlanmıştır (Tümer A., Ünal S., 2001).

HIV kan ile bulaşabileceği için bütün donör kanları antikor yönünden test edilmelidir. Kan vericilerinin virüs bulaşması yönünden yaygın bir şekilde taramalarının yapıldığı ve kontamine kanın reddedildiği ortamlarda kan tranfüzyonu ile bulaşma neredeyse ortadan kalkma seviyesine inmiştir (Brooks F.G. ve diğerleri, 2010).

Anneden bebeğe geçişte önemli olan, HIV prevalansı yüksek olan bölgelerde doğurganlık yaşındaki ve HIV enfeksiyon riski belirlenmiş olan kadınlara tüm bulaş yollarını öğretebilmektedir. Eğer kadın HIV pozitif ise ve buna rağmen gebe

kalmışsa erken dönemde kürtaj yapılması pek çok ülke tarafından kabul edilmektedir. Anne adayı bebeği doğurmakta ısrarlı ise gebeliğin son trimesterinde anneye, doğumdan sonra ise bebeğe antiretroviral tedavi başlanmakta ve hasta yakın takibe alınmaktadır (Tümer A.,  nal S., 2001).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda, YDÜ Hastanesi'nin faaliyete geçiş tarihi olan 01 Temmuz 2010 ile 30 Haziran 2014 tarihlerini kapsayan 4 yıllık süre zarfında YDÜ Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na başvuran ve HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV tarama testlerinden tümünü ve/veya herhangi ikisini ve/veya herhangi birini yaptıran kişiler değerlendirildi. Çalışma grubumuzu kan donörleri, sivil-askeri halk, turistler ve ülkemize Türkiye ve diğer yabancı ülkelere çalışmak, ikamet etmek ve öğrenim görmek amacıyla gelen ve yasal olarak söz konusu tarama testlerini yaptırmak zorunda olan kişiler oluşturmuştu.

Bu araştırmada, çalışma grubunu oluşturan kişilerin uyruk, yaş, cinsiyet ve hastanemize başvuru sebepleri gibi demografik özellikleri ele alınarak, HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarının bu parametrelerle olan ilişkileri incelendi.

Laboratuvarımızda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testleri kemilüminesans enzim immünoassay (CEIA) yöntemiyle (Architect i2000 SR, Abbott, A.B.D.) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Tarama testlerinin eşik değeri (S/CO) ≤ 1 'dir ve bu değerin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS versiyon 18 paket programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Araştırmamızda, YDÜ Hastanesi bünyesinde yer alan Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na herhangi bir sebeple başvuran ve HBsAg (n: 25.068 kişi), anti-HCV (n: 24.973 kişi) ve anti-HIV (n: 24.044 kişi) tarama testlerini yaptıran toplam 25.442 kişi incelemeye alındı. HBsAg testi çalışılan 25.068 kişiden 339'unda (% 1.35) pozitiflik saptanırken, anti-HCV testi bakılan 24.973 kişi arasında 31 kişide (% 0.1) ve anti-HIV taraması yapılan 24.044 kişinin 9'unda (% 0.04) pozitif sonuçlar elde edildi. HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV test sonuçları sırasıyla Tablo 4.1., Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Araştırmaya alınan kişilerde HBsAg test sonuçları

HBsAg	n	%	Toplam (%)
Bakılmadı	374	1,5	1,5
Pozitif	339	1,35	2,8
Negatif	24729	97,2	100,0
Toplam	25442	100,0	

Tablo 4.2. Araştırmaya alınan kişilerde anti-HCV test sonuçları

Anti-HCV	n	%	Toplam (%)
Bakılmadı	469	1,8	1,8
Pozitif	31	0,1	2,0
Negatif	24942	98,0	100,0
Toplam	25442	100,0	

Tablo 4.3. Araştırmaya alınan kişilerde anti-HIV test sonuçları

Anti-HIV	n	%	Toplam (%)
Bakılmadı	1398	5,5	5,5
Pozitif	9	0,04	5,5
Negatif	24035	94,5	100,0
Toplam	25442	100,0	

Çalışmaya alınanların 17.529 (% 69)' u erkek, 7.913 (% 31)'ü kadın ve yaş ortalamaları 34.32 ± 14.24 (aralık: 0-102) idi. HBsAg testi çalışılan kişilerin 17.302 (% 69)'si erkek ve 7.766 (% 31)'sı kadındı. Erkeklerin 269 (% 1.6)'u HBsAg pozitif iken, kadınlarda ise bu oran 70 kişide % 0.9 şeklinde saptandı. Anti-HCV testi bakılan kişilerin 17.292 (% 69)'sinin erkek ve bunlardan 20 hastanın (% 0.12) anti-HCV pozitif olduğu belirlenirken, 7.681 (% 31) kişinin kadın ve bunların da 11 (% 0.14)'inin pozitif olduğu yaptığımız araştırmanın sonuçlarındandı. Cinsiyet açısından HBsAg ve anti-HCV seropozitifliği karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). HIV açısından incelendiğinde ise toplam 16.815 (% 70) erkek ve 7.229 (% 30) kadın taranmış olup, tüm anti-HIV pozitifliklerinin erkeklerde (% 100, n: 9) bulunduğu dikkat çekiciydi.

Çalışmamızda toplam 113 farklı uyruktan kişi incelemeye alındı. Çalışma grubumuzu oluşturan 25.442 kişinin 12.808 (% 50.3)'i T.C., 7.396 (% 29.1)'sı K.K.T.C. ve geri kalan 5.238 (% 20.6)'i ise yabancı ülke vatandaşı idi. Yabancı ülkelerden en fazla Pakistan (n: 871), Nijerya (n: 843), Suriye (n: 435), Türkmenistan (n: 420), İngiltere (n: 329) ve Irak (314)'tan insanın incelendiği saptandı. HBsAg'nin % 5.7 (n: 48) ile pozitif olduğu Nijerya ilk sırada yer alırken, K.K.T.C. uyruklu 7.188 kişideki pozitiflik % 0.8 (n: 59) ve T.C. uyruklu 12.684 kişideki pozitiflik oranı ise % 1.3 (n: 164) şeklinde tespit edildi. K.K.T.C. ve T.C. uyruklu vatandaşların dışında kalan diğer tüm yabancı ülke vatandaşlarındaki HBsAg pozitifliğinin % 2.2 (n: 116) olduğu görüldü (Tablo 4.4.).

Anti-HCV'deki duruma bakıldığında, Azerbaycan ve Türkmenistan uyruklu bireylerin seropozitiflik açısından ilk iki sırayı aldığı görüldü. Azerbaycan ve Türkmenistan uyruklu bireylerde anti-HCV seropozitiflik oranları sırasıyla; % 4 (n: 4) ve % 3.1 (n: 13)'di. K.K.T.C. uyruklularda (7.152 kişi) pozitiflik oranı % 0.014 (n: 1) ve T.C. uyruklularda (12.622 kişi) ise % 0.06 (n: 7)'lik oranlar bulundu. K.K.T.C. ve T.C. uyruklular dışında kalan diğer tüm yabancı ülke vatandaşlarındaki anti-HCV pozitifliği % 0.4 (n: 23) olarak saptandı (Tablo 4.4.).

Anti-HIV açısından taranan kişilerden, 117 Zimbabve uyruklu vatandaşın 2'sinde (% 1.7) pozitiflik saptanırken, K.K.T.C. vatandaşlarındaki pozitiflik oranı 6.559 kişide % 0.03 (n: 2) ve T.C. uyruklularda ise % 0.008 (n: 1) idi. K.K.T.C. ve T.C. vatandaşları dışında kalan diğer kişilerdeki anti-HIV pozitiflik oranı % 0.19 (n: 6) olarak bulundu (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Çalışmada pozitiflik saptanan kişilerin ülkelere göre dağılım sonuçları (% , n)

	K.K.T.C.	T.C.	Diğer ülkeler	Toplam
HBsAg	% 0.8 n: 59	% 1.3 n: 164	% 2.2 n: 116	% 1.35 n: 339
Anti-HCV	% 0.014 n: 1	% 0.06 n: 7	% 0.4 n: 23	% 0.1 n: 31
Anti-HIV	% 0.03 n: 2	% 0.008 n: 1	% 0.19 n: 6	% 0.04 n: 9

Çalışmaya alınan bireylerin % 54'ünün (n: 13.743) adamıza çalışma ve/veya öğrenim görme ve/veya oturma izni almak için geldiği görülmüş olup, % 16.5'lik (n: 4.202) bir kısmın ise kan bankasına donör olarak başvurduğu tespit edildi. Bu 13.743 kişideki HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranları sırasıyla % 1.76, % 0.16 ve % 0.07 şeklindeydi. Geri kalan tüm bireylerde ise seropozitiflik oranları sırasıyla % 0.86, % 0.08 ve % 0.02 olarak saptandı. Her iki grup arasında HBV, HCV ve HIV seroprevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Araştırmamızda HBsAg seropozitifliği erkeklerde % 1.1 (n: 269) ve kadınlarda % 0.3 (n: 70) şeklinde tespit edilirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bunun yanında HBsAg seropozitiflik yüzdelерinin yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%) Tablo 4.5.'de gösterilmiştir. Buna göre en fazla

HBsAg pozitifliği iki cinsiyette de 20-39 (% 57.8) yaş grubunda görülürken, bu hastaların % 81.1'inin erkek ve % 18.9'unun ise kadın olduğu elde edilen veriler arasındaydı. ≤ 19 yaş, 40-59 yaş ve ≥ 60 yaş gruplarında elde edilen sonuçlar sırasıyla; % 6.2, % 30.1 ve % 5.9 şeklindeydi.

Tablo 4.5. HBsAg pozitiflik olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%)

Cinsiyet/Yaş	≤ 19 yaş % (n)	20-39 yaş % (n)	40-59 yaş % (n)	≥ 60 yaş % (n)	Toplam % (n)
Erkek	% 6.7 (18)	% 59.1 (159)	% 28.9 (78)	% 5.3 (14)	% 100 (269)
Kadın	% 4.3 (3)	% 52.9 (37)	% 34.3 (24)	% 8.5 (6)	% 100 (70)
Toplam	% 6.2 (21)	% 57.8 (196)	% 30.1 (102)	% 5.9 (20)	% 100 (339)

Çalışmaya aldığımız kişilerde anti-HCV seropozitifliği cinsiyete göre incelendiğinde, 20 erkeğin (% 0.08) ve 11 kadının (% 0.04) anti-HCV pozitif olduğu tespit edildi. Yaş gruplarına bakıldığında ise, HBsAg için elde edilen sonuçlara paralel bir şekilde anti-HCV'de de seropozitiflik en fazla % 58'lik oranla 20-39 yaş grubunda bulundu. Anti-HCV seropozitiflik yüzdelерinin yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%) Tablo 4.6.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Anti-HCV pozitif olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı (%)

Cinsiyet/Yaş	≤ 19 yaş % (n)	20-39 yaş % (n)	40-59 yaş % (n)	≥ 60 yaş % (n)	Toplam % (n)
Erkek	% 0 (0)	% 45 (9)	% 45 (9)	% 10 (2)	% 100 (20)
Kadın	% 0 (0)	% 81.8 (9)	% 18.2 (2)	% 0 (0)	% 100 (11)
Toplam	% 0 (0)	% 58 (18)	% 35.5 (11)	% 6.5 (2)	% 100 (31)

Elde ettiğimiz sonuçlara göre anti-HIV pozitif bireylerin (n: 9) tümünün erkek (% 100) olduğu ve bunlardan 7 (% 77.8)'sinin 20-39 yaş grubunda ve 2 (% 22.2)'sinin ise 40-59 yaş grubunda olduğu tespit edildi.

5.TARTIŞMA

HBV'nin, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de en ciddi sağlık sorunlarının başında geldiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 400 milyon kişinin kronik olarak HBV virüsü ile enfekte olduğu rapor edilmektedir. Viral hepatitlerden HBV, akut hepatit, akut fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve HSK gibi ciddi karaciğer hastalıklarına yol açabilen virüslerden bir tanesidir (Yamazhan T., 2011; Artan M.D., Güleser G.N., 2006).

Düşük endemisite bölgeleri, HBV taşıyıcılık oranının % 2'nin altında olduğu bölgeler olup, ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada ve Yeni Zelanda gibi ülkeler (HBsAg pozitifliği % 0.25-2) bu grupta yer almaktadır (Tunga Barçın, 2010; Ersin Aşkar, 2006).

Orta endemisite bölgelerinde (% 2-7) bulunan Kuzey Afrika ülkeleri, Orta Doğu ülkeleri, Japonya, Rusya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye ve adamızın da içinde bulunduğu Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdeki HBsAg pozitifliği, dünya nüfusunun yaklaşık % 43'ünü oluşturmaktadır.

Yüksek endemisite bölgeleri (% > 7), sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Tayland, Hong Kong ve Alaska sayılabilir. Bu bölgelerde yaşayan nüfus, dünya nüfusunun yaklaşık % 45'ini oluşturmakta ve insanların hayat boyu HBV ile karşılaşma riski % 60'dan fazla olmaktadır (Emine Tekin, 2009; Ersin Aşkar, 2006). Araştırmamızda ülkelere göre yapılan analizler sonucun HBsAg seropozitifliğinin en yüksek Nijerya'lı kişilerde (% 5.7) olduğu saptanmıştır.

Asya-Pasifik bölgesinde sadece Japonya'da HBV'nin % 17 oranında HSK'ya neden olduğu bulunmuşken, Hindistan, Singapur, Kore ve Vietnam'da bu oran % 80-90'lara ulaşmaktadır. Tayvan'da HBsAg pozitifliği % 15-20 oranlarında olup, bunların % 40-50'si perinatal yolla gerçekleşmiştir. Afrika kıtasında, Tunus ve Fas hariç olmak üzere diğer bölgelerde (özellikle Batı ve Doğu Afrika) kronik hepatit B enfeksiyonunun % 7-26 arasında olduğu belirlenmiştir. Özellikle Senegal'de nüfusun % 90'dan fazlası yaşamları boyunca HBV ile karşılaşmakta ve enfekte olmaktadır. Orta Doğu ülkeleri olan Mısır, Ürdün, Filistin, Yemen ve Suudi Arabistan gibi

lkelerde ise HBV taşıyıcılık oranları % 18.5'lere kadar ulaşmaktadır (Bahri Yıldız, 2011).

1999-2009 yılları arasında yapılan ve tüm Türkiye genelini kapsayan çalışmalarda HBsAg prevalansı ortalama % 4.6 olarak bulunmuş ve yaklaşık 3.3 milyon kişinin KHB hastası olduğu belirlenmiştir (Doni N.Y. ve diğerleri, 2014). Türkiye Kızılayı Kan Merkezi verileri incelendiğinde HBsAg pozitifliği 1985 yılında % 6.7 iken, 1995 yılında % 4.7 olarak saptanmış ve bu süre zarfında toplam 5.023.984 donrdeki ortalama pozitiflik % 5.1 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda TKAD, Türkiye'nin tümünü kapsayan bazı önemli çalışmalar gerçekleştirmiş ve 2008-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 18 yaş üzeri 5471 kişiye ulaşılarak, HBsAg pozitifliğini % 4 olarak rapor etmişlerdir. VHSD'nin ülkenin tüm coğrafik bölgelerini ve birçok şehrini kapsayan 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirmiş olduğu 4 yıllık araştırmalarında, toplam 150.298 kişi incelenmiş ve HBsAg pozitifliği ortalama % 2.5 bulunmuştur. Tüm bu veriler ışığında beklenene uygun şekilde Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBsAg pozitifliği en yüksek düzeyde saptanmış ve bunu İç Anadolu bölgesi izlemiştir. Sonuç olarak Türkiye genelinde hepatit B enfeksiyonunda belirgin bir azalmanın olduğu görülmekte fakat doğuya doğru gidildikçe sonunun hala devam ettiği düşünülmektedir (Tosun S., 2013). Bizim çalışmamız sonucunda ise T.C. uyruklu bireylerdeki HBsAg seropozitiflik yüzdesi % 1.3 şeklinde bulundu.

K.K.T.C.'de, bulaşıcı hastalıklarla ilgili yapılan çalışmaların az ve yetersiz sayıda olmasından dolayı tatmin edici veri bulunmamakla birlikte, Kıbrıs adası HBV prevalansı açısından orta endemisiteli bölgeler arasında gösterilmektedir. Ayrıca Kıbrıs adası ile yakın ilişkileri bulunan Türkiye ve Yunanistan da orta derecede endemik ülkeler sınıfına girmektedir (Kurugöl Z. ve diğerleri, 2009). K.K.T.C.'de HBV ile ilgili 2006 yılında yayınlanan ve retrospektif olarak toplam 17.545 kişinin (kan donörleri, askerler, normal popülasyon) incelendiği bir çalışmada HBsAg pozitifliği % 2.46, HBV DNA pozitifliği ise % 2.25 olarak bulunmuştur (Altındis M. ve diğerleri, 2006). 2009 yılında, sadece 30 yaş altı yerli popülasyonu (585 kişi) kapsayan diğer bir çalışmada HBsAg pozitifliği % 0.85 olarak tespit edilmiş ve K.K.T.C.'nin düşük endemite gösteren ülkeler arasında yer alması gerektiği

vurgulanmıştır (Kurugöl Z. ve diğerleri, 2009). 2012 yılında bir hastaneye başvuran 1500 kan donöründe (753 kişi T.C., 672 kişi K.K.T.C. ve 74 kişi diğer ülke vatandaşı) yapılan diğer bir çalışmada HBsAg pozitifliği T.C. vatandaşlarında % 0.33, K.K.T.C. vatandaşlarında % 0.2, diğer ülke vatandaşlarında % 0.06 ve toplamda % 0.6 olarak tespit edilmiştir (Süer H.K. ve diğerleri, 2012). 2014 yılında yapılan diğer bir prevalans araştırmasında 16.372 kişide HBsAg seropozitifliği bakılmış ve % 1.4'lük gibi bir sonuca rastlanmıştır (Güler, E. ve diğerleri, 2014). Son olarak 2015 yılında Kuzey Kıbrıs'taki HBV genotip dağılımını ele alan bir çalışmada ise HBsAg pozitiflik oranı 13.892 kişide % 1.1 bulunmuştur (Arıkan A. ve diğerleri, 2015).

Önceki yıllarda yapılan araştırmalarda, adamızın da yer aldığı Akdeniz havzası ülkelerinin HBV açısından orta endemik ülkeler arasında gösterilmesine rağmen, çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz seropozitiflik oranlarına (toplamda % 1.35, K.K.T.C. vatandaşları % 0.8) göre ülkemizin, düşük endemisiteli ülkeler arasında yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda bulunan yabancı uyruklulardan, Pakistan ve Nijerya'lı vatandaşların fazla olması, bu ülkelere adamıza çok sayıda kişinin göç ettiğini göstermektedir. HBsAg pozitiflik oranının en yüksek (% 5.7) Nijerya vatandaşlarında görülmesi, özellikle yabancı uyruklu kişilerin adanın seroprevalansı üzerinde önemli etkiye bulunduğunu kanıtlamaktadır.

HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık olduğu ve cinsiyetler arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu çalışmalar görülürken, bunun yanında erkeklerdeki oranın yüksekliğine dikkati çeken fakat istatistiksel bir farkın olmadığını ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır (Asan A., 2007). Çalışmamız sonucu HBsAg seropozitifliğinin en fazla genç popülasyonda (20-39 yaş) görülmesi ülkemize öğrenim görmek ve çalışma izni almak amacıyla farklı ülkelere genç yetişkin neslin geldiğini göstermektedir. Bunun yanında K.K.T.C. devletinin düzenlemiş olduğu yasaların da, elde ettiğimiz düşük oranlara büyük ölçüde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yasaya göre HBsAg'si pozitif saptanan kişiler eğer HBV DNA' sını negatifse ülkede kalmaya hak kazanırken, HBV DNA testi pozitif olanlar

ülke sınırları dışına gönderiliyorlar. Uygulanan bu yasalar aynen HCV ve HIV için de geçerli sayılmaktadır.

Hepatit C virüsü, sinsi bir klinik gidişin ardından kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine yol açan ve dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünün taşıyıcısı olduğu düşünülen bir virüstür. Bu oran HIV enfeksiyonunun dört katı olup, önümüzdeki yıllar içinde HCV orijinli karaciğer yetmezliği ve HSK'dan ölüm oranları AIDS sonucu olan ölümlerden daha yüksek olacağı düşünülmektedir. Türkiye'deki her dört siroz hastasının birinde, etkenin HCV olduğu bilinmektedir. HBV'ye karşı yürütülen aşı çalışmaları ile önümüzdeki 30 yıl içinde HBV ilişkili hastalıkların azalacağı ve bu nedenle kronik hepatitlerin en önemli nedeninin HCV olacağı bariz bir şekilde fark edilmektedir (Kölgelir S. ve diğerleri, 2003).

HCV prevalansının Kuzey Avrupa ülkelerindeki oranı % 1'den düşükken, Asya ve Afrika ülkelerinde ise prevalans yüksek sayılmaktadır. En düşük prevalanslı ülkelerden İngiltere ve İskandinav ülkelerinde oranlar % <1 şeklindeyken, yüksek prevalansa sahip Mısır'da oranlar % 17-26'lara kadar ulaşmaktadır. Düşük prevalansı olan ancak nüfusu gelişmiş ülkelerde, örneğin Almanya'da prevalans % 0.6, Kanada'da % 0.8, Fransa ve Avustralya'da ise % 1.1'dir. Daha yüksek prevalans oranları A.B.D.'den (% 1.8), Japonya'dan (% 1.5-2.3) ve İtalya'dan (% 2.2) bildirilmiştir (Barut H.Ş., Günel Ö., 2009).

2014 yılında İstanbul'daki sığınmacıları ele alan bir çalışmada anti-HCV sıklığı % 12.2 olarak bulunmuştur. Sığınmacılar en sık Afganistan, Türkmenistan ve Azerbaycan kökenliydi ve çoğunluğu erkekti (Yaşar K.T. ve diğerleri, 2014). Çalışmamız sonucunda anti-HCV seropozitifliğinin yabancı ülke vatandaşlarında benzer oranlarda olduğu bulunmuş ve Azerbaycan (% 4, n: 4) ve Türkmenistan (% 3.1, n: 13) kökenli vatandaşlardaki seropozitiflik oranlarının en yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak anti-HCV seropozitif bireyler, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise erkek ve kadın arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

HCV ile ilgili ilk spesifik testin 1989 yılında kullanılmaya başlanmasından sonra Türkiye'de yapılan çalışmalarda enfeksiyonun seroprevalansı genel olarak

ortalama % 0.2-2 arasında bulunmuş olup, dağılımın oldukça heterojen olduğu görülmüştür (Kölgelir S. ve diğerleri, 2003). Bizim çalışmamızda HCV seroprevalansı açısından incelediğimiz 12.622 Türkiye vatandaşı anti-HCV pozitiflik oranı % 0.06 (n: 7) olarak bulundu.

K.K.T.C.'de Ocak 2000-Ocak 2001 yılları arasındaki bir yıllık süre zarfında kan donörlerini, askerleri ve normal popülasyonu kapsayan 17.545 kişilik bir çalışmada anti-HCV pozitifliği % 0.4 olarak bulunmuştur (Altındis M. ve diğerleri, 2006). Temmuz 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında sadece 1500 gönüllü kan donöründe yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitif bireye rastlanmamıştır (Süer H.K. ve diğerleri, 2012). 2014 yılında yayınlanan ve 16.400 kişinin incelendiği diğer bir araştırmada ise toplam 144 (% 0.9) kişinin anti-HCV pozitif olduğu gösterilmiştir (Güler E. ve diğerleri, 2014). Araştırmamızda saptanan anti-HCV seropozitiflik oranı, K.K.T.C. uyruklularda % 0.014 (n: 1) ve diğer yabancı uyruklu vatandaşlarda ise % 0.4 (n: 23)'tü. Toplamda elde edilen anti-HCV seropozitiflik yüzdesi ise % 0.1 olarak tespit edildi.

Bilindiği gibi akut HCV enfeksiyonlarının bir kısmı kendiliğinden iyileşme gösterirken, enfekte olan kişilerin % 50-80'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet HCV kronikleşmesinde bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (Çelik C. ve diğerleri, 2013). Bu bilgiler ışığında çalışmamız sonucu bulduğumuz anti-HCV seropozitif erkeklerin kadınlara oranla fazla olması (E: 20 , K: 11) istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. Ayrıca 0-19 yaş arası kişilerin hiçbirinde anti-HCV pozitifliğinin saptanmaması, bu grupta bulunan kişilerde, HCV'nin ana bulaş yollarından sayılan parenteral bulaştaki riskin düşüklüğünden dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Antiretroviral ilaçlardaki tüm gelişmelere ve aşı çalışmalarına rağmen HIV enfeksiyonu halen kontrol altına alınamamıştır. HIV ve sonradan edinilen AIDS, günümüz insanının ve çağdaş tıbbın en önemli güncel sorunlarından biri olup dünyanın geneline etkileyen ve epidemik özellik gösteren bir hastalıktır (Çetinkol Y., 2012; Kurt A.S., Yılmaz S.D., 2012).

Türkiye’de HIV/AIDS enfeksiyonu artma hızı halen erken dönemde olmasına rağmen, HIV pozitif hasta sayısının günden güne arttığı görülmektedir. Vakaların büyük çoğunluğunu 15-49 yaş arası gençler oluşturmaktadır ve kadın vakaların sayısının giderek arttığı da bildirilmektedir. HIV enfeksiyonunda halen heteroseksüel cinsel temas ana bulaş yolunu oluşturmaktadır (Tümer A., Ünal S., 2001).

2014 yılı itibarı ile Sahra altı Afrika’ında, yaklaşık 26 milyon kişiyle en fazla HIV enfekte hastanın bulunduğu ve bu sayının tüm dünyadaki HIV’ li hastaların % 70’ini oluşturduğu DSÖ tarafından açıklanmıştır (WHO, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/). Sahra altı Afrika bölgesinde bulunan HIV enfekte kişilerin % 10’unu 0-14 yaşları arasındaki çocukların oluşturduğu görülmüş olup, ayrıca her 20 yetişkinden birinin de HIV ile enfekte olduğu belirlenmiştir. (Erbayar T., Erbayar N.P., 2012; Yemisen M. ve diğerleri, 2014).

Türkiye’de anti-HIV seroprevalansını saptamak amacıyla yapılan farklı çalışmalarda HIV seropozitifliği saptanmayan pek çok sonucun yanında, % 0.01 ile % 4.7 arasında değişen oranlarda anti-HIV seropozitifliği bildirilen çalışmalar da vardır (Çetinkol Y., 2012)

K.K.T.C.’de 2000-2001 yılları arasında yapılan 17.545 kişinin araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada HIV pozitif bireye rastlanmamıştır (Altındis M. ve diğerleri, 2006). 2012 yılında yayınlanan ve 1500 gönüllü kan donörü üzerinde yapılan bir çalışmada ise ikisi T.C. (% 0.13) ve biri K.K.T.C. (% 0.06) vatandaşı olmak üzere toplam 3 kişide (% 0.2) HIV pozitifliği saptanmıştır (Süer H.K. ve diğerleri, 2012). Son olarak 2014 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada 15.931 kişi anti-HIV testi açısından taranmış ve yalnızca 1 kişi (% 0.006) HIV pozitif olarak bulunmuştur (Güler E. ve diğerleri, 2014).

Toplam 24.044 kişiyi anti-HIV tarama testi açısından incelediğimiz çalışmamızda seropozitiflik oranı % 0.04 (n: 9) şeklinde tespit edildi. Seropozitiflik saptanan 9 kişinin de erkek olması elde edilen önemli bir istatistiksel veridir. Anti-HIV pozitif saptanan 9 kişinin uyrukları sırasıyla; Zimbabve (n: 2), K.K.T.C. (n: 2), Nijerya (n: 1), Suriye (n: 1), Türkmenistan (n: 1), Gine Cumhuriyet (n: 1) ve T.C. (n: 1)’ydi. K.K.T.C. vatandaşları arasındaki seropozitiflik oranı 6.559 kişide % 0.03,

T.C. vatandaşlarında 12.406 kişide % 0.008 ve diğer yabancı uyruklu kişilerde ise 5.079 kişide % 0.19 şeklinde bulundu.

1981 yılında HIV'in keşfinden sonra yaklaşık 70 milyon kişi virüs ile enfekte olmuş ve bunların da yaklaşık % 50'sinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir. DSÖ, tüm yeni vakaların % 45'inden fazlasının 15-24 yaşları arasında olduğunu ve tüm vakaların % 90'ından fazlasının gelişmekte olan ülkelerde bulunduğunu rapor etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü/Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (DSÖ/UNAIDS) 2010 özet raporuna göre; Türkiye'de 15-19 yaş grubunda HIV/AIDS vaka sayısı 69 iken, 20-24 yaş grubunda 457 ve 25-29 yaş grubunda ise 638 vaka bildirilmiştir. 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada HIV virüsü saptanan 829 kişinin % 84.4'ünün erkek ve % 15.5'sinin ise kadın olduğu gösterilmiştir (Yemisen M. ve diğerleri, 2014; Kurt A.S., Yılmaz S.D., 2012). Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda tüm anti-HIV pozitif bireylerin erkek ve bunların % 77.8'inin 20-39 yaş grubunda olması literatürdeki benzer nitelikteki çalışmalara paralel sonuçlar bulduğumuzu göstermektedir. Bunu da, ülkemize çeşitli amaçlarla farklı ülkelere gelen kişilerin yaklaşık % 70'inin erkek olmasına bağlamaktayız.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kuzey Kıbrıs'taki HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları seroprevalansının adımıza gelen yabancı uyruklu kişilere bağlı olarak değişim gösterdiğini görmekteyiz.

Resmi rakamlara göre yaklaşık 290.000 kişinin yaşadığı K.K.T.C.'de yapılan bu derece büyük bir çalışma sonucunda ülkemizin, HBV enfeksiyonu görülme sıklığı açısından geçmiş yıllarda orta endemik ülkeler arasında yer alırken, günümüzde düşük endemisiteli ülkeler arasına girdiğini söyleyebiliriz. Bu gelişmenin, ülkemizde yaygınlaşan ve iyi bir şekilde uygulanan hepatit B aşı programlarından ve/veya T.C. ve yabancı uyruklu HBV, HCV ve HIV pozitif kişilerin yurtdışı edilmesine dayanan yasal uygulamadan kaynaklandığı kanısındayız. Aynı şekilde HCV pozitifliğimizin de düşük oranlarda kalmasını, yasal uygulamaların yanında, kan yoluyla bulaşan hastalıklar konusunda toplum bilincinin yüksek olmasına bağlıyoruz. Çalışmamızda her ne kadar HIV pozitif bireyin az sayıda olması sevindirici bir bulgu olsa da, Kıbrıs'ın bir turizm adası olması, profesyonel seks işçilerinin günden güne artması, genç bir nüfusa sahip olmamız, dinamik nüfus hareketliliği ve damar içi uyuşturucu madde kullanımında son yıllarda yaşanan artışlar, HIV/AIDS yayılımında daha geniş önlemler almayı gerekli kılmaktadır.

Çalışmamız HBV, HCV ve HIV prevalansını belirleme açısından bugüne kadar yapılan en kapsamlı araştırma niteliği taşımakta olup, elde ettiğimiz tüm bu düşük oranların devamlılığı için bu tip çalışmaların sürdürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın literatürde, benzer çalışmalara yol göstereceği ve toplumumuzun daha fazla bilinçlenmesine katkı sağlayacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

Akarca, U., Balık, İ., Ömerci, N., Tabak, F. (2011). III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara.

Akın, H.M., Torun, A.N., Eren, M.A., Tekin Koruk, S., Sabuncu, T. (2011). Kronik hepatit B ve C enfeksiyonunun prolaktin ve hipofiz-tiroid aksı üzerine etkisi. *Viral Hepatit Dergisi*, 17(2), 47-51.

Aktuğ Demir, N., Kölgelir, S., Demir, L.S., Sümer, Ş., Dikici, N., Özçimen, S. ve diğerleri. (2013). Naif kronik hepatit B hastalarının bir yıllık 245 mg/gün tenofovir disoproksil fumarate tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Nobel Medicus*, 9(2), 57-62.

Aktuğ-Demir, N., Asan, A., Ayaz, C., Çelen, M.K., Köse, Ş., Kuruüzüm, Z. ve diğerleri. (2013). Gebelikte kronik hepatit B yöntemi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu. *Klinik Dergisi*, 26(1), 12-9.

Alp, İ. (2009). Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi hemodiyaliz hastalarında hepatit B, C ve D seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Altındis, M., Yılmaz, S., Dikengil, T., Acemoğlu, H., Hosoğlu, S. (2006). Seroprevalence and genotyping of hepatitis B, hepatitis C and HIV among healthy population and Turkish soldiers in Northern Cyprus. *World Journal of Gastroenterology*, 12(42), 6792-6796.

Arıkan, A., Şanlıdağ, T., Süer, K., Sayan, M., Akçalı, S., Güler, E. (Kasım 2013). Kuzey Kıbrıs' ta hepatit B virüsünün genotip/subgenotip dağılımı [Poster]. KLİMUD, Antalya.

Arıkan, A., Şanlıdağ, T., Süer, K., Akçalı, S., Güler, E. (2015). Kuzey Kıbrıs' ta hepatit B virüsünün moleküler epidemiyolojisi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, basım aşamasında.

Artan M.O., Güleser G.N. (2006). Sağlık okulu öğrencilerinin HIV/AIDS, hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 28(3), 125-133.

Arzumanyan, A., Reis, H.M.G.P.V., Feitelson, M.A. (2013). Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Cancer*, 13, 123-135.

Asan, A. (2007). Denizli ilinin hepatit B seroprevalansının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli.

Aşkar, E. (2006). Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Barçın, T. (2010). Hepatit B ve aşı konusunda üniversite öğrencilerinin bilgi, tutum ve davranışının araştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Barut, H.Ş., Günal, Ö. (2009). Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 22(2). 38-43.

Brooks, F.G., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S.A. (2010). Jawetz, Melnick & Adelberg' s Medical Microbiology. (O.Ş. Yemen, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.(2007).

Buzgan, T., Torunoğlu, M.A., Gökengin, D. (2013). HIV/AIDS tanı tedavi rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.

Caraballo Cortes, K., Laskus, T., Bukowska-Osko, I., Powelczyk, A., Berak, H., Horban, A. ve diğerleri. (2012). Variability of hepatitis C virus hypervariable region 1 (HVR-1) during the early phase of pegylated interferon and ribavirin therapy. *Advances in Medical Sciences*, 57(2), 370-374.

Chandler, D.E., Penin, F., Schulten, K., Chipot, C. (2012). The p7 protein of hepatitis C virus forms structurally plastic, minimalist ion channels. *PLOS ONE*, 8(9), 1-18.

Costin, J.M. (2007). Cytopathic mechanisms of HIV-1. *Virology Journal*, 4(100), 1-22.

Çabuk, A., Çelik, C., Kaygusuz, R., Bakıcı, M.Z. (2013). 2003-2011 yılları içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde anti-HCV görülme sıklığı ve pozitifliklerin yıllara göre karşılaştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(1), 1-6.

Çakaloğlu, Y. (2012). Kronik C hepatiti tedavisi' 2012 ‘‘ Direk etkili antiviral ajanlarla sağlananlar ‘‘. *ANKEM Dergisi*, 26(2), 135-143.

Çelik, C., Gözel, M.G., Dayı, F., Kaygusuz, R., Bakıcı, M.Z. (2013). Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 17(2), 56-59.

Çelik, E. (2011). Direnç mutasyonları gösteren HBV mutantlarının belirlenmesi ve bu mutantların çeşitli antivirallere karşı direnç profillerinin *in vitro* fenotipleme yöntemi ile karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Çetinkol, Y. (2012). Kars Devlet Hastanesi' ne başvuran hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 18(2), 76-80.

Dani, NY., Simsek, Z., Keklik, Z., Gürses, G., Zeyrek, F.Y. (2014). Epidemiology of hepatitis B in the reproductive –age female farmworkers of Southeastern Turkey. *Hepatitis Monthly*, 14(11), 1-7.

Daw, M.A. (2014). Hepatitis C virus: Molecular pathways and treatments [Elektronik sürüm]. USA: OMICS Group eBooks.

Değertekim, H., Oğuz, A.K. (2010). Akut ve kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyir. *Güncel Gastroenteroloji*, 14(2), 54-58.

Dienstag, J.L. (2008). Hepatitis B virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1486-500.

Doğan, M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Elmi, Ş. (2007). HIV/AIDS, HBV, HCV, Sifilis ve genital Herpes' in toplumda ve riskli davranış modeli gösteren seks işçilerinde karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Erbaydar, T., Erbaydar, N.P. (2012). Status of HIV/AIDS epidemic in Turkey. *Acta Media*, 1, 19-24.

Ergin Okay, G. (2006). HIV/AIDS hastalarında ELISA yöntemi ile *Cryptosporidium* türlerinin sıklığının araştırılması. Uzmanlık tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Ergül, A.A. (2003). Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*, 7(1), 91-96.

Ergünay, K., Kahramanoğlu Aksoy, E., Şimşek, H., Alp, A., Şener, B., Tatar, G. Ve diğerleri. (2013). Tedavi naif kronik hepatit B olgularında bazal antiviral direncin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47(4), 628-635.

Feridell, R.A., Qiu, D., Valera, L., Wang, C., Rose, R.E., Gao, M. (2011). Distinct functions of NS5A in hepatitis C virus RNA replication uncovered by studies with the NS5A inhibitör BMS-790052. *Journal of Virology*, 85(14), 7312-7320.

Fontenele, A.M.M., Filho, N.S., Ferreira, A.S.P. (2013). Occult hepatitis B in patients on hemodialysis. *Annals of Hepatology*, 12(4), 527-531.

Garcia, J.E., Puentes, A., Suarez, J., Lopez, R., Vera, R., Rodriguez, L.E. ve diğerleri. (2002). Hepatitis C virus (HCV) E1 and E2 protein regions that specifically bind to HepG2 cells. *Journal of Hepatology*, 36, 254-262.

Güçlü, E., Geyik, M.F. (2012). Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. *Konuralp Tıp Dergisi*, 4(2), 54-58.

Güler, E., Güvenir, M., Arıkan, A., Uncu, M., Aykaç, A., Süer, K. (2014). KKTC' deki HBV, HCV ve HIV seroprevalansının 3 yıllık değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dünyası*, 182, 141.

Günşar, F. (2012). Gebelik ve hepatit B virüs enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji*, 16(4), 299-302.

Houghton, M. (2009). Discovery of the hepatitis C virus. *Liver International*, 29(51), 82-88.

Hwang, E.W., Cheung, R. (2011). Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *North American Journal of Medicine and Science*, 4(1), 7-13.

İpek, S. (2006). Obezitenin kronik hepatit C' de tedavi sonu yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Kabaçam, G., Önder, F.O. (2013). Hepatit C enfeksiyonu tedavisinin bugünü ve yarını. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(3), 225-231.

Kabakçı, S.G. (2011). Hepatit C virüsünün Türkiye' de dağılımı ve NS5B, E1 ve 5'UTR bölgelerine göre filogenetik analiz ile genotiplerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Kalaycı, A.G. (2000). Çocuklarda hepatit B enfeksiyonunun bulaşma yolları ve aşı uygulaması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 17(3), 187-197.

Kanbay, M. (2005). Hemodiyaliz hastalarında okült viral B hepatit sıklığı ve hepatit C enfeksiyonunun okült viral B hepatit sıklığı üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara.

Karataylı, E. (2011). Lamivudine, Adefovir dipivoksil ve Entecavir' e direnç gösteren HBV varyantlarının tanımlanması ve mutantların değişik antivirallere karşı direnç profillerinin *in vitro* fenotipleme yöntemi ile karakterizasyonu. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Kasapoğlu, B., Türkay C. (2007). Okült (occult) hepatit B enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji*, 11(2), 51-56.

Kaya, S., Yılmaz, G., Erensoy, Ş., Arslan, M., Köksal, İ. (2011). HIV/AIDS' li 36 olgunun retrospektif analizi. *Klinik Dergisi*, 24(1), 11-6.

Kaynakgöz Özgül, Ö. (2008). Gebelerde HBsAg ve anti-HCV seroprevalansı, Uzmanlık tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M. (2002). Medical Microbiology. (M. Anđ Küçüker, E. Tümbay, Ö. Anđ ve Z. Erturan, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (2001).

Kesen, E. (2006). Hepatit B virüs enfeksiyonlu hastalarda ACE, TNF α -238, TGF β 1+25, VDR8 gen polimorfizmleri. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Kölgelir, S., Ertek, M., Erol, S., Taşyaran, M.A. (2003). Erzurum ve çevresinde hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 8(3), 166-170.

Kölgelir, S., Güler, D., Demiraslan, H. (2009). Adıyaman’ da gebe kadınlarda HBsAg ve anti-HCV sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(3), 191-194.

Kömür, S. (2010). Kronik hepatit C enfeksiyonunda mannoz bağlayan lektin düzeylerinin ve mannoz bağlayan lektin polimorfizmlerinin tedavi cevabına etkisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Köse, Ş., Türken, M., Gül, S. (2015). Evaluation of lamivudine resistance assay using a molecular method in patients with chronic hepatitis B. *Viral Hepatitis Journal*, 21(1), 17-19.

Kurdoğlu, Z., Efe, Ş. (2009). Van İli’ ndeki kadınlarda hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi*, 16(4), 128-130.

Kurt, A.S., Yılmaz, S.D. (2012). Sağlık yüksek okulu öğrencilerinin HIV/AIDS hakkındaki bilgi düzeyleri ve bilgi kaynakları. *Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 9(3), 47-52.

Kurugöl, Z., Koturoğlu, G., Akşit, S., Özacar, T. (2009). Seroprevalance of hepatitis B infection in the Turkish population in Northern Cyprus. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 51, 120-126.

Küçüköztaş, M.F. (2008). Hepatit C virus genotip dağılımının alanin aminotransferaz ve HCV-RNA ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Lavie, M., Goffard, A., Dubuisson, J. (2007). Assembly of a functional HCV glycoprotein heterodimer. *Current Issues in Molecular Biology*, 9(2), 71-86.

Lee, C., Gong, Y., Brok, J., Boxall, E.H., Glud, C. (2006). Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 1-17.

Lin, K., Vickery, J. (2009). Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: Evidence for the U.S. Preventive Services task force reaffirmation recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 150, 874-876.

Mehtap, Ö. (2006). Kronik hepatit C tedavisinde peginterferon alfa 2A artı ribavirin kombinasyonu ile interferon alfa 2A artı ribavirin kombinasyonu tedavilerinin viral yanıt üzerine etkinliği. Uzmanlık tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Messina, J.P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G.S., Pybus, O.G. ve diğerleri. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61, 77-87.

Nayak, A., Pattabiraman, N., Fadra, N., Goldman, R., Pond, S.L.K., Mazumder, R. (2015). Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope glycoproteins E1 and E2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 33(8), 1682-1694.

Oktay, D. (2011). Diş hekimliğinde hepatit virusları ve hastalıkları. Bitirme tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.

Öcal, S. (2011). Anti-HCV son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda insan lökosit antijenlerinin hepatit C viral klerens ve persistansı üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara.

Özbal, Y. (2007). HIV-1 infeksiyon patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29(3), 228-234.

Park, I.W., Ndjomou, J., Wen, Y., Liu, Z., Ridgway, N.D., Kao, C.C. ve diğeri. (2013). Inhibition of HCV replication by Oxysterol-Binding Protein-Related Protein 4 (ORP4) through interaction with HCV NS5B and alteration of lipid droplet formation. *PLOS ONE*, 8(9), 1-18.

Park, N.H., Chung, V.H. (2007). Molecular mechanisms of hepatitis B virüs-associated hepatocellular carcinoma. *The Korean Journal of Hepatology*, 13, 320-340.

Raney, K.D., Sharma, S.D., Moustafa, I.M., Cameron, C.E. (2010). Hepatitis C virus non-structural protein 3 (HCV NS3): A multi functional antiviral target. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(30), 22725-22731.

Revill, P., Yuan, Z. (2013). New insights into how HBV manipulates the innate immune response to establish acute and persistent infection. *International Medical Press*, 18, 1-15.

Rubbert, A., Behrens, G. ve Ostrowski, M. (2011). HIV 2011: Pathogenesis of HIV-1 infection [Elektronik sürüm]. hivbook.

Sharma, S.D. (2010). Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. *Indian Journal of Medical Research*, 131, 17-34.

Sonsuz, A. (2007). Kronik hepatit B ve C. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 58, 79-90.

Süer, H.K., Güvenir, M., Güler, E., Diktaş, H. (2012). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi' ne başvuran kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifilis test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 25(3), 99-102.

Şahin, G.Ö., Başaran, N.Ç., Ünal, S. (2005). HIV bulaş yolları ve hızları. *Türk HIV/AIDS Dergisi*, 8(1), 5-12.

Tabak, F. (2002). Viral hepatitlerden korunma. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 28, 55-66.

Tekin Koruk, S., Koruk, İ., Gürsoy, B., Çalışır, C., Yüksel, F., Yıldız Zeybek, F. Ve diğerleri. (2010). Hepatitis B and hepatitis C seroprevalance in the center of Sanliurfa province from Southeastern Anatolia region and related risk factors. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(4), 367-372.

Tekin, E. (2009). Hepatit B yüzey antijeni pozitif annelerin bebeklerinde bağışıklama sonrası hepatit B serolojisinin değerlendirilmesi. Uzmanlı tezi, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Tosun, S. (2013). Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEN Dergisi*, 27(2), 128-134.

Toy, M., Önder, F.O., Wörmann, T., Bozdayı, A.M., Schalm, S.W., Borsboom, G.J. ve diğerleri. (2011). Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 11, 337-349.

Tunç, N. (2009). Adefovir tedavisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt alınan kronik hepatit B' li olgularda relaps gelişimi ve relapsa etki faktörler. Uzmanlık tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Tümer, A. (2015). HIV/AIDS nedir?. *Türk HIV/AIDS Dergisi*, 12(1), 1-3.

Tümer, A., Ünal, S. (2001). HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. *Aile ve Toplum*, 4(1), 1-8.

Uzun, B., Güngör, S., Er, H., Pektaş, B., Demirci, M. (2013). İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi' ne başvuran poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(3), 123-5.

Ülger, Y. (2012). Kronik hepatit B' li hastalar ile kronik hepatit B' ye karşı spontan bağışıklık kazanan kişiler arasında programlanmış hücre ölüm geni polimorfizmlerinin sıklıklarının ve etkilerinin gösterilmesi. Yandal uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

World Health Organization, 2002. Emergencies preparedness, response, <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2>: Hepatitis B. pdf.

World Health Organization. (2013). Global Health Observatory Data, HIV/AIDS, <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.

World Health Organization. (Kasım 2015). Media centre, HIV/AIDS, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.

World Health Organization. (Temmuz 2015). Media centre, Hepatitis C, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.

Yamazhan, T. (2011). Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *ANKEM Dergisi*, 25(2), 234-237.

Yaşar, K.T., Gürsoy, S., Bakar, M., Kehribar, H.A. (2014). Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV/AIDS in asylum seekers in Istanbul. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 4(1), 20-25.

Yemisen, M., Aydın, Ö.A., Gündüz, A., Özgüneş, N., Mete, B., Ceylan, B. ve diğerleri. (2014). Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: The largest case series from Turkey. *Current HIV Research*, 12(1), 60-64.

Yıldız, B. (2011). Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde yatan gebeler ile diğer hastaların HBsAg ve anti-HCV seropozitiflik oranları ve risk faktörleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır.