



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN
SİSTEMİK ETKİLERİ

Uzm. Dr. Gülin ERDEMİR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN
SİSTEMİK ETKİLERİ

Uzm. Dr. Gülin ERDEMİR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

Bursa-2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	29
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç.....	35
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	46
Özgeçmiş.....	47

ÖZET

Çocuklarda kronik hepatit B enfeksiyonu gerek kronik bir karaciğer inflamasyonu olması açısından özellikle büyüme geriliği, osteoporoz gibi tablolara predispozisyon yaratmakta, gerekse de tedavisinde kullanılan Interferona bağlı iştahsızlık, kilo kaybı gibi yan etkiler sonucu büyümeyi etkileyebilmektedir. Uzun süreli yaşam beklentisi olması nedeniyle çocuk yaş grubundaki kronik hastalıkların yönetimi ve bu hastalıklara bağlı sistemik komplikasyonların da önlenmesi ayrı ayrı önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasında kronik hepatit B tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile hastalık progreslerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bilim dalında kronik hepatit B tanısı ile izlenen 2-18 yaş arası 24 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Kronik hepatit B enfeksiyonunun 3 farklı fazında olan 8'er hasta seçilerek immuntoleran olanlar Grup 1, kronik inaktif olanlar Grup 2 ve tedavi almış olanlar ise Grup 3 olarak tanımlanmıştır. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, aile öyküsü, başvuru semptomları, başvuru sırasındaki serum HBV DNA, ALT düzeyleri, AFP düzeyleri, histopatolojik özellikler, tedavi dozları ve süreleri, tedaviye yanıt durumları ile ayrıca boy ve kilo Z skorları, serumdaki vitamin A, E ve D düzeyleri ve kemik mineral dansitesi Z skorları kaydedilmiştir.

Farklı progresyon gösteren üç grup pediatrik kronik hepatit B hastasının kilo ve boy Z skorları arasında farklılık bulunmadı. Benzer şekilde hastaların kemik dansiteleri ve serum vitamin A, E, D düzeyleri arasında da farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklar gerek immuntoleran gerek inaktif taşıyıcı gerekse de aktif hepatit tablosunda olsalar

da büyümeleri bozulmamaktadır, osteoporoz riski artmamıştır ve bu parametreler üstüne tedaviye bağlı olumsuz bir etki gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, ocuk, büyüme geriliği, kemik mineral dansitesi.

SUMMARY

Systemic Effects of Chronic Hepatitis B Infection in Children

Chronic hepatitis B infection in childhood may be a risk factor for growth retardation as a result of hepatic inflammation, moreover the drugs used for the treatment may increase this risk with some side effects such as loss of appetite and weight loss. Children have long life expectancy therefore the management and prevention of complications in chronic disease of childhood have great importance.

The aim of this study is to evaluate the associations between the progression of chronic hepatitis B infection and the demographic, clinical and laboratory characteristics of patients.

The study was conducted in Uludag University Medical Faculty Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Department and included twenty-four patients aged between 2-18 years with the diagnosis of chronic hepatitis B. The data of patients were collected retrospectively. The patient group divided into three groups according to phases of chronic hepatitis B infection and group 1 was defined as immunotolerant phase, Group 2 was defined as inactive carrier phase and group 3 included the patients with successfully treated chronic active hepatitis B.

Age, gender, the age at the diagnosis, follow up period, family history, admission symptoms, serum HBV DNA, alanine aminotransferase, alpha-fetoprotein levels, liver histopathology, the dose and duration of therapy, and therapy responses were recorded. Moreover weight and height Z scores, serum vitamin A, E and D levels, and bone mineral density Z scores were recorded.

The results revealed that three different progression groups did not have any difference in growth, bone mineral density and serum vitamin a, E, and D levels.

Consequently, chronic hepatitis B infection in childhood does not have any unfavorable effect on growth and bone mineralization even with chronic active or chronic inactive or immuntolerant forms.

Key words: Chronic hepatitis B, children, failure to thrive, bone mineral density.

GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarına sebep olan faktörler içinde viral hepatitler oluşturdukları hastalık ve sonuçları açısından gerek ülkemiz gerekse dünya ülkeleri açısından büyük öneme sahiptir (1).

Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların önemi açısından HBV, HCV ve HDV ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu virüslerin oluşturduğu tablo asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir (2–5).

Hepatit virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar toplum için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle hastalık kronikleştiğinde önemli bir sağlık sorunu oluşturur. Her ne kadar HBV, HCV ve HDV kronik enfeksiyona sebep olsa da HBV'nün oluşturduğu kronik enfeksiyon tüm dünyada daha yaygın olarak bulunduğu için önemli bir sağlık sorunudur. Öyle ki tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir (1, 6, 7).

Viral Hepatitler

Karaciğer parankiminde enflamasyonla seyreden hastalık tablosuna hepatit denilmektedir. Hepatitnedeni bakteriyel, fungal, paraziter, viral, toksik ya da oto-immün olabilir. Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virusları oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar (8).

Hepatit virüsleri asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinomaya (HCC) kadar giden bir klinik tablo oluştururlar. Özellikle HBV, HCV ve HDV kronik hepatit oluşturarak siroz ve HCC'a neden olmaları ile diğer hepatit virüslerinden ayrılırlar (3).

Hepatit oluşturan virüslerin genel özellikleri Tablo-1'de özetlenerek sunulmuştur (9).

Karaciğerde birincil olarak nekroz ve enflamasyon oluşturan hepatit (hepatotrop) virüsler akut hepatit tablosu yaparlar ve dört klinik evresi (inkübasyon, prodromal, ikterik ve iyileşme) ve her evrede de değişik bulgular vardır. Genelde hepatitlerde klinik bulgu ve belirtiler spesifik değildir ancak laboratuvar bulguları farklı olduğu için ayırt etmede yardımcıdır (8, 10).

Laboratuvar bulgularında biyokimyasal parametreler genellikle istisnai durumlar haricinde normal değerlerde olduğu için serolojik parametreler gibi tanıda çok fazla yardımcı değildir (11). Serolojik belirteçler etiyolojik ajanın tespit edilmesinde de önem arz etmektedir.

Hepatit virüsleri içerisinde HBV yaygınlığı, oluşturduğu hastalık ve hastalığın komplikasyonları ile günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Zira her yıl milyarlarca dolar HBV ile oluşan hepatitin önlenmesi, tedavisi ve komplikasyonları ile mücadeleye harcanmaktadır (12, 13).

Tablo-1: Hepatit virüslerinin genel özellikleri.

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? Fekal-Oral?
İnkubasyon Süresi	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
Klinik	Hafif	Genelde subklinik bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf da bazen, Süperinf da sıklıkla ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta %5 Yetişkin %30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek > %90 Yetişkin < %5	%80-90	Ko-inf da = %80 Süperinf da < %5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-27	%1-3	%1-2	Ko-inf da < %1 Süperinf da > %5	%0.5-4 Gebede %15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Antiker	Anti-HAV IgG	Anti-HB _s	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
Laboratuvar Tanısı	Anti-HAV IgG	HB _s Ag AntiHB _e IgM AntiHB _e IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV IgG	Anti-HEV IgM	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinan	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Hepatit B Virüsü

Tarihçe

Çok eski çağlardan beri bilinen viral hepatitler tıbbi kayıtlara ilk olarak MÖ. V. yüzyılda girmiştir. İlk sarılık salgını Napoleon'un Mısır seferinde görülmüştür. Virchow 1865'te ilk olarak kataral ikter diye tanımlamıştır. 1883'te çiçek aşılması sırasında hepatitlerin kan yolu ile salgın oluşturdukları rapor edilmiştir. 1887'de Weil; sarılık enfeksiyöz olabilir derken, 1942'de Vogt; etkenin virüs olabileceğini düşünmüştür. MacCallum ise 1947 yılında epidemik hepatit için 'Hepatit A', serum hepatiti

için 'Hepatit B' terimlerini kullanmıştır (14–17).

Blumberg'in 1965 yılında Avustralya antijenini bulmasıyla önemli bir adım atılmıştır. 1970 yılına gelindiğinde ise Dane elektron mikroskopunda Avustralya antijeni serumu ile reaksiyona giren ve kendi adıyla anılan viral partikülleri göstermiştir. Dane partiküllerinin aslında HBV olduğu, bir yüzey antijeni bulunduğu (HBsAg) ve bir de çekirdek antijeni içerdiği gösterilmiştir. 1971'de Krugman HBsAg pozitif serumların aşı olabileceğini göstermiştir. 1972'de 'e antijeni' tanımlanırken, 1979'da HBV DNA'sı çoğaltılarak nükleotid dizisi çıkarılmıştır. Sonraki yıllarda virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmıştır (18, 19).

Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (20, 21).

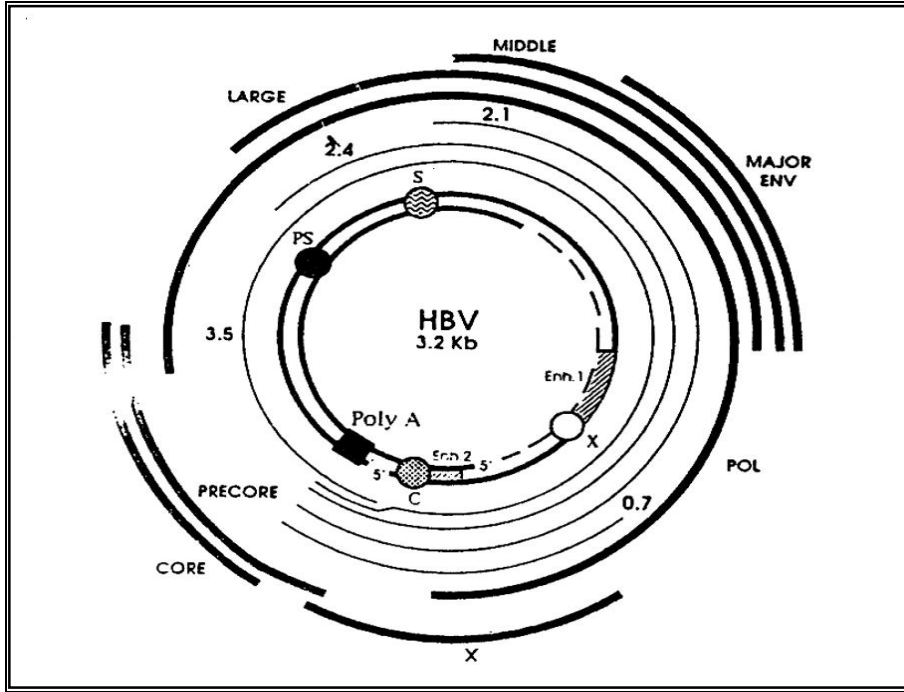
Hepatit B Virüsünün Özellikleri

Hepatit B'ye Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinin bir üyesi olan HBV neden olur. Hepatotrop bir DNA virüsü olan HBV, 3200 bazlık genomu ile DNA virüsleri içinde bilinen en küçük genoma sahiptir ve sadece insanlarda enfeksiyon oluşturur (22–24).

HBV elektron mikroskopunda incelendiğinde her biri yüzey antijenine (HBsAg) sahip üç formda görülür. Bunlardan enfektif olanı yaklaşık 42 nm çapındaki HBV viriyonu olan Dane partikülüdür. Sferik ve tübüler yapıda olanlar ise dolaşımda daha fazla bulunurlar ve enfeksiyöz değildir, ancak bunlarında immünojenik özelliği vardır (25–27).

HBV zarflı bir virüstür ve kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA genomuna sahiptir. HBV DNA'sı iki sarmaldan oluşmuştur; 3200 temel çiftinden oluşan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 temel çiftinden oluşan kısa (S veya pozitif) zincir (19, 28). Her iki zincirdeki temel çiftleri ortak olup sirküler yapıda görünseler de aslında lineer moleküllerdir, çünkü 3' ve 5' uçları birleşik değildir. HBV DNA'sının yapısal bütünlüğü zincirlerin 5' uçlarındaki hidrojen bağları ile sağlanır (25). HBV'nün genel yapısı Şekil-

1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: HBV genel yapısı (13).

HBV'de genetik bilgi uzun zincir üzerinde bulunan dört gende kodlanır. Bunlardan; S geni yüzey proteinlerini (HBsAg) kodlarken, C geni kor proteini (HBcAg) ve enfektivite proteinini (HBeAg) kodlar. P geni DNA polimeraz, revers transkriptaz ve viral polimeraz enzimlerini kodlar. X geni ise, X proteinini kodlar. Başlangıç kodonu olarak S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S, C geni üzerinde ise pre-C ve C bölgesi bulunmasına rağmen HBV yedi değişik protein üretebilmektedir (17, 25). Tüm HBsAg determinantları ortak bir antijenik yapıya sahiptir (a determinanı) ve iki grup allel determinantları da (d/y ve w/r) vardır. Allel determinantlarından w heterojen antijeniteye sahip olduğu için HBV'nin 10 serotipi bulunur. Serotipler enfeksiyondan sonra değişmediği için enfeksiyon izi sürmede yardımcı olabilirler. Ayrıca HBV'nun altı tane de genotipi vardır ve genotiplerle serotipler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Genotip ve serotipler özellikle epidemiyolojide önemlidir (23).

HBV 30-32°C'de saklandığında en az altı ay, -20°C'de ise 15 yıl

enfektivitesini kaybetmemektedir. Son yapılan çalışmalarda HBV'nun 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %1-2 glutaraldehid, %70 izopropilalkol, %80 etil alkol, pozisidin (pH 2.9)'de iki dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir. HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarla tutulmasının enfektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur (9, 29).

Hepatit B Virüsünün Antijenleri

Zarf (yüzey) proteinleri ve HBsAg: HBV'nun S geni tarafında kodlanan yüzey proteinleri altı farklı polipeptidden oluşur ve hem Dane partikülü hem de sferik ve tübüler partiküllerde de bulunur. S geninde okuma işlemi ilk kodondan başlarsa pre-S2+pre-S2+S bölgeleri okunur ve büyük protein oluşur (L; large protein). İkinci kodondan başladığında ise pre-S2+S bölgeleri okunur ve orta protein (M; middle protein) meydana gelir. Sadece S bölgesi okunursa küçük protein (S; small protein) oluşur. Bu proteinler partikül yüzeyinde farklı oranlarda bulunurlar. Dane partikülünde L:M:S oranı 1:1:4 şeklindedir. Dolaşımdaki S geni ürünlerinin %5-15'i M, %1-2'si L ve kalanı da S proteinleridir (25, 30). HBV enfeksiyonunda S proteinine karşı antikor oluşması hastalıktan koruyucudur (9).

Kor (nükleokapsid) proteinleri; HBcAg ve HBeAg: C geninde okuma işlevi iki farklı kodondan başlayabildiği için C ve pre-C olmak üzere iki farklı bölgeye ayrılır, farklı iki protein sentezleyebilir; HBcAg ve HBeAg. Antijenik özellikleri farklı bu iki protein ortak determinantlara sahiptir (20). HBcAg sadece karaciğerde bulunmasına karşın dolaşımda bulunan HBeAg albümin, immünglobulin ve α -antitripsinle bağlanır, yapısındaki HBcAg ile ilgili yapılar maskelenir ve anti-HBe ile reaksiyon verir. HBeAg'nin tam görevi bilinmese de replikasyon için gerekli değildir (9, 25). HBcAg ile çapraz immün reaksiyonu nedeniyle konak immün yanıtını virüsle enfekte hücrelerden uzak tuttuğu tahmin edilmektedir (25, 31). HBcAg dolaşımda sadece Dane partikülleri içinde bulunur. Her iki proteinin de immünojen özelliği vardır. HBcAg'nin immünojenitesi HBsAg'den daha fazla olduğundan, T hücre bağımsız antijen özelliği vardır. HBV kor proteini üzerinde fazlaca immünojen epitop vardır ve bu sebeple kronik hepatit B'de immün cevap için ana hedeftir (25).

P proteini: HBV genomunun yaklaşık %75'ini oluşturan P geni tarafından kodlanır. P proteini revers transkriptaz, endonükleaz ile DNA ve RNA bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. İmmünojen özeliği bulunur ve (-) DNA sarmalının sentezinde belirli aşamalarda düzenleyici rolü vardır (25, 32).

X proteini (HBx): HBV genomundaki en küçük gen bölgesi olan X geni ürünü olan X proteini virüs replikasyonu için gereklidir. HBx viral genom transkripsiyonunda aktivatör role sahiptir. HBxAg'nin tümör süpresör gen ürününün (p53) işlevini bozarak kronik enfeksiyondaki HCC gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (9, 25).

Hepatit B Virusünün Mutantları

HBV kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve hızlı bir replikasyon yeteneğine sahiptir. Fakat revers transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeniyle zaman zaman nükleotid yerleşiminde yanlışlık oluşur ve bunun sonucu genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyon değişiklikleri oluşmaktadır (25, 33, 34).

HBV mutantları tanı, klinik seyir, tedavi ve korunmada önemli sorunlar yaratmaktadır. HBV genom bölgesindeki mutasyon oranı göreceli olarak yüksektir ve bunun virüsün RNA aracılığı ile replike olmasının yanında reverse transkripsiyon sırasında viral polimerazın düzeltme mekanizmasının olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun sonucu replikasyon sırasında oluşan hatalar düzeltilmediği gibi virüs konak immün sisteminden kurtulmayı da başarabilmektedir (35, 36).

Değişik HBV suşlarında yapılan çalışmalar sonucu mutasyonların genom üzerinde herhangi bir yerde (S, pre C/C, X, P, promoter ve enhancer) olabileceğini göstermiştir. Mutasyonlar tek bir baz değişimi (nokta mutasyonu), bir veya daha fazla nükleotid silinmesi, aynı sekansın düz ya da ters biçimde yinelenmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi ile oluşabilir (25, 33, 34).

HBV'nde oluşan genetik değişiklikler aktif immünizasyon yapılsa bile mutant suşun hayatta kalmasını ve aşıya rağmen enfeksiyon oluşturabilmesini sağlar (35). Bunun sonucu tanıda karışıklık ve aşılama

başarısızlık oluşması nedeniyle her geçen gün önemi artan mutantların başlıcaları; yüzey (kılıf), prekor/kor, polimeraz ve X mutantlarıdır (25, 33, 34).

Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunda İmmünopatogenez

Viral hepatitlerde virüsün karaciğerde direkt sitopatik etkisinin olmadığı, hastalık tablosunun immünolojik olduğu görüşü hakimdir (10, 34). HBV'ne bağlı olarak karaciğerdeki hasar ve HBV'nün temizlenmesi immün sistemle ilgilidir (9). Konağın HBV'na karşı immün yanıtı klinik patolojinin ve virüsten kurtulmanın temel nedenidir (37).

Hastalık tablosunun oluşması, virüsün temizlenmesi hücrel immün yanıtıya bağlıdır. Akut enfeksiyonlarda viral protein epitoplara karşı CD4⁺T hücre proliferasyonu, IL-2, IFN- γ ve TNF- α yapımı ile karakterize Th1 tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır. Kor ve polimeraz enzimleri virüsün temizlenmesi için immün yanıtın özellikle hedefidir. HBcAg/HBeAg spesifik Th hücre yanıtı birçok antijeni tanıyabilir. Kronik enfeksiyonda CD4⁺ ve CD8⁺T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (9).

HBcAg T hücrelerine hem bağımlı, hem de bağımsız olarak virüs-spesifik B hücrelerini indükleyerek anti-HBc antikoru oluşturabilir (38). HBcAg özellikle Th1 tipi immün yanıtı indüklerken, HBeAg'ne karşı anti-viral temizleme mekanizmalarını zayıflatan Th0 veya Th2 tipi immün yanıt gelişir (39). Th1 fonksiyonel fenotipi ile CD4⁺ T hücrelerinin HBV enfeksiyonunda anti-viral etkinlik gösterdiği düşünülür (40, 41).

HBV'nün temizlenmesi ve virüsle enfekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir, ancak enfekte hücre sayısına göre sayıları oldukça azdır. Virüsün temizlenmesinde sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmalarında rol aldığı düşünülmektedir. TNF- α ve IFN- γ HBV'nün temizlenmesinde özellikle etkilidir. Sitokin yanıtları karaciğerde Kupffer hücrelerince güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsün temizlenmesi sağlanmaktadır. Sitokinler konak savunmasında viral replikasyonu baskılar, baskın immün yanıt tipini belirler. İmmün yanıtın etkili olması için tip 1 sitokin salınımı gereklidir. Akut yanıt yetersizse enfeksiyon kronikleşir, optimal düzeyden az

olan enflamatuvar yanıt sebebiyle hepatik fibrozis aktive olur (9, 42).

Akut enfeksiyon sınırlı ise HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı güçlü CD4⁺T hücre yanıtları gelişir. HBcAg'ne karşı MHC-II sınırlı CD4⁺T hücre yanıtları ile HBV'nün serumdan temizlenmesi aynı anda oluşur ve vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti-HBs sentezi T hücre bağımlıdır ve T hücre yanıtı zayıf ise antikor titresi düşük titrede olur. HBV enfeksiyonu kronik ise hastaların kanında zayıf CD4⁺T hücre yanıtı ve zayıf sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı vardır (9).

Akut HBV enfeksiyonu iyileşirse CD4⁺T hücrelerde tip 1 sitokin yanıtı gözlenir, kronik enfeksiyonda ise tip 2 sitokin yanıtı gözlenir. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında Th2 sitokin yanıtı gözlenir. HBV enfeksiyonunda HBsAg spesifik Th2 hücrelerin dominant olması ile kronisite arasında ilişki olduğu düşünüldüğü için, HBcAg/HBeAg- spesifik Th1/Th2 dengesi karaciğer hasarı ve viral klirensi regüle etmede önemlidir (42).

Kor, zarf ve polimeraz proteinlerinin birçok epitopuna karşı oluşan CTL yanıtının virüsün temizlenmesinde önemli rolü vardır (43). HBV enfeksiyonunun virüsün persistansı ile mi yoksa klirensi ile mi sonlanacağını büyük ölçüde CTL yanıtı belirler (27). Akut HBV enfeksiyonunda CD8⁺ T hücre proliferasyonu ve aktivasyonu artarken, kronik enfeksiyonda artmaz. HBsAg akut enfeksiyonda etkin bir CTL yanıtı indüklerken, kronik enfeksiyonda CTL yanıtı sınırlı kalır. Kronik enfeksiyonda viral klirens için nükleokapsid antijenlere spesifik T hücre yanıtları daha uygundur (27, 40).

Virüse spesifik CTL'ler karaciğerde HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu, hücreyi öldürmeden sona erdirebilir, bu da antijenin tanınmasından sonra CTL'den salınan IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile olur. Sitolitik olmayan viral mekanizmalar akut HBV enfeksiyonu süresince sitolitik mekanizmalardan daha önce etkin şekilde rol alır (44, 45).

HBV-spesifik CTL'ler enfeksiyon kontrolü dışında karaciğerdeki doku hasarından da sorumludur. Kronik enfeksiyonda periferde CTL yanıtı zayıftır fakat karaciğerde devam eder (9). Portal aralıkta ve hepatik lobüllerde CD8⁺ T hücre egemen mononükleer hücre infiltrasyonu beraberinde

hepatosit nekrozu görülür. Bu etkin olmayan fakat sürekli CTL yanıtı karaciğer hasarına neden olmaktadır. CTL'ler sitokinler aracılığı ile bölgeye makrofaj ve NK hücrelerinin gelmesini sağlar. HBsAg'yi çok fazla eksprese eden olgularda bunun sonucu fulminan hepatit gelişir (46).

Akut HBV enfeksiyonunda iyileşmede hücrel ve humoral yanıtlar bütün olarak önemlidir. T hücre yanıtları enfekte hücreleri temizlerken, humoral yanıtlar dolaşımdaki viriyonları bloke ederek hepatositleri enfeksiyona karşı korur. Eğer enfeksiyon akut olarak sonlanmaz ve HBV immün sistemden kendini saklarsa virüsün persistansı söz konusudur.

HBV'nün immün sistemden kurtulması başlıca iki yolla olur; ya T hücreleri tarafından tanınmaktan kurtulur (zayıf antijen sunumu, antijenik değişim, virüsün immün sistemin güç ulaştığı yerlere saklanması) yada konak immün yanıtının baskılanarak kurtulur (Th 1 sitokin yanıtının azalması, virüs spesifik T hücrelerinin tükenmesi) (9, 40).

HBV enfeksiyonunda CTL'lerin hastalığın kontrolünde önemli rolü olmasına rağmen kronik enfeksiyonda CD8⁺ T hücre yanıtının hiç olmadığı veya zayıf olduğu gösterilmiştir (40, 47).

Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunda Histopatoloji

Viral hepatit karaciğerde hücreyi ölüme götüren hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize panlobüler bir hastalıktır. Karaciğer dokusunda bunun sonucu nekroz ve hasar ile bunlara karşı gelişen reaktif iltihap vardır.

Akut viral hepatitte karaciğer makroskopik olarak şiş ve konjesyonlu olup, kapsülü ise ödemlidir. Kolestaz var ise yeşil renkli görülebilir. Nekroz varlığında ise buruşuktur. Karaciğer diffüz olarak tutulmuştur (48, 49).

Biyopside erken dönemde sinüzoidal dökseyici hücrelerde proliferasyon, fokal hepatosellüler nekroz da vardır. Lobüler değişiklikler en fazla perivenüler bölgededir. Hepatositlerde intrasellüler ödem sonucu hidropik değişiklikler olur ve ileri dönemlerde balon dejenerasyon gelişince irreversibl hale gelir, en çok da sentralobüler bölgede lokalize olur. Hücre nekrozunda ise sitoplazma koyu boyanır ve yoğun bir görünüm alır, bunu gösteren hücrelere asidofil (Councilman) cisimler denilir (48, 49).

Fokal nekrozlar akut viral hepatitlerde en sık rastlanan nekroz tipidir. Nekroz alanında hepatosit yerine lenfosit ve makrofajdan oluşan hücre birikimi vardır (8, 49). Zamanla bu bölgede pigmentle yüklü makrofajlar birikir. Multinükleer çekirdekli hücreler de görülür (48, 49).

Hepatosit nekrozu alanlarında enflamasyon yaygın olarak görülür. Ağır olgularda yaygın nekroz alanları da görülür. Vasküler yapıları birbirine bağlayan bant şeklindeki köprüleşme nekrozları portal-portal veya santral-santral ven arasında olabilir. Özellikle yaşlılarda görülen sentral-sentral ya da sentral-portal köprüleşme nekrozları hastalığın kronikleşeceğini gösteren bulgulardandır (48, 50).

Kronik hepatitler 1990'lı yıllara kadar kronik persistan, kronik aktif ve lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bu tarihten itibaren etyolojiye yönelik olarak sınıflandırılmaktadır. Tanıya histolojik parametrelere dayanan histolojik aktivite indeksi veya skora ilave edilir.

Kronik hepatit B'de en çarpıcı mikroskopik bulgulardan biri de piecemeal nekrozlardır ve lenfositlerden zengindir. Nekroz çevresindeki hepatositlerde hidropik dejenerans görülürken etrafında ki T lenfositler hem rozet oluşturur hem de hepatosit sitoplazmasına girip hücre ölümüne neden olur. Portal bağ dokusu içinde hepatosit bulunması piecemeal nekrozunu gösterir (48–50).

Köprüleşme nekrozlarında ise lobüllerdeki vasküler yapılar birbirine bağlanır. Portal-portal köprüleşme nekrozları piecemeal nekrozunun bir tipi kabul edilir. Portal-sentral ve sentral-sentral köprüleşme nekrozları ise, mikrosirkülasyonu bozarak portal ve sistemik dolaşım arasında şantların oluşmasına neden olur. Portal enflamasyonda lenfosit ve makrofajlardan zengindir ancak arada sayıca az plazma hücreleri ve eozinofiller bulunur (48, 49).

Safra kanalı epitel hücrelerinde değişiklik olması ve safra kanalı kaybı da görülen diğer bir lezyondur. Safra kanal proliferasyonu veya safra kanal kaybı olgunun siroza ilerleyeceğini gösteren bir bulgudur. Kronik B hepatitinde buzlu cam görünümü karakteristiktir. Normal hepatositlerden daha büyük olan bu hücreler ince granüllü sitoplazmalı, eozinofilik ve

üniform görünümündedir. Buzlu cam görünümü sitoplazmanın tümünü veya bir kısmını tutabilir. Kronik B hepatitinde buzlu cam hücreleri dışındaki diğer hücreler de pleomorfizm gösterir. Bu bulgu tek başına B hepatitini akla getirmelidir. Kor antijenin birikimi ile oluşan kumlu nüve görünümü de kronik B hepatiti için karakteristiktir. Periportal ve periseptal yerleşimli displastik hücre grupları kronik hepatit B’de sık görülür (49).

Kronik viral hepatitlerde oluşan klinik, serolojik ve morfolojik tablonun anlaşılmasında, karaciğer şekil ve yapısı ile ilişkili fonksiyonel durumun bilinmesi önemlidir. Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tespiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir.

Karaciğer biyopsisinin histolojik incelenmesinde önceleri kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bunun yeterli olmaması üzerine Knodell ve ark. (48) nekroenflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan skorlama tablosu oluşturmuşlardır. Bu histolojik aktivite indeksi (HAI) günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir (Tablo-2).

Tablo-2: Modifiye Knodell İndeksi.

Nekroenflamatuvar Skorlama				
Total Modifiye HAI = -/18				
Skor	Periportal veya Periseptal İnterfaz Hepatit (Piecemeal nekroz) (A)	Konfluent Nekroz (B)	Fokal (Spotty) Litik Nekroz, Apoptoz ve Fokal İltihap (C)	Portal İltihap (D)
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif (fokal, birkaç portal alan)	Fokal konfluent nekroz	Her 10x objektifte bir veya az fokus	Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda
2	Hafif/orta (fokal, çoğu portal alan)	Bazı alanlarda zon 3 nekroz	Her 10x objektifte 2-4 fokus	Orta, bazı veya tüm portal alanlarda
3	Orta (< % 50 portal alan veya septumda devamlı)	Çoğu alanda zon 3 nekroz	Her 10x objektifte 5-10 fokus	Orta/belirgin, tüm portal alanlarda
4	Şiddetli (> % 50 portal alan veya septumda devamlı)	Zon 3 nekroz + nadir porto-portal köprüleşme	Her 10x objektifte ondan fazla fokus	Belirgin, tüm portal
5		Zon 3 nekroz + multipl porto-sentral köprüleşme		
6		Panasiner veya multiasiner nekroz		

Kronik viral hepatitleri değerlendirmede kullanılan her bir kritere puan verilir ve elde edilen puanlar toplanarak HAI elde edilir. HAI skoruna göre de kronik hepatit sınıflaması yapılır. HAI skoru; 1-3 ise; minimal kronik hepatit, 4-8 ise; orta-hafif kronik hepatit, 9-12 ise; orta-ağır kronik hepatit ve 13-18 ise; ciddi kronik hepatit olarak sınıflandırılır (2, 48).

Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi

HBsAg ve anti-HBs gibi serumda kalıcı göstergelerinin varlığı sayesinde HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmektedir. Enfeksiyonun dağılımı çeşitli coğrafi bölgelerde çok değişkenlik gösterir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgeler Kuzey Amerika, Avustralya, Batı ve Kuzey Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerdir. Prevalansı %1'in altındadır (51). Enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve

yetişkinlerde görülür, vakaların 2/3'ü 15-29 yaş grubundadır. Cinsel temas (%35) en önemli bulaşma nedenidir. Genel popülasyonda Hepatit B insidansı düşük iken homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller ve İV uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve bazı etnik gruplarda enfeksiyon endemiktir.

Ortadoğu, Akdeniz havzası, Güneydoğu Avrupa, Orta-Latin Amerika, Rusya ve Japonya gibi orta endemisite bölgelerinde HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında değişmektedir. Türkiye de bu grupta yer alır. Bu bölgelerde enfeksiyon en sık çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Bu bölgelerde taşıyıcı annelerdeki düşük oranda HBeAg pozitifitesi nedeniyle perinatal bulaş nadirdir. Bu durum Türkiye içinde geçerlidir (52). En önemli bulaş horizontal yoldur.

Asya ve Afrika gibi endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. 10 yaşına kadar nüfusun % 70-90'ı enfekte olmaktadır. HBV ne kadar erken alınır, asemptomatik enfeksiyon ve taşıyıcılık o kadar fazladır. Asya'da perinatal bulaşma daha önemli iken Afrika'da bulaşma daha çok 1 yaşından büyük çocuklarda aile içi horizontal yolla olmaktadır (Tablo-3).

Tablo-3: Dünyada HBV'nün endemisitesi (51, 53).

	<i>Düşük Bölgeler</i>	<i>Orta Bölgeler</i>	<i>Yüksek Bölgeler</i>
<i>HBsAg taşıyıcısı</i>	< % 2	2-7	8-20
<i>Seropozitivite %</i> <i>(HBsAg+AntiHBs)</i>	4-6	20-60	70-90
<i>Coğrafi dağılım</i>	Kuzey Amerika Batı-Kuzey Avrupa Avustralya Y.Zelanda	Doğu-Güney Avrupa, Ortadoğu, Türkiye; Akdeniz havzası,Orta Asya, Japonya, Güney Amerika	Güneydoğu Asya Çin, Pasifik, Afrika, Alaska, Amazon
<i>Enfeksiyonun alındığı yaş</i>	Yetişkin	Çocuk- Yetişkin	Yenidoğan, çocuk
<i>Başlıca bulaş yolu</i>	Cinsel temas, perkütan, diğer	Horizontal	Perinatal Horizontal

Endemisitenin benzer olduğu bölgelerde bulaşma yolları risk grupları açısından farklılık gösterir. Sağlıklı bireyler arasında taşıyıcılık oranı; tropikal bölgelerde ılıman bölgelerden, erkeklerde kadınlardan, genç çocuklarda yetişkinlerden, kırsal kesimde şehirden ve kötü sosyo-ekonomik şartlarda daha yüksektir. Yaşla beraber antikör prevalansı da artar (53).

Ülkemiz genel taramalarda ortaya konan %3,9-12,5 arasındaki HBsAg seroprevalansı değerleri ile orta derecede endemik bir ülke konumundadır (54, 55). Son 20 yıl içinde ülkemizde çocukluk çağında B hepatiti sıklığını araştıran çalışmalar gözden geçirildiğinde bölgesel olarak ve zaman içinde çocuklarda HBV enfeksiyonu sıklığı açısından bazı farklılıklar gözlemlendiği dikkat çeker. İstanbul'da 1990 yılında 320 viral hepatitli çocuğun içinde olguların %24'ünden HBV sorumlu bulunmuştur (56). Aynı bölgede sağlıklı çocuklarda yürütülen daha sonraki çalışmalarda 0-15 yaş arasında HBsAg sıklığı %2,7, anti-HBc sıklığı ise 1994 yılında %6,48 iken 1998 yılında %15,9 olarak saptanmıştır. Ege bölgesinde İzmir'de 21559 kişiden oluşan geniş bir çalışma grubunda 0-15 yaş arası çocukların %1,2'sinin HBsAg pozitif ve bütünde %5,5'inin HBV ile temaslı olduğu ortaya konmuştur, aynı çalışmada HBV enfeksiyonu oranının %52.61 ile 56-60

yaş arasında zirve yaptığı dikkat çekmektedir (57). Eskişehir 7-18 yaş arası %0.48'lik HBsAg ve %3.73'lük anti-HBc pozitifliği ile ülkemizde çocukluk çağında HBV enfeksiyonu sıklığının en düşük olduğu bölge gibi gözükmemektedir (58). Çocukluk çağını kapsayan diğer çalışmalarda doğuya doğru ilerledikçe HBsAg ve anti-HBc pozitiflik oranlarının arttığı ve ilk 6-15 yaş içerisinde sırasıyla %3,09-9,8 ve %19,3-20,4'e ulaştığı görülür (59, 60). Hepatit B'nin hem akut hepatitler arasındaki sıklığını hem de sağlıklı çocuklardaki bölgesel seroprevalansını araştıran bir çalışma ise 1996-97 yıllarında Çukurova ve yöresinde çocukluk çağında akut hepatitlerin %35,8 gibi önemli bir oranının HBV'ne bağlı olduğunu göstermiş; 0-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda HBsAg pozitifliğinin %8'e vardığını ortaya koymuştur (61).

Hepatit B Virüsünün Bulaş Yolları

Hepatit B'nin yayılmasında en büyük etken Dünya'da 400 milyonluk büyük bir rezervuar olan taşıyıcılardır. HBV'nin en yoğun bulunduğu vücut sıvıları sırasıyla, kan, semen ve vajinal sekresyonlardır. Bunların dışındaki diğer vücut sıvıları da(tükürük, ter, gözyaşı, süt, nazofarengeal sıvılar) potansiyel olarak enfeksiyözdür (62, 63). Ancak dışkıda bulunmaz. Tükürükte bulunduğu için insan ısırığı ile bulaşabilir. HBV'nün 4 temel bulaş yolu vardır:

1. Perkütan bulaş:

Perkütan bulaşmada, virüsle kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi aletler, enjektör, intravenöz ilaç kullanımı, dövme, akupunktur, diş fırçası, müköz membranlara sıçrama gibi nedenlerle bulaşır. Bu nedenle hemofili başta olmak üzere, sık kan ve kan ürünleri verilen hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz hastaları HBV için en riskli hastalardır (53). Doğal olarak bu bulaş zincirinin net bilinen ilk halkası kan ve kan ürünleridir.

Taşıyıcılık oranı yüksek olan ülkemizde 1986'dan itibaren kan bankalarında tarama testlerinin uygulanması, 1987'den itibaren de tek kullanımlık enjektörlerin uygulamaya konması ile bulaşıcılık oranlarında belirgin bir azalma görülmüştür. Kapı kolu, mobilyalar, diyaliz gereçleri ve malzemelerin üzerinden alınan sürüntü örneklerinin %11-21'inde HBsAg (+) bulunmuştur. Bu dış ortamlarda virüs uzun süre stabil kalmamakla

birlikte bulaşabilir. Yine endemik bölgelerde HBV'nin yaygınlığından sivri sinekler sorumlu tutulmuşsa da, günümüzde sadece mekanik bir etken oldukları, HBV bulaşmasında önemli rolleri olmadığı kabul edilmektedir (64).

Perkütan HBV bulaşı tüm endemisite bölgelerinde görülür.

2. Horizontal bulaş:

Horizontal bulaşmada özellikle aynı evde yaşayanlar arasında geçiş önemlidir (53, 62). Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve sosyo-ekonomik durum HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır. Horizontal bulaşın kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilir (62).

3. Perinatal bulaş:

Perinatal(vertikal) geçişte, annede HBsAg ve HBeAg pozitif ise bebeğe bulaştırma %70-90, bebeklerde kronik enfeksiyon gelişme riski %90, annede HBeAg negatif ise perinatal enfeksiyon bebeklerin %10-40'ında görülmekte, bu bebeklerin %40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Perinatal bulaşmanın kesin şekli bilinmemekle beraber, %10 kadarının in utero alındığı, büyük bir kısmının doğum sırasında kan ve vücut sıvılarının yutulması ile geliştiği kabul edilir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat formül süt veya anne sütü ile beslenme arasında HBV enfeksiyonu açısından fark bulunmadığı için bu bebeklerin üstün özellikli anne sütünden mahrum bırakılmamaları gerekir (52).

4. Cinsel temas:

Özellikle çok eşliler ve homoseksüellerde risk artmıştır.

Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunda Klinik ve Laboratuvar

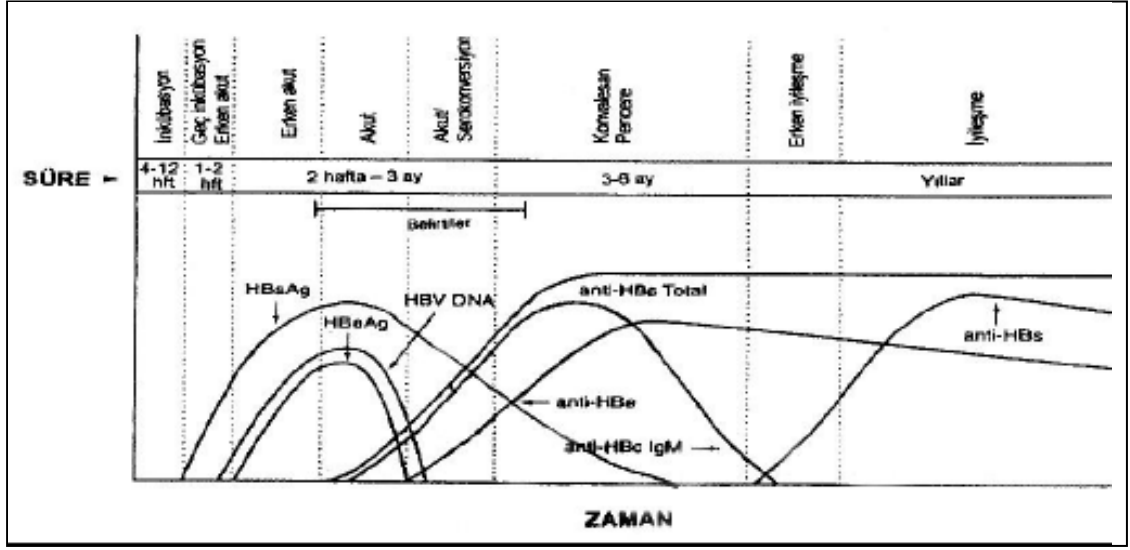
Akut B hepatitinin klinik gidişi akut A hepatitinden ayrılamazsa da çocukluk çağında genellikle subklinik seyreder. Subklinik hepatitte hastalar asemptomatik, fizik muayeneleri normal olduğu halde serum transaminaz düzeyleri genelde yüksek bulunur. Semptomatik akut B hepatitinde ise sarılık ağır veya hafif bulunabilir veya hiç bulunmayabilir. Sarılıktan bir hafta kadar önce ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik

semptomlar vardır. Hastaların %10-20'sinde sarılığın ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce serum hastalığına benzer bir klinik tablo görülür ve genellikle 2-10 gün içinde sekel bırakmadan düzelir. Bu dönemde serum transaminazları ve serum bilirubinleri yükselmeye başlamıştır. Serum bilirubin düzeyi 2,5 mg/dl üzerine çıktığında önce sklera, daha sonra ciltte sarılık fark edilir. Geçici nötropeni ve lenfopeniyi rölatif lenfositoz izleyebilir. Karnın sağ üst kısmında ağrı, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma fark edilir. Sarılığın ortaya çıkmasından sonra genellikle prodrom bulguları azalır. Hepatomegalinin yanında vakaların %10-20'sinde splenomegali ve lenfadenopati de bulunabilir. Sarılıklı dönem çocuklarda 2-3 hafta, erişkinlerde 4-6 hafta kadar sürer. Tam klinik ve biyokimyasal düzelme ise sarılığın başlangıcından 3-4 ay sonra oluşur (65).

HBsAg pozitifliği HBV enfeksiyonu tanısına yardımcı olduğu halde klinik hastalığın ağırlığı ile korelasyonu zayıftır. Hatta karaciğer hücre harabiyeti serumdaki HBsAg titresini ile ters ilişkilidir. Örneğin; immunitesi zayıf hastalarda titreler yüksek, fulminan hepatitte düşüktür. Bu gözlemler Hepatit B'deki karaciğer hücre harabiyetinin derecesi ile klinik gidişin dolaşımdaki HBsAg miktarından çok hastanın HBV'na olan immün cevabına bağlı olduğunu düşündürmektedir (66).

HBV'ne bağlı akut hepatitte virüs alındıktan sonra serumda saptanabilen ilk marker HBsAg'dir. En erken 1-2 hafta, en geç 11-12 hafta sonra pozitifleşir. HBsAg'nin pozitifleşmesinden ortalama dört hafta (1-7 hafta) sonra hepatit bulguları ortaya çıkar. Normalde HBsAg'nin sarılıktan 1-6 hafta sonra negatifleşmesi beklenir, ancak bu 20 haftaya kadar uzayabilir (Şekil-2).

Akut B hepatitinde HBsAg %5-10 oranında semptomlardan önce negatifleşir, bu hastalarda tanı anti-HBc IgM pozitifliği ile konur. HBsAg'nin altı ay sonra hala pozitif olması HBV taşıyıcılığını gösterir(67).



Şekil-2: Bağışıklık gelişen hepatit B enfeksiyonunda serolojik seyir.

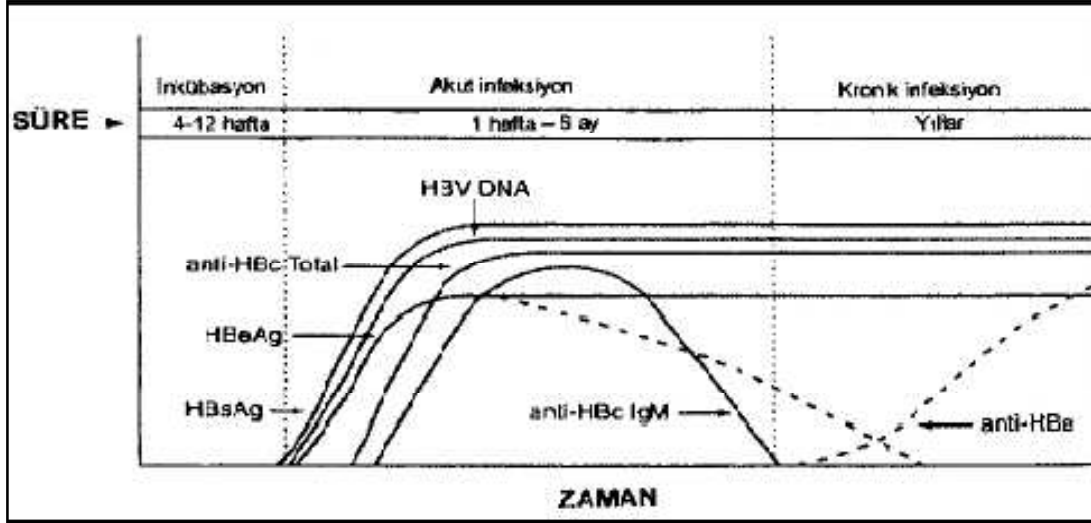
HBeAg, HBsAg ile aynı zamanda veya birkaç gün sonra ortaya çıkar ve onun kaybolmasından hemen önce kaybolur. Semptomların başlamasından 10 hafta sonra HBeAg'nin pozitif olması persistan enfeksiyonu düşündürür (Şekil-3). Anti-HBe, HBeAg kaybolduktan hemen sonra pozitifleşir ve bir iki yıl süre ile pozitif kalabilir (68).

Anti-HBc IgM, HBsAg'den 3-5 hafta sonra pozitifleşir, HBsAg pozitif kaldığı sürece titresi artar, negatifleştikten sonra düşmeye başlar. Akut hepatit sırasında anti-HBc aktivitesi IgM tipindedir, akut enfeksiyondan 6 ay kadar sonra ise anti-HBc IgG pozitifleşir. Dolayısıyla anti-HBc IgM pozitifliği 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyona, anti-HBc IgG pozitifliği ise geçirilmiş akut B hepatiti veya kronik B hepatitine işaret eder (65, 69).

Anti-HBs genellikle HBV alındıktan 4-12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan temizlenmesini takiben pozitifleşir. Ancak immün kompleks oluşumu görülen Gianotti Crosti sendromu ile artritli hastaların % 10-20'sinde anti-HBs, HBs antijenemisi sırasında saptanabilir (65). Kronik B hepatitli hastaların % 10-20'sinde düşük titrede anti-HBs bulunabilir. Bu antikor genel durum determinantı "a" ya karşı değil, HBsAg'nin diğer subtip determinantlarına karşı gelişir, ancak klinik önemi yoktur (70).

HBsAg ve anti-HBs'nin negatif olduğu pencere dönemi klinik hepatitten 4-5 hafta sonra ortaya çıkar, 2-3 hafta sürebilir. Bu devrede

sadece anti-HBc IgM pozitifdir. Hepatit B geçiren hastalarda anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliğinin genellikle ömür boyu devam ettiği kabul edilir (71).



Şekil-3: Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik seyir

HBV'nin aktif replikasyon ve entegrasyon dönemi olmak üzere iki ayrı dönemi olduğu düşünülmektedir. Aktif viral replikasyon sırasında HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifdir, HBcAg ve HBeAg hepatosit yüzey membranı üzerindedir. Bu dönemde hastanın enfektivitesi çok fazladır ve hepatik enflamasyon hızla gelişir. HBV DNA'sının hepatosit nükleusuna entegre olması ile HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olur, kanda sadece HBV'nin inkomplet formları görülür, intakt virion partikülü bulunmaz ve hepatositlerden bol miktarda HBsAg sekrete edilir (66). HBeAg pozitifliği virüs replikasyonunun aktif olarak devam ettiğini, anti-HBe'nin pozitifleşmesi ise genellikle enfektivitenin nispeten azaldığını göstermektedir. Ancak virüs sentezini daha hassas olarak gösteren testler HBV DNA ve DNA polimerazdır (72).

HBV DNA'sı önceleri dot blot hibridizasyon yöntemi ile ölçülürken, son 10 yıldır daha hassas bir yöntem olan PCR ile araştırılmaktadır (72, 73). HBV DNA ve DNA polimeraz, Hepatit B'nin inkübasyon döneminde serumda belirir. Organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını

(replikasyonunu) gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma olasılığı fazladır. Akut Hepatit B'de transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde düşmeye başlar.

HBsAg negatif olan kişilerin kanlarında PCR yöntemiyle HBV DNA'sına rastlanması, HBV'nin eradike edilmesindeki zorluğun bir göstergesi ise de, PCR'in çok hassas bir yöntem olması nedeniyle enfekte edemeyecek kadar düşük düzeydeki HBV'yi de gösterebileceği unutulmamalıdır. HBV enfeksiyonundan sonra kimi hastalarda HBsAg negatifleştiği halde HBV DNA'sının persistansı, HBV genomunun enfeksiyon sırasında geçirdiği mutasyonlara bağlanmaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda HBsAg sentezinin azaldığı, HBeAg yapımının durduğu ve viral replikasyonun yapılamadığını gösteren çalışmalar vardır (74).

İlk bulunduğu zaman HBeAg'nin karaciğer harabiyetinin ağırlığı ve viral replikasyon derecesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de HBeAg'nin viral siklustaki görevi, persistan enfeksiyondaki yeri kesin olarak bilinmemektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif olduğu halde karaciğer bozukluğu olmayan, anti-HBe pozitif olduğu halde kronik karaciğer harabiyeti olan, HBeAg negatif olup PCR yöntemiyle serumlarında HBV DNA saptanan, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalar olması bu şüpheleri desteklemektedir (75). Yeni iki çalışma, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalarda, HBV genomunun prekor bölgesinde oluşan bir nokta mutasyonu sonucunda prekor proteini HBeAg'nin yapılamadığını ortaya koymuştur (76, 77). Komplikasyonsuz akut hepatit geçiren hastalarda bu mutasyona rastlanmaması fulminan hepatitin patogeneğinde HBV genomundaki mutasyonların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre pre-S1 Ag'nin varlığı, HBeAg'ye oranla replikasyonu daha kesin olarak göstermektedir. Bu antijen HBsAg ile birlikte belirir ve kronikleşme olmayacaksa ondan önce kaybolur.

Virüsün fazla miktarda alınması fulminan hepatite yol açmaması, sadece inkübasyon süresini kısaltması, normal karaciğer histolojisi ve fonksiyonları olan asemptomatik HBV taşıyıcılarının olması virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını düşündürmektedir. Persistan enfeksiyon ve

fulminan hepatit gelişmesinin kişinin immün cevabına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş, persistan enfeksiyondan supresör T lenfositlerin artması, sitotoksik T lenfositlerin fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur (75, 78). Fulminan hepatitte ise abartılmış bir immün yanıtın sorumlu olduğu kabul edilmektedir. HBsAg'nin hızla temizlenmesi ağır karaciğer harabiyetine eşlik eder ve fulminan tablo düzeldikten sonra bu hastaların taşıyıcı olmaları çok nadirdir (71).

Prognoz

B tipi viral hepatitte şifa % 85-90 arasında değişir. Mortalite oranı %1 civarındadır. Kronik hepatit ve kronik asemptomatik taşıyıcılık %10'dur.

Komplikasyonlar

1-Post hepatit sendromu: İyileşme döneminde bazı hastalarda iştahsızlık, kilo alamama, karaciğer bölgesinde duyarlılık gibi subjektif şikayetler mevcut olmasına rağmen objektif bulgu yoktur.

2-HBsAg taşıyıcılığı: HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun sürmesi, klinik ve biyokimyasal bulguların normal olması asemptomatik HBV taşıyıcılığı olarak tanımlanır. HBV'nin hepatosellüler karsinoma zemin hazırladığı düşünülmektedir (79). Tayvan'da 22.707 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada HBsAg pozitif olan orta yaşlı erkeklerde hepatosellüler karsinom insidansının HBsAg negatif olanlara göre 223 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (80). Ancak yapılan başka bir çalışma bu görüşü desteklememektedir (81). ABD, Güney Afrika, Almanya, Türkiye, İtalya, Hindistan, İspanya, Japonya, Çin, Vietnam, Mozambik, Suudi Arabistan, İsrail ve Güney Kore' de yapılan kollabore bir çalışmada hepatosellüler karsinomun HBV ile değil, endemik ülkelerde aflatoksin maruz kalınmasının p53 gen mutasyonuna yol açması sonucu gelişebileceğinin istatistiksel bulguları verilmiştir (81).

3-Kronik enfeksiyon: Kronikleşme oranı %10 civarındadır. Başlıca kronik hepatit tipleri; immuntoleran ve kronik aktif hepatittir (Tablo-4).

Tablo-4: Hepatit B enfeksiyonunda serolojik profiller.

	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG
İnkübasyon periyodu	+	-	+	-	-	-
Akut enfeksiyon	+	-	+	-	+	-
Akut enfeksiyon pencere dönemi	-	-	-	-	+	+/-
Akut enfeksiyon nekahat dönemi	-	-	-	+	+	+
Kronik enfeksiyon infektivite (-)	+	-	-	+	-	+
Kronik enfeksiyon infektivite(+)	+	-	+	-	-	+
Kronik enfeksiyon	-	-	-	+	-	+
Doğal bağışıklık	-	+	-	+/-	-	+
Aşı ile immünite	-	+	-	-	-	-

Tedavi

B tipi akut viral hepatitin spesifik tedavisi yoktur. Ancak fulminan, subfulminan, kolestatik form ve hepatitin diğer hastalıklarla komplike olduğu durumlarda (diyabet, hipertiroidi ve diğer metabolik hastalıklar) hastanede yatırılmalıdır. İstirahatın gerekliliği karaciğer kan akımının dinlenme sırasında en iyi olduğu prensibine dayanır. Ayakta kan akımı %40, egzersizde %80-85 arasında azalır. 2-4 haftalık yatak istirahati yeterlidir.

Diyette kısıtlama söz konusu değildir. Aşırı protein kısıtlaması, fulminan ve subfulminan formda, koma tehdidi olan hastalarda uygulanmalıdır. Steroid kullanımı, karaciğer nekrozu derecesini değiştirmez, iyileşmeyi hızlandırmaz ve bağışıklığa yardımcı olmaz. Bugün için fulminan ve subfulminan formda bile verilmesi önerilmez.

İki yaşından büyük çocuklarda kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde alfa interferonlar kullanılmaktadır. Tedavi kararında HBe Ag pozitifliği, HBV DNA yükseklği, ALT yükseklği ve karaciğer histopatolojisinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis değerlendirilir. Üç aydan daha uzun süre ALT yükseklği (normalin 2 katından fazla), aktif replikasyon göstergesi olarak HBe Ag pozitifliği ve HBV DNA 20000IU/ml'nin üstünde olması halinde tedavi verilmesi gündeme gelir.

Tedavide Interferon alfa 5-10 mU/m²/doz, haftada 3 doz, subkutan 24 hafta süreyle uygulanması önerilmektedir. Hedef HBV DNA'nın negatifleşmesi ve HBe serokonversiyonu olmasıdır. Tedaviyi, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün replikasyonunun durumu ve karaciğerdeki inflamasyonun derecesi etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda başarı oranı erişkinlere benzer bulunmuştur. Interferon ile Lamivudin'in kombine kullanımının virolojik yanıtı arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Önerilen doz 3mg/kg/gün ve süre olarak da 36 ay ya da HBe serokonversiyonundan sonra 6 ay daha devam edilmesi şeklindedir (83). Erişkinlerde olduğu gibi pegile interferon, DNA aşılı, antisense oligonükleotidler, gentedavisi umut verici tedaviler olarak gözükmemektedir (84).

Korunma

Gelişmekte olan ülkelerde çok fazla kişi HBV ile enfekte olup, toplumun %15'i HBV enfeksiyonunu doğum sırasında ve çocukluk döneminde kazanmaktadır (85). Ülkemizde yıllık akut viral hepatitli olgu sayısının 200 binin üzerinde olduğu kabul edilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasını B hepatiti oluşturmaktadır (86). HBV enfeksiyonu, yüksek mortalite ve morbiditesi ve de 1982 yılından beri etkin aşısının varlığından dolayı önlenabilir hastalıklar arasında odak noktası olmuştur.

Temastan sonra immünglobulin ile korunma:

- HBV içeren materyalin deri yoluyla inokulasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara teması,
- Akut olarak viral Hepatit B geçiren kişi ile yakın temas,
- Hepatit B'li anneden bebeğine fetal, neonatal temas ile bulaşma.

Bu sayılan durumlarda HBIG üstün koruyuculuk sağlar (87). Hastalık kontrol merkezi (CDC) tüm gebe kadınların, HBsAg taramasından geçirilmesini ve eğer pozitif ise yenidoğanın derhal HBIG ve aşı ile immunprofilaksiye alınmasını önermektedir (88). Enfekte anneden doğan bebekler immunize olduktan sonra anneden izole edilmesine gerek yoktur. Bağışık kişileri aşılama gerektirmez. HBV taşıyıcılarını aşılamanın zararı olmadığı gibi, yararı da olmadığından kar-zarar hesabı yönünden ekonomik kayıptır.

Hepatit B aşısı: Hepatit B'ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve ark. (89) tarafından 1971-1973 yıllarında HBV içeren serumun kaba immünojen preparatları (MS-2 suşu, subtip ayw) kullanılarak araştırılmıştır. İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır. 1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir. Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılardan kadar etkin ve emin bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı (Engerix B, Smith Kline RIT) 1989'da FDA onayı almıştır. Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg (>%95) içerir. Bu aşılar 10-40 mikrogram HBsAg/ml olarak paketlenmişler, adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir. ABD'de lisans almış aşılardan her yaş grubuna 3 doz olarak (ilk 2 doz birer ay ara ile 3. doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere) deltoid kas içine uygulanmaktadır. (2 yaş altında uyluğun ön yüzü tercih edilmektedir.) Alternatif bir şema olarak 4 doz (ilk 3 doz birer ay ara ile 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere) önerilmektedir (90). Birinci doz sağlıklı erişkin ve çocuklarda %75-80 oranında saptanabilir antikor oluşturmaktadır. Antikor titresi göreceli olarak düşüktür (50-300 ml U / ml). Son doz, sağlıklı erişkinlerde %90'dan fazla

oranda, çocuk ve bebeklerde %95 oranında antikor oluşturur. Antikor titresi de artmaktadır (erişkinlerde 1.000-3.000 mIU/ml, çocuklarda 5.000 mIU/ml). Son çalışmalar aşının daha yüksek antikor oluşturduğunu göstermektedir. 3-4 aya kadar gecikmiş 2. doz aşı, şemayı tamamlamaya engel değildir.

Hepatit B aşısı ile uzun süreli korunma: Aşılama tamamlandıktan sonra antikor titresinin düşüşü yedi yıl süre ile incelenmiştir. Anti-HBs düzeyi, aşıli kişilerde başlangıçta hızlı düşmekte, bundan sonra düşüş yavaşlamaktadır. Çocuklar ve adölesanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyi erişkinlere göre daha uzun süre devam etmektedir. Bazı araştırmalarda, zamanla anti-HBs düzeyleri düşük ya da saptanabilecek düzeylerin altında bulunsa da immünolojik hafızanın en az 15 yıl veya daha uzun süre devam ettiği ve aşının akut klinik enfeksiyonuna ve kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (91).

Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar:

Hepatit B aşısı dünyanın birçok ülkesinde ve 1998 yılından beri ülkemizde rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Sağlık bakanlığı tarafından 2, 3 ve 9. aylarda tüm bebeklere aşı uygulanmaktadır. Bunun dışında risk gruplarındaki erişkinlerin de aşılanması önerilmektedir. Bunlar:

- Sağlık personeli
- Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar (hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz ünitesi hastaları ve çalışanları, sık ve büyük volümde kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar, mental retardasyonu olan ve bu kişilerin izlendiği merkezlerde çalışan kişiler, persistan Hepatit B antijenemisi olan kişilerle aynı evde yaşayanlar)
- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar (Alaska Eskimoları, Hintli göçmenler)
- Askeri personel
- Cenaze yıkayıcıları
- Kan bankası çalışanları
- Seksüel yaşantıları nedeniyle yüksek risk taşıyanlar

- Mahkumlar
- İV ilaç kullananlar
- Gelişimsel engeli bulunanların devam ettiği gündüz bakımevleri ve okul programlarında HBsAg pozitif bir kişi olduğu bilindiğinde buralarda çalışan görevliler.

İstenmeyen reaksiyonlar: Erişkinler ve çocuklarda en sık bildirilen yan etkiler, enjeksiyon yerinde ağrı ve 37.7 dereceyi geçen ateştir. Halsizlik, baş ağrısı veirritabilite gibi hafif sistemik şikayetlerde bildirilmiştir. Anafilaksi 600.000'de birdir. Hepatit B aşılıları ile ani bebek ölümü sendromu, kronik yorgunluk sendromu, diabetes mellitus ve multiple skleroz arasında ilişki yoktur (92).

Hepatit B aşısının kontraendikasyonları: Aşı bileşenlerinin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlere aşı yapılmamalıdır. Orta ve ağır derece akut hastalığı olduğu bilinen kişiler de iyileşinceye kadar aşılammalıdır. Hepatit B aşısı immün yetmezliği olanlarda kullanılabilir ancak bu kişilerde aşuya antikor yanıtı suboptimal olabilir.

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Beslenme Durumu ve Büyüme

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak malnutrisyon sık görülür. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda malnutrisyon sıklığı konusunda Kuzey Amerika ve Avrupa'dan bildirilen rakamlar %50-80 arasında değişmektedir. Özellikle kolestatik karaciğer hastalıkları büyüme sürecini tamamlamamış çocuklarda ciddi beslenme ve büyüme sorunlarına yol açar. Beslenme sorunlarına yol açan nedenler başlıca karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişiklikler olduğu kadar malabsorbsiyon ve dolaşımda artan inflamatuvar sitokinlerin iştahı azaltması şeklinde özetlenebilir (93).

Beslenme bozuklukları kronik karaciğer hastalığı olan çocuklar için de önemli bir sorun oluştururken akut karaciğer yetersizliği ya da viral hepatitler gibi akut karaciğer hastalıklarında altta yatan başka bir neden söz

konusu değilse nutrisyonel durumda genellikle bir değişiklik beklenmez. Ancak bu konuda özellikle pediatrik yaşı grubu için yeterli veri yoktur.

Kronik ya da akut karaciğer yetersizliklerinde malnutrisyon varlığı morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediğinden, bu çocuklarda nutrisyonel durumun iyi değerlendirilmesi ve nutrisyonel tedaviye gereksinimi olan çocukların belirlenip uygun desteğin sağlanması gereklidir.

Erişkin yaşı grubunun bir yansıması olarak çocuklarda da Hepatit B enfeksiyonu sık görülmektedir ve özellikle vertikal geçiş sonucu kronikleşme önem taşımaktadır. Kronik Hepatit B hastalığı gerek kronik bir karaciğer inflamasyonu olması açısından özellikle büyüme geriliği, osteoporoz gibi tablolara predispozisyon yaratmakta, gerekse de tedavisinde kullanılan Interferona bağlı iştahsızlık, kilo kaybı gibi yan etkiler sonucu büyümeyi etkileyebilmektedir. Uzun süreli yaşam beklentisi olması nedeniyle çocuk yaşı grubundaki kronik hastalıkların yönetimi ve bu hastalıklara bağlı sistemik komplikasyonların da önlenmesi ayrı ayrı önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bilim dalında tanı alarak izlenen pediatrik hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile hastalık progreslerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bilim dalında Kronik Hepatit B tanısı ile izlenen 2-18 yaş arası 24 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmesi planlanarak, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30 Aralık 2008 tarihli ve 2008-21/50 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun 3 farklı fazında olan 8'er hasta seçilerek immuntoleran olanlar Grup 1, kronik inaktif olanlar Grup 2 ve tedavi almış olanlar ise Grup 3 olarak tanımlanmıştır. Eşlik eden başka bir kronik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, aile öyküsü, başvuru semptomları, başvuru sırasındaki serum HBV DNA (IU/ml), ALT(IU/ml) düzeyleri, ultrasonografi bulguları, serum AFP düzeyleri (ng/ml), biyopsi yapıldı ise histopatolojik özellikler, tedavi dozları ve süreleri, ayrıca tedaviye yanıt durumları retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Bu hastalarda kronik karaciğer hastalığı nedeniyle etkilenebilecek boy ve kilo Z skorları, serumdaki vitamin A, E ve D düzeyleri ve kemik mineral dansitesi ölçümleri kaydedilmiştir.

Grup 1 (immuntoleran) hastalar HBsAg (+), HBeAg (+), HBV DNA (+) ve ALT normal,

Grup 2 (kronik inaktif) hastalar HBsAg (+), anti-HBe (+), HBV DNA <2000IU/ml ve ALT normal,

Grup 3 (tedavi edilmiş) hastalar ise HBsAg (+), HBeAg (+), HBV DNA>20000 IU/ml, ALT normalin 2 katından yüksek ve karaciğer histopatolojisinde Knodell indeksi >4 olan ve bu nedenle tedavi verilerek kalıcı serolojik ve virolojik yanıt sağlanmış hastalar olarak tanımlanmıştır.

Kalıcı serolojik yanıt, tedavi bitiminden 6 ay sonra anti-HBe (+) devam etmesi,

Kalıcı virolojik yanıt tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV DNA(-) devam etmesi, olarak tanımlanmıştır.

Laboratuvar testlerinden HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ELISA yöntemi ile, HBV DNA PCR ile çalışılmış sonuçlar IU/ml olarak verilmiştir. AFP testi EIA yöntemi ile çalışılmış ve <5ng/ml değerler normal kabul edilmiştir.

Histopatolojik incelemede Knodell histopatolojik aktivite indeksi kullanılmıştır (48).

Kemik mineral dansitesi ölçümleri DEXA (QDR Delphi W, Hologic, USA) ile yapıldı.

Hastaların vücut ağırlığı ve boy Z skorları Türk çocukları standartlarına göre hesaplanmıştır (94).

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0™ kullanılarak yapıldı. Değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Ortalamalarla birlikte standart sapma verildi ve anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) olarak alındı.

BULGULAR

Tez çalışmasına 14 erkek ve 10 kız olmak üzere toplam 24 hasta alınmıştır. Yaş ortalamaları erkeklerde $12,36 \pm 3,52$ yıl, kızlarda $12,91 \pm 4,06$ yıldır. Hastaların tanı yaşları erkeklerde $7,75 \pm 4,45$ ve kızlarda $8,76 \pm 4,06$ idi ($p > 0,05$). Hastalar immuntoleran (Grup 1, n:8), inaktif taşıyıcı (spontan serokonversiyon) (Grup 2, n:8) ve aktif hepatit (tedavi edilen) (Grup 3, n:8) olmak üzere 3 grupta incelendiğinde erkek/kız oranı, yaşları, tanı yaşları ve izlem süreleri arasında farklılık bulunmadı. 1.grubun tanı yaşı $7,12 \pm 4,94$ yıl, izlem süresi $3,95 \pm 4,11$ yıl, 2. grubun tanı yaşı $8,68 \pm 3,72$ yıl, izlem süresi $3,06 \pm 3,3$ yıl, 3. grubun tanı yaşı $8,70 \pm 4,50$ yıl, izlem süresi $5,68 \pm 3,58$ yıldır ve gruplar arasında tanı yaşı ve izlem süreleri açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların yaş grupları, tanı yaşı ve izlem sürelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 n:8	Grup 2 n:8	Grup 3 n:8	<i>p</i>
Yaş (yıl) (ort±SD)	11,32±4,11	13,37±2,57	13,07±4,26	NS
Tanı yaşı (yıl) (ort±SD)	7,12±4,94	8,68±3,72	8,70±4,50	NS
İzlem süresi (yıl) (ort±SD)	3,95±4,11	3,06±3,33	5,68±3,58	NS

Hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında 1. Gruptaki hastaların tümü asemptomatik iken, 2. grupta 1 hasta sarılık, 1 hasta karın ağrısı yakınması ile başvurusunda hepatit tanısı almıştı. Tedavi grubunda ise 1 hasta sarılık ile başvururken diğer hastaların tanı sırasında semptomları yoktu ($p > 0,05$).

Gruplar ailede başka hepatit B tanılı birey varlığı açısından değerlendirildiğinde tüm grupta aile öyküsü %58 oranında saptandı. 1. grupta tüm hastaların aile öyküsü varken, 2. ve 3. gruplarda aile öyküsü %75 oranında mevcuttu ($p > 0,05$).

Hastaların büyüme durumları değerlendirildiğinde 1. grupta tüm hastalar normal sınırlardayken 2. ve 3. grupta birer hastada büyüme geriliği saptandı (%10).

Z skorlarına göre değerlendirildiğinde ise vücut ağırlıkları birinci grupta $-0,22\pm0,37$, ikinci grupta $-0,48\pm1,05$, üçüncü grupta ise $0,19\pm1,14$ bulundu. Boy Z skorları ise birinci grupta $-0,22\pm0,37$, ikinci grupta $-0,48\pm1,05$, üçüncü grupta ise $0,19\pm1,14$ bulundu. üç grup arasında kilo ve boy arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,35$ ve $p=0,25$) (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların büyüme ve kemik mineral dansitelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 n:8	Grup 2 n:8	Grup 3 n:8	<i>p</i>
Kilo Z skoru (ort±SD)	$-0,22\pm0,37$	$-0,48\pm1,05$	$0,19\pm1,14$	NS
Boy Z skoru (ort±SD)	$0,30\pm0,54$	$-0,49\pm1,08$	$-0,46\pm1,18$	NS
KMD (ort±SD)	$-1,25 \pm 2,1$	$-0,54\pm1,01$	$-0,76\pm0,85$	NS

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde başvuru sırasında ALT yüksekliği immuntoleran grupta gözlenmezken, spontan serokonversiyon gösteren grupta %37,5 hastanın ilk başvurusunda ALT yüksekliği mevcuttu. Tedavi edilmiş olan aktif hepatit grubunda ise tüm hastaların başvuru sırasında ALT değeri yüksekti ($p<0,001$). Hastaların başvurularındaki ilk DNA değerleri incelendiğinde immuntoleran grubun (Grup 1) $3,32\times10^7 \pm 4,31\times10^7$ IU/mL iken, inaktif taşıyıcı grubun (Grup 2) $0,23\times10^7 \pm 0,67\times10^7$ IU/mL ve tedavi grubunun (Grup 3) $1,76\times10^7 \pm 1,19\times10^7$ IU/mL bulundu ($p<0,001$). Diğer bir izlem parametresi olan serum alfafetoprotein düzeyi karşılaştırıldığında, izlem süresi birbirine yakın olan ancak hepatit B enfeksiyonunun seyri farklılık gösteren benzer yaştaki 3 grup hastanın AFP değerlerinin istatistiksel farklılık göstermediği bulundu (Tablo-7).

Tablo-7: Hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 n:8	Grup 2 n:8	Grup 3 n:8	<i>p</i>
AFP(ng/ml) (ort±SD)	2,42±1,10	1,38±0,46	1,75±0,66	NS
Vitamin A (ort±SD)	2,31±0,87	2,75±0,22	3,2±1,51	NS
Vitamin E (ort±SD)	31,01±3,77	23,54±4,18	24,3±7,68	NS
Vitamin D (ort±SD)	24,82±7,75	30,84±5,31	32,76±1,78	NS

Karaciğerin ultrasonografik incelenmesinde ise immuntoleran gruptaki (1.grup) bir hastada perihepatik lenfadenopati saptanırken inaktif taşıyıcıların (2.grup) ultrasonografik patolojileri yoktu. Tedavi grubunda (3.grup) ise bir hastada karaciğer ekojenitesinde heterojenite, bir hastada hepatomegali ve bir diğer hastada ise perihepatik lenfadenopatiler saptandı.

Hastaların karaciğer depolanan vitamin düzeylerindeki etkilenmeyi değerlendirmek için serum vitamin A, E ve D düzeyleri incelendi. Vitamin A 1.grupta 2,31±0,87 iken 2.grupta 2,75±0,22 ve 3.grupta 3,2±1,51 olup tüm gruplarda normal sınırdıydı ve istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Vitamin E ise 1.grupta 31,01±3,77 iken 2.grupta 23,54±4,18 ve 3.grupta 24,3±7,68 olup tüm gruplarda normal sınırdıydı ve istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Benzer şekilde Vitamin D düzeyi 1.grupta 24,82±7,75 iken 2.grupta 30,84±5,31.. ve 3.grupta 32,76±1,78 olup tüm gruplarda normal sınırdıydı ve istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo-7).

Kronik karaciğer hastalığına bağlı kemik dansitesi etkilenebileceği için yapılan ölçümlerde 1.gruptaki hastaların ikisinde osteoporoz saptanırken ortalama Z skoru -1,25 ±2,1 idi. 2.gruptaki hastalarda osteoporoz saptanmadı ve ortalama Z skoru -0,54±1,01 bulundu. 3.grupta 1 hastada osteoporoz mevcuttu ve ortalama Z skoru -0,76±0,85 idi (Tablo-6).

Tedavi alan hastaların karaciğer histopatolojileri, tedavi süreleri ve sonuçları incelendiğinde hastaların Knodell indeksi 8,10±3,02 idi. Skorlamada nekroz 4,75±3,10, portal inflamasyon 2,62±1,06 ve fibrozis 1,25±1,16 bulundu.

Tedavi alan hastalara İnterferon alfa2b ve Lamivudin tedavisi kombine olarak verilmişti. Hastaların 5 tanesi 5mU/m², bir tanesi 6mU/m² ve 1 tanesi de 10mU/m² İnterferon tedavisi almıştı ve tedavi süreleri 24-48 hafta arasında değişmekteydi (4 hasta 24 hafta, 1 hasta 36 hafta, 3 hasta 48 hafta). Hastaların tümü 1-5 yıl süre ile 4 mg/kg Lamivudin tedavisi almışlardı. Hastaların 6 tanesinde tedavi alırken, 2 tanesinde de tedavi bitiminden sonra HBe serokonversiyonu gözlenmiş ve tüm hastalarda kalıcı serolojik ve virolojik yanıt sağlanmıştı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur ve en önemli geçiş yolu vertikaldir. Erişkin yaşta siroz veya hepatoselüler karsinom gibi kötü prognozlu durumlara neden olabilen kronik enfeksiyon, genellikle çocukluk çağında viral etkenle karşılaşarlarda görülmektedir (95).

Çocukluk yaş grubunda en önemli bulaş yolu vertikal ve horizontal geçiş iken adölesan ve erişkin dönemde damar içi ilaç kullanımı ve cinsel yol ön plana çıkmaktadır. Hepatit B virüsü ile enfekte bireylerin %32 sinde ise enfeksiyon kaynağı bilinmemektedir (96).

Hastalarımızın aile öyküsü ve yaşları düşünöldüğünde %58 hastada aile öyküsü mevcuttu ve gruplara göre değişkenlik göstermiyordu. Bu ise ön planda vertikal ve horizontal geçişin olduğunu desteklemekteydi. Ülkemizin orta endemisite gösteren ölkeler arasında olması nedeniyle ön planda vertikal geçişin olması zaten beklenen bir durumdur (97, 98). Günümüzde gebelere rutin olarak HBs Ag testi yapılması önerilmekteyse de çalışmadaki hastalarımızın çoğu henüz bu uygulamanın söz konusu olmadığı dönemde doğmuşlardır. Bu nedenle gerek çocuktaki gerekse de diğer enfekte aile bireylerinin taşıdıkları Hepatit B koincidental olarak saptanmıştır. Kronik Hepatit B enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda %85-90 asemptomatik seyreder(99). Bizim hastalarımızın da %75'i asemptomatik olup tarama ile saptanmışlardır. Hastalığın yüksek oranda semptomsuz olması hem tanı almasını geciktirmektedir. Bizim hastalarımızın da ortalama tanı yaşlarının ilkokul döneminde olması bu gecikmeyi göstermektedir.

Dünyada ve ölkemizde diğer bir önemli bulaş yolu transfüzyon olup genellikle uzun süreli hastane yatışı gerektiren ve sık kan ürünü transfüzyonu uygulanan hematolojik ve onkolojik malignite hastalarında görülmektedir. Bizim de hastalarımızın %8'i ise daha önceden ALL tanısı ile tedavi altındayken hepatit B enfeksiyonu saptanmıştı. Bu hasta grubunda ise sık

aralıklarla test edildikleri için Hepatit B enfeksiyonu erken dönemde yakalanmaktadır.

Çocukluk dönemlerinde edinilen kronik hastalıklar genellikle büyüme geriliğine neden olmaktadır (99). Özellikle gastrointestinal sistemi tutan kronik enfeksiyonlarda, kronik inflamatuvar süreç hem iştahın azalmasına hem de enerji kullanımının artmasına yol açarak malnutrisyona zemin oluşturmaktadır (100, 101). Karaciğer vücutta gerek metabolik dengeyi gerekse de besin dengesinde önemli olması nedeniyle kronik karaciğer hastalarında beslenmenin bozulması beklenen bir durumdur ve klinik tablonun bir parçasıdır (102, 103). Her ne kadar son döneme ilerlememiş kronik viral hepatitli çocuklarda beslenme bozukluğu ön planda saptanmasa da bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Soylu ve ark tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada kronik hepatit B tanısıyla izlenen düşük sosyoekonomik seviyedeki 80 çocukta kronik malnutrisyon oranı %20 olarak bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda hastaların tümü Bursa il merkezinde yaşamakta olan çocuklarda bu oran %10 olarak saptandı. İki çalışma arasındaki farklılık bizim hasta grubumuzun daha iyi sosyoekonomik düzeyde olması ile açıklanabilir.

Comanor ve ark tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocukların büyüme durumları 50 persantil (Z skoru =0) baz alınarak değerlendirildiğinde hem tedavi alan hem de tedavi almayan çocukların boy ve kilo Z skorlarının 50 persantil altında olduğu gözlenmiştir. Tedavi alan grupta tedavi süresince büyüme tedavi almayan gruba göre daha yavaş olmuş ancak tedavi bitiminden sonraki 6 ay-1 yıl içinde her iki grubun büyümeleri arasında fark saptanmamış. Bu sonuçlara göre araştırmacılara kronik hepatit b enfeksiyonu olan tüm çocuklarda tedaviden bağımsız olarak büyümenin yaşitlarına göre daha geri olduğunu ve tedavinin büyüme üstüne kalıcı bir olumsuz etkisinin olmadığını söylemişlerdir (105).

Bizim çalışmamızda tüm grubun persantilleri normal sınırlarda olmakla birlikte %58,3'ünün kilo Z skoru sıfırdan küçükken, boy Z skorları %45,8 çocukta sıfırdan düşüktü. Bu durumda bizim hastalarımızın büyüme

durumlarının da ortalama olarak yaşıtlarına göre daha geri olduğu söylenebilir. Tedavi almış kronik aktif hepatit, kronik inaktif hepatit ve immuntoleran grupların arasında da gerek malnutrisyon oranları gerekse de boy ve kilo Z skorları arasında farklılık gözlenmedi. Bu sonuç kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocukların büyüme durumlarının gerek karaciğer hastalığı gerekse de buna yönelik uygulanan ve iştahsızlık gibi yan etkileri olan İnterferon tedavisine bağlı olumsuz yönde etkilenmediğini ya da tedavi almaktayken etkilense bile de uzun döneme yansıyan büyüme geriliğine yol açmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir (106).

Aynı çalışmada kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda beslenme durumu aminotransferaz yüksekliği, HBV DNA düzeyi ve karaciğer histopatolojisi ile ilişkisi incelenmiş ve korelasyon saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda hasta sayısı ve malnutrisyon oranının düşük olması nedeniyle böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu sonuçlarla uyumlu olarak, yine hem karaciğer hastalığı hem de beslenme durumundan etkilenebilecek serum vitamin A, E, ve D düzeyleri ölçümlerinde hastaların tümünde vitamin düzeyleri normal sınırlardaydı ve gruplar arasında farklılık yoktu.

Erişkin yaşta sağlıklı iskelet yapısının sağlanabilmesi için çocukluk ve ergenlik döneminde sağlıklı kemik gelişimi gereklidir. Erken erişkinlikte ulaşılan maksimum kemik kitlesi hayat boyu kullanılacak bir rezervdir (107). Kemik yapısındaki zayıflıklar yetersiz D vitamini, kalsiyum alımıyla ilişkili olduğu gibi, birçok kronik hastalıklarla da ilişkilidir. Kronik karaciğer hastalıklarının özellikle sirotik evrede hepatik osteodistrofiye neden oldukları bilinmektedir(108, 109) En sık kolestatik hastalıklarda olmak üzere sirotik karaciğer hastalarında osteoporoz prevalansı %10'dan %60'a kadar değişen sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (110, 111). Ancak non-sirotik kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda gerek enflamatuvar sitokinlerin gerekse de tedavide kullanılan interferonun kemik dansitesine etkileri ile ilgili araştırmalar yeterli değildir.

İnterlökinlerin ve sitokinlerin kemik yapım döngüsünde rol aldıkları düşünülmektedir (107). Yapılan az sayıdaki in vitro çalışmalarda uygulanan interferon-alfa tedavisinin osteoklastik aktiviteyi stimüle eden IL-1b yapımını azalttığı gösterilmiştir (112, 113).

Gür ve ark.'nın (114) 2005 yılında ülkemizde yaptıkları bir çalışmada non-sirotik kronik hepatit B enfeksiyonu tanısıyla 6 ay süreyle interferon-alfa2b tedavisi alan 54 çocuk hastanın kemik dansitelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, kronik hepatit grubunun kemik mineral dansitesinin sağlıklı gruptan daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bunu da interferon-alfa2b'nin osteoklastik aktiviteyi baskılayıcı etkisi ile açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde tedavi alan kronik hepatit B grubunda istatistiksel anlam taşımamakla birlikte kemik mineral dansitesi Z skorları immuntoleran gruba daha göre yüksekti. Ancak üç grup kronik hepatit B tanılı hastamızda gruplar arasında osteoporoz oranları farklılık göstermiyordu.

Kronik hepatiti B enfeksiyonu olan hastaların rutin olarak 6-12 aylık aralarla alfafetoprotein ile malignite gelişimi açısından izlemi önerilmektedir (83). Alfafetoprotein' in temelde bir tümör markeri olarak düşünülmesinin yanı sıra yapılan çalışmalarda kronik hepatit B enfeksiyonu olan erişkin hastalarda da hastalık aktivitesi, ALT yüksekliği ile korele alfafetoprotein yükselmeleri gösterilmiştir (115, 116). Bizim çalışmamızda tüm hastaların AFP değerleri normal sınırlarda olup, gruplar arasında da istatistiksel bir farklılık bulunmadı. Bu sonuç hastalarımızın çocukluk çağında olması ve bu yaşta AFP değerini etkileyebilecek fibrozisin daha az görülmesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak kronik hepatit B enfeksiyonu çocukluk çağında özellikle vertikal ve horizontal bulaş göstermektedir. Bu enfeksiyonu olan çocuklar gerek immuntoleran gerek inaktif taşıyıcı gerekse de aktif hepatit tablosunda olsalar da büyümeleri bozulmamaktadır, osteoporoz riski artmamıştır ve bu parametreler üstüne tedaviye bağlı olumsuz bir etki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2: 119-22.
2. Krawitt EL. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennelt JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infection diseases. 4th edition. New York: Churchill Livingston; 1995. 1153-9.
3. Akarca US. Kronik viral hepatitler. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). Gastroenteroloji. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2002.479-83.
4. Aktaş F. Hepatit C. Galenos Aylık Tıp Dergisi, 1998; 1: 18-23.
5. Şenol E. Hepatit D. Galenos Aylık Tıp Dergisi, 1998;1: 24-6.
6. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 10-55.
7. Dündar İH, İnal S. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005. 10-20.
8. Felek S. Karaciğer ve safra yolları infeksiyonları. Felek S (editör). Sistemik infeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 195-212.
9. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virusü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1350-70.
10. Bilgiç A. Hepatit B virus ve serolojik tanı. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2:130-3.
11. Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon testleri. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 478-86.
12. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995; 13(Suppl 1): S47-S49.
13. Şentürk H. Kronik Hepatit B Tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2: 139-42.
14. Kılıçturgay K, Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitler (Genel Durum). Kılıçturgay K (editör). Viral Hepatit ‘94’. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 15-37.
15. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Infectious diseases of children. 9th edition. St. Louis: Mosby Co; 1993. 143-74.
16. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of clinical microbiology. 6th edition. Washington DC: ASM Press; 1995. 1035-44.
17. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993;104: 955-63.

18. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S. Viral Hepatitis- diagnosis, therapy, and prevention. New Jersey: Humana Press; 1999. 35.
19. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious disease. 4th edition. New York: Churchill-Livingstone; 1995. 1406-39.
20. Bilgiç A. Hepatit B'den özgül korunma. İkinci Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kitabı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 1994. 121-32.
21. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000- summary of a workshop. Gastroenterology, 2001;120:1828-53.
22. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342:1335-9.
23. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. Intervirology 1995; 38: 24-34.
24. Akan E. Viral Hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. baskı. İzmir: Saray Kitabevleri; 1994. 502-549.
25. Kıyan M. Hepatit B virusu. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 86-120.
26. Hollinger FB. Hepatitis B Virus. In: Field BN, Knipe DM, Hawley PM (eds). Fields virology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. 2738-61.
27. Milich DR. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: An introduction. J Viral Hepat, 1994; 4 (Suppl 2): 25-30.
28. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of Hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66.
29. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994 175-206.
30. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Hawley PM (eds). Fields Virology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. 2703-37.
31. Bonino F, Brunetto MR. Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis B. J Hepatol 1993;18: 5-8.
32. Badur S. Hepatit B virusu (HBV): moleküler viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K (editör). Viral Hepatit '94'. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 65-90.
33. Tekeli A. Hepatit B Virüsünde Mutasyon ve Önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle savaşım Derneği; 2005. 160-8.
34. Dündar İH, Saltoğlu N. Hepatit viruslarında mutasyon ve getirdiği sorunlar. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 430-58.
35. Chen WN, Oon CJ. Hepatitis B virus mutants: An overview. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17: S497-S499.
36. Chen WN, Oon CJ. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. FEBS Letters 1999; 453: 237-42.

37. Chisari FV, Ferari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60.
38. Milich DR, McLachlan A. The nucleokapsid of hepatitis B virus both a T cell-independent and T cell-dependent antigen. *Science* 1986; 234: 1398-401.
39. Guidotti LG, Matzke B, Shaller H, et al. High level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 1995; 69: 6158-69.
40. Kılıçturgay K. Viral Hepatitite İmmünopatogenez. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 316-28.
41. Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4-positive T helper cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997;159: 2001-8.
42. Koziel MJ. Immunology of viral heptitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
43. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Sem Liver Disease* 1999;19: 157-69.
44. Guidotti LG, Chisari FV. To kil lor to cure: options in host defense against viral infection. *Current Opin Immunol* 1996;8:478-83.
45. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et. al. Viral clearance without destruction of infected cell during acute HBV infection. *Science*, 1999; 284: 825-9.
46. Hatashi N, Mita E. Invlvement of Fas sytem-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat* 1999;6: 357-65.
47. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995; 345: 27-9.
48. Knodell RG, Ishak G, Back C, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981: 1: 431.
49. Yüce G. Viral Hepatitlerin Patolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, 1997; 2:180-5.
50. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). *Basic Pathology (Temel Patoloji)*. Çevikbaş U (çeviri editörü). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. 525-32.
51. Eddleston AL, Dixon B (eds). *İnterferons in the treatment of chronic virus hepatitis*. London: Pennine Pres; 1990.
52. Kurt H, Balık I, Özkan MŞ, Tekeli E. Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV taşıyıcısı annelerden yenidoğana geçişi. 11. Ulusal Inf. Hast. Kongresi. Özet kitabı. İstanbul. 1989.
53. Sobeslavsky O. Prevalance of markers of hepatitis B virus infection in various countries a WHO colloborative study. *Bull WHO* 1980: 58: 621-8.
54. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ. (editör). *Viral Hepatit* 2003, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği: 2003. 121-8.
55. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39:S64-9.
56. Sıdal M, Oğuz F, Okan F ve ark. Akut viral hepatitli olguların analizi. *Klimik Derg* 1990; 3: 87-8.

57. Tansuğ Ş, Düzgünsıvacı E, Ünal Z, Güvel H. Hepatit B virüs enfeksiyonunun seroepidemiolojik araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 1999; 2: 96-109.
58. Uçar B, Akgün Y, Akgün N, ve ark. Eskişehir ilinde yaşayan okul çağı çocuklarında hepatit B seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit Derg* 1997; 1: 60-5.
59. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S ve ark. Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 1995;1: 29-33
60. Emiroğlu HH, Kesecik M, Oğuz S, ve ark. Şırnak'taki asker ve sivillerde asemptomatik hepatit B virüs ütaşıyıcılığı seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 1: 18-20.
61. Şahin KM, Yarkın F, Kocabaş E, ve ark. Akut hepatit ön tanılı çocuklarla sağlıklı çocuklarda HAV, HBV ve HCV markırlarının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 1998; 2: 104-8.
62. Blumberg BS. Sex-related aspects of hepatitis B infection and its consequences. P Plot, FE Andre (eds), *Hepatitis B: a Sexually Transmitted Disease in Heterosexuals*. Amsterdam: Exerpta Medica;1990: 105
63. Kane MA. Transmission of the hepatitis B virus in areas of low endemicity fields. P Plot, FE Andre (eds), *Hepatitis B: a Sexually Transmitted Disease in Heterosexuals*. Amsterdam: Exerpta Medica; 1990: 9-13.
64. Hyams KC. Mosquito transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989: 889-93.
65. Robinson WS, Clayton DA, Green man RL. DNA of a human hepatitis B, virus candidate. *J Virol* 1974; 14: 384.
66. Sherlock S: The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987; 63: 7-11.
67. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Wilson JD, Braundwald E, Isselbacher KJ (eds). 12th edition. New York: Mc Graw Hill; 1991. 1322-33.
68. Balisteri WF. Viral hepatitis. *Ped Clin N AM* 1998; 35: 637-63.
69. Edwards MS. Hepatitis B serology – help in interpretation. *Ped Clin N AM* 1988; 35: 503-15.
70. Tsang T, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent HBsAg and antibody positivity. *Dig Dis and Sciences* 1986; 31: 620-4.
71. Colon AR. Hepatitis B. In: Colon AR (ed). *Textbook of pediatric hepatology*. Chicago: Year Book Med Publishers Inc; 1990. 81-90.
72. Baker BL, Di Bisceglie AM, Kaneko S, et al. Determination of HBV DNA in serum using PCR: clinical significance and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology* 1991; 13: 632-6.
73. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Detection of HBV DNA by PCR in plasma of volunteer blood donors negatif for HBsAg. *J Infect Dis* 1991; 163: 397-9.

74. Blum HE, Liang TJ, Galun E, Wands JR. Persistence of HBV DNA after serological recovery from HBV infection. *Hepatology* 1991; 14: 56-62
75. Sherlock S. Hepatitis B. the disease. *Vaccine* 1990; 8: S6-8.
76. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, et al. A HBV mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324: 1705-9.
77. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of HBV DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324:1699-1704.
78. Chu CM, Liaw YF. Peripheral T-cell subset in asymptomatic HBV carriers. *Cell Immunol* 1986; 98: 533-7.
79. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wianwright RB, et al. Hepatitis B related sequela. Prospective study in 1400 HBsAg positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051-4.
80. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and HBV. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
81. Öztürk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338: 1356-9.
82. Ökten A. Kronik hepatitlerin tedavisi ve interferonlar. *Klin Gelişim* 1991; 4: 1247.
83. Shah U, Kelly D, Chang MH, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48: 399-404.
84. Horsman Y. New therapeutic possibilities in the treatment of hepatitis B. *Arch Pediatr* 1999;6: 180-2.
85. Murray PR, Kabayash GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. *Medical Microbiology*. 2nd edition. London: Mosby; 1994.709.
86. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalıklar ile savaşımında karşılaşılan güçlükler. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu*. 3. İnfeksiyon Hastalıkları Kongres, Antalya. 1991.
87. Hollinger FB, Robinson WS, Purrell RH, Gerin JL, Tice burst J: Hepatitis B virus. In: *viral hepatitis biological and chemical features, spesific diagnosis and prophylaxis*. NewYork: Raven Pres; 1991. 105-22.
88. Advisory Committee for Immunization Practices: Uptade on hepatitis B prevention. *MMRW* 1987;36: 353.
89. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis type B (MS-2 strain): Studies on active immunization, *JAMA*, 1971, 217: 41-5.
90. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast derivated hepatitis B vaccine, *Am J Med* 1989, 87: 145.
91. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th edition. Elk grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2006. 335-55.
92. Zuckermann JN. Protectiveefficacy,immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006; 78: 169-77.
93. Durmaz Süoğlu Ö. Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Beslenme. *Güncel Pediatri* 2007; 5:122-2.

94. Neyzi Olcay. *Pediatrici*. 1. cilt, 3. baskı. Şehir: Nobel; 2002. 326-40.
95. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2001;61:362-6.
96. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis>
97. Teng MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak C, Edwards VM, Mosely JW. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80:999-1004.
98. Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, Kajiyama W, Ikematsu H. Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am J Epidemiol* 1987;125:492-8.
99. Bhutta ZA Effect of infections and environmental factors on growth and nutritional status in developing countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ;43(Suppl 3):S13-21.
100. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:527-33.
101. Zenel JA Jr. Failure to thrive: a general pediatrician's perspective. *Pediatr Rev* 1997;18:371-8.
102. Bavdekar A, Bhave S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr* 2002;69:427-31.
103. Davison S. Chronic hepatitis. In: Kelly DA (ed). *Diseases of the liver and biliary system in children*. 2nd edition. Massachusetts: PA Blackwell; 2004. 127-61.
104. Bekem Soylu O, Targan S, Diniz G, Ortac R. Nutritional status of children with chronic hepatitis B in a population with low socioeconomic status. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009 ;21:1252-5.
105. Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Sokal EM. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J Viral Hepat* 2001;8:139-47.
106. Vegnente A, Guida S, Di Costanzo V, Fusco C, Iorio R, Toscano P. Nutritional status and growth in children with chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:123-7.
107. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *Isr Med Assoc J*. 2003;5:509-15.
108. Shiomi S, Kuroki T, Masaki K, Takeda T, Nishiguchi S, Nakajima S, Seki S, Kobayashi K, Okamura T, Ochi H. Osteopenia in primary biliary cirrhosis and cirrhosis of the liver in women, evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Gastroenterol* 1994;29:605-9.
109. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996;31:669-78.
110. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985;103:855-60.
111. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, Millikan WJ, Galloway JR Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology*. 1990;12:273-80.

112. Aman MJ, Keller U, Derigs G, Mohamadzadeh M, Huber C, Peschel C. Regulation of cytokine expression by interferon-alpha in human bone marrow stromal cells: inhibition of hematopoietic growth factors and induction of interleukin-1 receptor antagonist. *Blood* 1994;84:4142-50.
113. Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1989;4:113-8.
114. Gur A, Dikici B, Nas K, Bosnak M, Haspolat K, Sarac AJ. Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from osteoporosis? *BMC Gastroenterol* 2005;5:30.
115. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1986;6:133-7.
116. Bellet DH, Wands JR, Isselbacher KJ, Bohun C. Serum alpha-fetoprotein levels in human disease: perspective from a highly specific monoclonal radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3869-73.

TEŞEKKÜR

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme yan dal eğitimim süresinde büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Tanju Başarır Özkan'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yan dal eğitimim sırasında katkı, destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma da teşekkür ederim.

Aynı zamanda yan dal eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen Uzm. Dr. Taner Özgür'e de çok teşekkür ederim.

Doğduğum günden bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

24 Şubat 1977 tarihinde Manisa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Manisa Gazi İlkokulu, İzmir Özel Türk Lisesi, Manisa Fatih Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1994-2000 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2001-2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimimi tamamladım.

2006 yılından itibaren Uzman Doktor olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda yan dal ihtisasına devam etmekteyim.