

## **VİRAL HEPATİTLER**

Doç.Dr.Mustafa Kemal ÇELEN

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu, bütün dünyada sık görülen ciddi seyirli bir karaciğer hastalığıdır. Bilindiği gibi Batı Ülkelerinde HBV infeksiyonunun sıklığı ve önemi azalmaktadır. Ülkemizde ise akut ve kronik karaciğer hastalıklarının en başta gelen nedeni HBV infeksiyonudur. Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığı %5-8, kronik karaciğer hastalıklarında HBV pozitifliği %40-70'tir.

Serolojik göstergeler, toplumumuzun üçte birinden fazlasının HBV ile karşılaştığını göstermiştir. HBV ile karşılaşma ihtimalinin adolesan çağının başlangıcından itibaren yükselme eğilimine girdiği görülmektedir. Aşı politikalarının sağlıklı bir şekilde yürütülmesiyle önümüzdeki 30 yıl içerisinde HBV'nin yaygınlığı azalacaktır.

Ancak günümüz Türkiye'sinde HBsAg pozitifliği hala çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Ülkemizin doğu ve güneydoğusunda bu oranın daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Diyarbakır'da yapılan farklı çalışmalarda HBsAg pozitifliğinin %5-11 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu değer toplum nüfusuna oranlandığında karşımıza çok ciddi bir rakam çıkmaktadır.

HBV infeksiyonu; gerek hasta takibi gerekse tedavi yönünden zahmetli ve maliyetli bir konudur. Bu nedenle bu hastaların takibi ve tedavisi konusunda sürekli güncellemeler yapılmaktadır.

Tanımlanmasından bugüne yüzmilyonlarca kişinin HBV ile infekte olduğu ve bu virusun akut viral hepatit tablosuna, kronik infeksiyona, karaciğer sirozuna ve hepatosellüler karsinomaya yol açtığı saptanmıştır. Toplumda büyük sorun oluşturması nedeniyle bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Önceleri belirli ölçüde yapılan serolojik testler ile tanı konulurken, 1980'lerden sonra gerçekleşen teknolojik gelişmeler sayesinde hem serolojik yöntemlerde hem de moleküler tanı tekniklerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde serolojik ve moleküler tanı yöntemleri; akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik infeksiyonun ayırıcı tanısında ve viral yükün kantitatif ölçümünde kullanılmaktadır.

HBV Dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500.000-1.200.000 ölüme neden olan bir virüstür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'na bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır. Bu infeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir.

### Bulaş yolları

1-Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüeller, eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar ve çok eşlidir.

2-Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan): Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, dövme yaptıranlar, patologlar, cerrahlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virus insan vücudu

dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilmektedir.

3- Horizontal bulaş: Tükrük ve semedeki virus yükü serumdakinden azdır ancak tükrük ve semende sürekli infeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda infeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda infeksiyonu almadılarsa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler.

4- Anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal): Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda infeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde infeksiyon kronikleşir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez.

İsrail'de yapılan bir çalışmada HBV'ye bağlı kronik hepatiti olan 51 çocuğun yarısının ailesinde HBV infeksiyonu anamnezi bulunmuştur.

Bu infeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde % 0.1-20 arasındadır.

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBsAg pozitif prevalansı %0.1-2'dir. Ancak bu bölgelerdeki eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar'da, Yeni Zellanda Maorileri'nde, Avustralya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde infeksiyon oranı yüksektir. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için infeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon HBV infeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder.

HBV ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) koenfeksiyonu önemli bir problemdir. Dünya genelinde 2-4 milyon HIV-HBV koenfeksiyonu vardır. Batı Avrupa ve ABD'de HIV pozitiflerde kronik HBV infeksiyonu oranı %6-14'dir. Bu oran heteroseksüel HIV pozitiflerde %4-6, eşcinsel HIV pozitiflerde %9-17, intravenöz (IV) ilaç bağımlısı HIV pozitiflerde %7-10'dur.

Düşük endemisite gösteren bölgelerde infeksiyonun başlıca bulaş yolu IV ilaç bağımlılığı iken vakaların üçte birinde geçiş yolu bulunamamaktadır. İngiltere'de heteroseksüel temasla geçiş zamanla oldukça sabit kalmışken, homoseksüel yolla geçiş düşmüştür. İtalya'da 1970'li yıllarda HBsAg ve HBeAg pozitifliği oranı yüksekken infeksiyonun en önemli geçiş yolu aile içi temas olarak belirtilmiştir. Enfeksiyonun düşük endemisite gösterdiği ülkelerde eşcinsellerin %70'i beş yıl içinde enfekte olmaktadır. Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nin genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virusun baskın olan genotip A'dır.

HBV'nin orta endemik olduğu ülkelerde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütan veya horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olduğu için perinatal bulaş nadirdir.

Amazon bölgesinde HBV'ye bağlı fulminan hepatit sık olup enfeksiyonun en önemli geçiş yolu cinsel temastır.

Yüksek endemik bölgelerde (Güneydoğu Asya, Çin, Sahra altı Afrika, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'ten fazlası enfeksiyona karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır.

Fransa'da yapılan bir çalışmada gebelerde % 15.5, Brezilya'da %1.1, İtalya'da %1 oranında HBsAg pozitifdir. Hindistan'da kan donörlerinde HBsAg pozitifliğinin yüzdesi % 2.1 iken hastanede yatan rast gele hastalarda bu oran %7.7 bulunmuştur. Bang ve ark. Çalışmasında böbrek alıcılarında HBsAg pozitifliğinin % 6-13 arasında olduğu bildirilmektedir.

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

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992'den beri yeni doğanların aşılmasını önermektedir. Günümüzde 147 ülke yeni doğanları aşılamaktadır. Bu sayede yeni doğanlarda, infantlarda ve adolesanlarda HBV enfeksiyonu oranı düşmektedir. Yine aşılınmaya bağlı olarak, sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastalarında da HBV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır. Sağlık çalışanlarında insidans % 9'dan % 0.8'e inmiştir. Diyaliz ünitelerinde ise %3'ten %0.1'e düşmüştür. On beş yıldır çocukların rutin aşılandığı Tayvan'da 15 yaş altı çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu %10'dan %0.7'ye inmiştir. HCC ise 6-14 yaş arası çocuklarda %50 azalmıştır.

Tayvan'da rutin aşılama programından sonra yeni doğanlarda fulminan hepatit 5.3/100.000'dan 1.7/100.000'e, Bulgaristan'da rutin aşılama programı sonrası infantlardaki HBV enfeksiyonu insidansı 25-35/100.000'ten 5.6/100.000'ya düşmüştür. İtalya'da hijyen şartlarının iyileşmesine bağlı olarak infantlarda ve adolesanlarda akut hepatit B insidansı 12 /100.000'den 5/100.000'e inmiştir.

Hepatit B virusu HCC'in % 60-80 oranında nedenidir. HCC riski kronik HBV enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 100 kat fazladır. İnfeksiyonun alınması ile HCC gelişmesi arasında geçen zaman ortalama 30 yıldır. HCC insidansı coğrafi bölgelere ve etnik yapıya göre değişiklik göstermektedir. ABD'de HBV enfeksiyonunun insidansı düşmekle birlikte HCC son 15 yılda iki kat, HCC'e bağlı mortalite %41 artmıştır. Bunun rutin aşılama programlarının uygulanmaya başladığı dönemden önceki hastalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Asya-Pasifik bölgesinde sadece Japonya'da HBV HCC'in %17 nedeniyken; Hindistan, Singapur, Kore ve Vietnam'da %80-90 nedenidir.

Akut hepatit B her mevsimde ve her iki cinste de görülebilir. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli yetişkin olguların çoğunluğunda etken HBV'dir. Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada; 154 akut viral hepatit ile takip edilen vakaların %42'sinin HBV'ye bağlı olduğu gösterilmiştir. Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %13-35 yetişkinlerde %28-85 arasında değişmektedir.

Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla %40.4, %16.7, %4 oranında tespit edilmiştir. Bununla birlikte ülkemizin pek çok yerinde horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur.

HBsAg pozitif 27 kişinin ve bunların aile bireyi olan 66 kişinin incelendiği bir çalışmada; aile bireylerinde HBsAg %22.7 oranında pozitif bulunmuştur. Kadın indeks olgu eşleri ile erkek indeks olgu eşleri arasında HBsAg pozitifliği açısından fark tespit edilememiştir. HBsAg pozitif olanların eşlerinde HBsAg pozitifliği diğer aile bireyelerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Kronik karaciğer hastalığı ve HCC'i olan hastalarda %6.3-90 oranında HBsAg pozitifliği vardır. Kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda ülkemizde baskın HBV genotipi genotip D'dir.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme olgularda 6 ay içinde kaybolmaktadır. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikörlerinin ortaya çıkmadığı döneme **pençere dönemi** ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs antikoru negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikörlerinin oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir.

Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs negatiftir. Anti-HBs akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir.

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalması hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. Bu antijenle ilgili diğer bir önemli nokta da şudur; hasta serumunda HBsAg'nin saptanması bize HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte ancak enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Bunun yanısıra HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir.

Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından (genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur) kısa bir süre sonra anti-HBe antikörleri ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir.

HBcAg erken dönemde hızla spesifik antikoru ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bu antijeni saptayan bir EIA yöntemi geliştirildiğinden ve burada HBcAg miktarının HBV DNA seviyesi ile uyumlu olduğundan bahsedilmektedir.

Anti-HBc IgM ile ilgili önemli özelliklerden bir tanesi, akut HBV enfeksiyonunun pençere dönemi esnasında (HBsAg ve anti-HBs antikörünün saptanamadığı dönem) enfeksiyonun tek göstergesi olduğudur (pençere döneminin uzadığı olgularda anti-HBc IgM ortadan kaybolur ve sadece anti-HBc IgG antikörleri pozitif olarak saptanabilir). Bu dönemde serum enfeksiyöz olarak kabul edilmektedir. Anti-HBc IgM'nin sadece akut dönemde değil kronik HBV enfeksiyonunun akut

alevlenmeleri sırasında da pozitifleşir. Ancak akut dönemdeki IgM titresi oldukça yüksek düzeyde iken, kronik infeksiyon sırasında düşük seviyelerde olmaktadır.

Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik veya eski infeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşılık tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir:

a) HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu kronik infeksiyon varlığı.

b) Yalancı pozitiflik.

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

d) Hepatit B infeksiyonu iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiş kişiler. Böyle bir kişiye tek doz HBV aşısı yapılırsa 2 hafta içinde anti-HBs yanıtı alınır.

e) Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikoların pasif olarak aktarımı. Bunlar 3-6 ay içinde tedricen ortadan kaybolurlar.

Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalar, HBV replikasyonlarının seviyesini ve enfektivitelerinin potansiyelini saptamak için HBeAg ve anti-HBe bakımından incelenebilirler. HBeAg pozitif olan serumlar, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonda HBV içermektedirler. Bu nedenle, HBeAg pozitif hastaların cinsel ilişki yoluyla, perkutan yol ile veya perinatal olarak HBV'ünü bulaştırma olasılığı çok daha fazladır. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedavinin etkinliğinin saptanmasında HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikolarının oluşması arzu edilen bir değişimdir.

Son yirmi yılda serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV-DNA saptanmıştır.

Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Serumda HBV DNA'yı saptamak için ticari kitlerin yanısıra in house PCR yöntemleri de kullanılmaktadır. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de vardır. Bu tür teknikler amplifikasyon temelli yöntemlerin duyarlılığına ulaşamaları da HBV infeksiyonunun durumunun izlenmesinde yararlıdır. HBV-DNA'nın kantitasyonu için sinyal veya hedef amplifikasyon teknikleri gibi çeşitli teknikler de kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon tekniklerinin dezavantajı HBV-DNA'sı çok düşük miktarlarda olduğunda (<5000 kopya / ml) saptayamamalarıdır. PCR temelli testler gibi, hedef amplifikasyon teknikleri de oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptirler. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV-DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır.

Günümüzde HBV ile ilgili çalışmalarda moleküler yöntemler kullanılarak HBV-DNA araştırılması yaygınlaşmaktadır.

Hepatit B virüs infeksiyonu halen tüm dünyada en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri serolojik olarak HBV ile karşılaşmıştır. Değişik bölgelerde yapılan prevalans ve hastalık seyri ile ilgili çalışmalar HBV'nin siroz vakalarının %30'unda ve HCC vakalarında %50'sinden sorumlu olduğunu göstermektedir.

Dünyada yaklaşık olarak 350 milyon kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her yıl bir milyon insanın HBV ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile öldüğü düşünülmektedir.

HBV infeksiyonu kronik faz esnasında; asemptomatik taşıyıcı durumundan, kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar değişen bir seyir izlenebilmektedir. Hepatoselüler hasarın ciddiyeti konakçı immün yanıtının gücü ile belirlenmektedir. Fulminan HBV infeksiyonu olan hastalarda çok şiddetli bir immün yanıt oluşturmada hızlı bir viral klirens ölümcül karaciğer hasarı pahasına oluşmaktadır.

### Kronik B hepatiti

Hepatit B virüsü varlığının, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi ve HBV-DNA>2.000 IU/ml olmasıdır.

### İnaktif HBV taşıyıcılığı

HBsAg varlığı, ALT seviyesinin normal sınırlarda oluşu, HBV-DNA seviyesinin saptanabilir düzeyin altında oluşu ve/veya karaciğer histolojisinde minimal inflamasyon olmasıdır.

HBV varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi ile birlikte HBV-DNA>2.000 IU/ml olması ile kronik HBV infeksiyonu terimi ortaya çıkmaktadır. Kronik HBV infeksiyonunda doğal seyrin en önemli belirleyicisi virüsün alındığı yaş, coğrafik dağılım ve bulaş yoludur.

Günümüzde HBV infeksiyonunun doğal seyri; İmmün tolerans, immün klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olarak dört fazda değerlendirilmektedir.

### 1-İmmün tolerans faz

Vertikal bulaş sonucu ortaya çıkmaktadır. Nadiren daha sonraki yaşlarda görülebilmektedir. Konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Sonuç olarak HBV olabildiğince replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğer histolojisine yansımamaktadır. Bundan dolayı karaciğer enzimlerinde yükselme görülmemektedir. Bu dönem genellikle düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir.

### 2- İmmün klirens fazı

İmmün sistem matür hale geldikçe HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişmektedir. Bu durumda karaciğer enzimlerinde artış görülür ve infekte hepatosit kitlesi azalması ile ilişkili olarak HBV-DNA düzeyi düşüş eğilimi gösterir.

İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. yada 3. dekatında olmaktadır. Bu dönemde bazı hastalar asemptomatik seyredirken bazı hastalar akut hepatiti taklit etmektedir. Bu ataklar sonucunda bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonu gelişebilirken bazı hastalarda sadece serum HBV-DNA'da geçici düşüşler gözlenmektedir.

Spontan serokonversiyon oranını artıran faktörler; ileri yaş, yüksek ALT ve genotiptir. İleri yaş, yüksek ALT ve genotip C'de spontan HBeAg serokonversiyonu görülme oranı daha yüksek seyretmektedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır.

### 3- Düşük veya non-replikatif faz

İmmün temizlenme döneminin sonunda infekte hücre kitlesinin azalması, virusun replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda karaciğer enzimlerinin normal, virüs replikasyonunun düşük ve nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde dahi hastalar siroz olarak karşımıza gelirler. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur ve prognoz çok iyidir.

### 4- HBeAg negatif kronik hepatit (Reaktivasyon fazı)

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virus replikasyonu ve karaciğer harabiyeti geri dönerek hastalık ilerlemeye devam etmektedir. Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik hepatit B gelişir. Hastaların çoğunda değişik sürelerde inaktif taşıyıcılık sonrası reaktivasyon fazına geçerken bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra doğrudan HBeAg negatif kronik hepatit B şeklinde seyir göstermektedir.

Hepatit B virüs infeksiyonu dünyayı ilgilendiren önemli bir sorundur. Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri karmaşık ve oldukça değişkendir. Bu seyir iyi algılandıkça HBV ile mücadele daha da etkin olacaktır.

Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, interferon (IFN) ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve nükleosid analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. Pegile interferonların kronik hepatit C (KHC) tedavisinde, konvansiyonel IFN'lerden çok daha etkili olduğunun anlaşılması, KHB tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Pegilasyon teknolojisi, interferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması sonucu, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların (pegile interferonlar; PEG-IFN) oluşturulmasını sağlamıştır. PEG-IFN'un terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar sonrasında bu hastalığın tedavisi için 2000'de Avrupa Topluluğu'nda, 2001'de de ABD'de kullanıma sunulmuştur.

KHB tedavisinde PEG-IFN kullanımı tüm dünyada birçok çalışmada etkinliği ve gösterilmiştir. Özellikle tedavi süresinin belli olması ve kalıcı viral yanıt açısından diğer tedavi alternatiflerinden belirgin üstünlüğü mevcut. Ancak yan etki ve hasta-ilaç uyumu açısından da bir takım dezavantajlar oluşturmaktadır.

HCV (Hepatit C virüsü) Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olan HCV parental yolla geçen non-A, non-B hepatitlerin birincil etiyolojik ajanı ve bütün dünya da akut ve kronik hepatitlerin ana

nedenlerinden birisidir. Başlıca bulaşma yolu kan transfüzyonu olmakla beraber, HCV doku transplantasyonu, enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanımı, enfekte bireylerle cinsel temas veya aile içi ilişkiler, perinatal ve perkutan yolla bulaşma, kontamine aletlerin kullanımı vb. yollarla da bulaşabilmektedir.

Transplantasyon ve hemodiyaliz hastaları ile hastane çalışanları tanımlanmış risk gruplarının başında gelmektedir. Akut HCV enfeksiyonu virüs alındıktan sonra ortalama 6-7 hafta sonra ortaya çıkar. Akut enfeksiyon geçiren hastaların büyük bir çoğunluğu (ortalama % 85) persistan enfeksiyon geliştirir. Kronik hepatit geliştirme oranı ise %70 dolayındadır. Avrupada kronik karaciğer hastalıklarının %40-60 kadarı HCV enfeksiyonu ile ilgilidir. Kronik hastaların ilk 20 yılda siroz geliştirme riski %10-20 arasındadır. Dünya Sağlık Örgütüne bağlı olan IARC, HCVyi karaciğer kanserine yol açan bir virüs olarak nitelendirmiştir. HCV bu özelliklerinden dolayı çağımızın tehlikeli virüsleri arasındadır ve bu nedenle kan vericilerinde rutin olarak tarama zorunluluğu vardır.

HCV RNA'sının moleküler yapısı, diğer RNA virüslerinde olduğu gibi çeşitlilik gösterir. Bugüne kadar çeşitli HCV genotipleri saptanmıştır ve bu genotiplerin hastalık geliştirme risklerinin farklı olduğuna dair yayınlar vardır. Ülkemizde yaygın olduğu sanılan 1b genotipinin daha patojen ve interferon tedavisine dirençli olduğu düşünülmektedir.

HCVnin moleküler tanısı için anti-HCV antikor testi ve RT-PCR ile HCV RNA testi kullanılmaktadır. Bazı enfekte olan bireylerde anti-HCV antikorlarının saptanamaması nedeniyle RT-PCR tekniğinin daha güvenilir olduğu savunulmaktadır. Ancak, RT-PCR tekniği yetkin olmayan ellerde yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden, bu testin güvenilir ve konusunda deneyimli laboratuvarlarda yaptırılması önemlidir. Yukarıda sözü edildiği üzere HCV genotipinin belirlenmesi bazı hastalar için yararlı olabilir. Bu amaçla doğrudan DNA dizi incelemesine dayanan, ya da dolaylı (restriksiyon enzim polimorfizm incelemesi, genotiplere özgün PCR primerleri kullanılması, özgün problara dayanan testler vb.) testler kullanılmaktadır. Bu testlerin en güvenilir olanı DNA dizi incelemesidir.