

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA OKÜLT VİRAL B HEPATİT
SIKLIĞI VE HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN OKÜLT VİRAL B
HEPATİT SIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet KANBAY

UZMANLIK TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır

Tez DanıŐmanı
Doç. Dr. G rden G R

ANKARA
2005

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde yaptıkları değerli katkılardan dolayı, aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal, Başkent Üniversitesini kurup, bugünkü büyük konumuna getirerek en önemli katkıyı yapmıştır. Dahili Ana Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Haldun Müderrisoğlu ve Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir, eğitimim süresince her konuda destek ve ilgisini esirgememiştir. Dahiliye ihtisasım boyunca her konuda yakın destek ve ilgisini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Gürden Gür, araştırmanın en başından, planlanıp yazımına kadar, tezin tüm aşamalarında danışmanlık yapmıştır. Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz, araştırmanın planlanmasında ve yazılmasında değerli önerileri ile yol gösterici olmuştur. Doç. Dr. Hande Arslan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları'nın tüm olanaklarını sağlamış ve çalışmanın genetik analizlerini gerçekleştirmiştir.

İhtisasım boyunca hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen biricik eşim ve asistan arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

ÖZET

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu duruma okült HBV enfeksiyonunun katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada amaç; hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonunun sıklığını saptamak ve Hepatit C enfeksiyonunun (HCV) okült HBV enfeksiyonu sıklığına katkısının olup olmadığını saptamaktır. Çalışmaya hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif 138 adet hemodiyaliz hastası alındı. Bu hastaların 84'ü serum anti HCV pozitif ve 54'ü negatifti. Hastaların %15.2'inde (21/138) serum HBV DNA pozitif olarak tespit edildi. HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarının 12'inde (%14.2) ve HCV enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarının 9'unda (%16.6) serum HBV DNA pozitif saptandı. Okült HBV enfeksiyonu saptanan hemodiyaliz hastaları ile saptanmayan hastaların yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süreleri, serum AST-ALT düzeyleri ve HBV serolojileri bakımından bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, bizim çalışmamıza göre hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu varlığı okült HBV enfeksiyonu için bir risk faktörü değildir.

Anahtar sözcükler: Hepatit B virüs enfeksiyonu, okült hepatit B enfeksiyonu, Hepatit C enfeksiyonu, hemodiyaliz, polimeraz zincir reaksiyonu

ABSTRACT

Hepatitis B (HBV) infections continue to occur in adult hemodialysis units. Occult HBV infection (serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative but HBV DNA positive) may be a contributory factor in these patients. This study was designed to investigate (1) the prevalence and clinical impact of occult HBV infection in hemodialysis patients (2) to compare the prevalence of occult HBV infection between HCV positive and HCV negative hemodialysis patients. We included 138 patients who were on chronic hemodialysis. Eighty four patients were serum anti HCV positive and fifty four patients were negative. Serum HBV DNA testing was performed by polymerase-chain reaction (PCR). We also recorded general characteristics of the patients, duration of hemodialysis, serum AST and ALT levels. Nine (16.6 %) of the 54 HCV negative hemodialysis patients were HBV DNA positive. Twelve (14.2%) of the 84 anti HCV positive patients were HBV DNA positive. Hemodialysis duration; demographic features and biochemical parameters were not significantly different in patients with and without occult HBV infection in both HCV positive and negative hemodialysis patients ($p>0.05$). Anti HCV positivity is not a contributory factor for occult HBV infection in hemodialysis patients. None of the parameters help to distinguish patients with occult HBV infection from those who are serum HBV DNA negative.

Key words: Hepatitis B virus, occult hepatitis B infection, hemodialysis, hepatitis C virus, polymerase-chain reaction

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit B virüs epidemiyolojisi	2
2.2. HBV Virolojik Özellikler	3
2.3. Okült hepatit	4
2.3.1. Okült hepatit B ve Hepatoselüler Karsinom	4
2.3.2. Okült Hepatit B ve Hepatit C Virüs Enfeksiyonu	5
2.3.3. Okült Hepatit B ve İmmunosupresif hastalar	5
2.3.4. Okült Hepatit B ve Hemodiyaliz hastaları	5
2.3.5. Okült Hepatit B ve Kriptojenik siroz	5
2.4. Klinik önemi	6
2.5. Okült Hepatit B'li Hastaların Bulaştırma Riski Var Mı?	7
2.6. Okült HBV Enfeksiyonu Oluşum mekanizması	8
2.7. Hemodiyaliz ve Hepatit B Enfeksiyonu	11
2.7.1. Klinik seyir	11
2.8. Hemodiyaliz ve Hepatit C Enfeksiyonu	12

HASTALAR VE YÖNTEM	14
3.1. Hastalar	16
3.2. İstatistik yöntem	18
BULGULAR	17
4.1. Demografik Dağılım	17
TARTIŞMA	19
SONUÇ VE ÖNERİLER	22
KAYNAKLAR	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virus
HBsAg	Hepatit B yüzey antijen
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
HCC	Hepatoselüler karsinom
CDC	Hastalıkları Kontrol Merkezi
AST	Aspartat amino transferaz
ALT	Alanine amino transferaz
AP	Alkalin fosfataz
GGT	Gamma glutamil transferaz
KBY	Kronik böbrek yetmezliği

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Okült viral B hepatitin oluşumunda muhtemel mekanizmalar	10

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda tipik serolojik profil	3
2.2. Hemodiyaliz Üniteleri İçin HBV Enfeksiyonundan Korunma Önerileri	12
4.1. HCV pozitif ve negatif hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri	18
4.2. HCV enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri	19
4.3. HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri	20

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu tüm dünyanın ve ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biridir. HBV enfeksiyonuna bağlı ölüm tüm dünyada en önemli on ölüm nedeninden biridir (1). Alınan tüm önlem ve aşılamalara rağmen HBV enfeksiyonu sıklığında istenilen azalma sağlanamamıştır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (2 milyar insan) bu virusla karşılaştığını serolojik delilleri söz konusudur. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir (2).

HBV enfeksiyonunun iyileşmesi, HBsAg'nin kaybolması ile birlikte HBV DNA'nın negatifleşmesi olarak tanımlanır. Bununla birlikte spontan veya tedavi ile HBsAg'si kaybolan bazı hastalarda serum ve/veya karaciğerde hassas PCR teknikleri ile düşük düzeyde HBV DNA (genellikle $<10^3$ viral genom/mL) varlığı gösterilmiştir. Böylece saptanamayan HBsAg ile birlikte kronik HBV enfeksiyonunu tanımlayan bu yeni durum okült viral B hepatit olarak adlandırılmaktadır (3).

HBV enfeksiyonu etkin aşılamalar ve enfeksiyon kontrollerine rağmen hemodiyaliz hastalarında da ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (4-6). Yapılan çalışmalara göre hemodiyaliz hastalarında, HBsAg ile yapılan inceleme sonucu HBV enfeksiyonunun yıllık insidansının %0.05-1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7). Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında HBsAg pozitiflik sıklığı %10-12 olarak bulunmuştur (8). Fakat bu sıklığın daha hassas yapılan analizler sonrasında, HBsAg ile tespit edilen kısım buz dağının görülen kısmı olduğu ortaya çıkmıştır. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşısına yanıtın sağlıklı insanlara göre daha az olması, sık kan transfüzyonu yapılması, intravenöz girişimin çok yapılması bu hastalarda HBV enfeksiyonu gelişme riskini daha da arttırmaktadır. HBV enfeksiyonunu saptamada daha hassas olan PCR yönteminde olan gelişmeler sonucu HBsAg negatif olup HBV DNA pozitif hastalar tespit edilmiştir. Bu tip hastaların HBV enfeksiyonunun yayılmasına ciddi oranda katkısı olduğu düşünülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu prevalansı ile ilgili literatürde çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu sıklığı %0 ile 50 arasında bulunmuştur (9-12). Fakat hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun varlığının okült HBV enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir çalışma mevcut değildir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B virüs epidemiyolojisi

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde en önemli toplum sağlığı problemlerinden biridir. Tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsü taşıdığı tahmin edilmektedir (13,14). Hepatit B enfeksiyonuna bağlı ölüm tüm dünyada ki ölüm nedenlerinin arasında

onuncudur (15,16). Her yıl bir milyondan fazla insan HBV virüsü enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer hastalıklarından dolayı ölmektedir. Ülkemizde de HBV enfeksiyonu önemli bir sağlık sorunu olarak gündemde ki yerini korumaktadır. 1980'den günümüze kadar ülkemizde 7 milyona yakın sağlıklı kişide yapılan HBsAg taşıyıcılık çalışmaları 80'li yıllarda %6.8 olan taşıyıcılık oranınının 90'lı yıllarda %5.85'e indiğini göstermektedir ve bu azalış 2000'li yıllarda da devam etmektedir (8). Ülkemizde de yaklaşık olarak 3-4 milyon insanın hepatit B virüsünü taşıdığı tahmin edilmektedir (17).

Hepatit B virüsü akut ve kronik hepatit, fulminan hepatit, asemptomatik taşıyıcılık, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya neden olur. Hepatit B enfeksiyonu sıklığı coğrafi bölge ve toplumun özelliklerine göre farklılıklar gösterir (18,19). Hepatit B ile enfekte hastaların yaklaşık %45'i Afrika, Pasifik ülkeleri ve Asya'dadır.

Hepatit B virüsü kan ve tüm vücut sekresyonlarında (tükürük, semen, vajinal sekresyon, idrar, göz yaşı, anne sütü) bulunur. Endemik bölgelerde, HBV enfeksiyonu ile en sık perinatal veya çocukluk döneminde karşılaşılır (20,21). Ayrıca parenteral ilaç kullanımı, kan transfüzyonu almak, korunmasız seksüel aktivite, kontamine cerrahi aletler, enfekte donör organ nakli yolları ile HBV enfeksiyonu bulaşma riski vardır.

Gelişmiş ülkelerde kan transfüzyonu yoluyla geçiş, HBV antijen taramaları sayesinde dramatik biçimde düşmüştür. Hastane çalışanlarında iğne batması yoluyla bulaş, HBV için yaklaşık olarak %30 risk taşır. Risk inokule olan miktara, iğnenin büyüklüğüne ve inokulasyonun derinliğine bağlı olarak değişir.

2.2. HBV Virolojik Özellikler

Hepatit B virüsü hepadnaviridae ailesinden bir virüstür ve doğal kaynağı insandır. Bu virüs temel olarak hepatotropik bir virüstür. Hepatit B virüsü 3,2 kilobaz uzunluğunda, küçük çift sarmallı bir DNA virüsüdür.

Hepatit B virüs enfeksiyonu perinatal ve çocukluk döneminde sublinik veya anikterik bir seyir gösterir ve oldukça yüksek kronikleşme riski taşır. Kronikleşme oranı %70-90 arasında

değişmektedir. Erişkinlerde ise bu risk oldukça düşük olup, yaklaşık %5 civarındadır. Kronik HBV hepatitinin doğal seyirinde üç klinik tablo söz konusudur (Tablo 1).

A. HBeAg pozitif kronik hepatit: Klinik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg pozitifliği ve serum HBV-DNA'sının 100.000 kopya/ml'den fazla olması ile karakterizedir.

B. HBeAg negatif kronik hepatit: Klinik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg pozitifliği, HbeAg negatifliği ve serum HBV-DNA'sının 100.000 kopya/ml'den fazla olması ile karakterizedir.

C. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Klinik ve histopatolojik bulguların normal olmasına rağmen, HBsAg'nin 6 aydan fazla, devamlı pozitif olması ile karakterizedir. HBeAg negatif ve Anti-HBe pozitifdir. HBV DNA'sı PCR yöntemi ile negatif veya çok düşük düzeylerde saptanır.

Bu klinik tablolara ek olarak son zamanlarda tanımlanan *okült viral B hepatit* HBV enfeksiyonunun kronik seyri açısından 4. grubu oluşturmaktadır.

Tablo 2.1. Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda tipik serolojik profil

Serolojik testler	Hepatit B aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	Sağlıklı Taşıyıcı	Okült HBV
Hbs Ab	+	-	+	-	-	-/+
Hbc Ab total	-	+	+	+	+	-/+
HBeAb	-	-	+	-	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	+	-	-/+
HBV DNA	-	+	-	+, >10 ⁵ kopya	+, <10 ⁵ kopya	+, <10 ³ kopya

2.3. Okült hepatit B

Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) yönteminin sensitivitesinin artması ile HBV DNA hepatit B enfeksiyonunu tespit için en önemli parametre haline gelmiştir. Hepatit B virüsünün PCR yöntemi ile tespit edilmesi hibridizasyon yönteminden 10⁴ kat daha hassastır (22). Bu nedenle PCR yöntemi hepatit B enfeksiyonunun saptanmasında en önemli ve hassas parametre olarak kabul edilmektedir.

Okült Hepatit B virüs enfeksiyonu tanımı: Hepatit B virüs enfeksiyonunun iyileşmesi, HBsAg ve HBV DNA'nın negatif saptanması olarak tanımlanır. Fakat yapılan çalışmalarda spontan veya tedavi sonrası HBsAg'si negatifleşen bazı hastalarda serum ve/veya karaciğerde PCR yöntemi ile düşük düzeyde HBV DNA (genellikle <10³ viral genom/ml) varlığı tespit edilmiştir (22-24). Bu yeni klinik durum okült,

sessiz veya latent HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Okült viral B hepatit saptanan hastalarda anti HBc ve/veya anti HBs pozitif saptanabildiği gibi her ikisi negatif olarak ta saptanabilir.

Yapılan çalışmalarda okült viral B hepatit bazı hasta gruplarında daha sık olduğu bulunmuştur (3,26-30). Bu hasta grupları sırası ile;

- Hepatoselüler karsinomlu (HCC) HCV enfeksiyonu olan hastalar
- Anti HBc pozitif vericilerden karaciğer nakli yapılan hastalar ve immünespresif hastalar
- Kriptojenik siroz/ fibrozisli hastalar
- Hemodiyaliz programında olan hastalar
- İntravenöz ilaç kullanan hastalar
- Hemofili hastaları
- Kronik hepatit C'li hastalar

2.3.1. Okült hepatit B ve Hepatoselüler Karsinom

Yapılan çalışmalarda okült hepatit B prevalansı HCC'li hastalarda %5-56 arasında bulunmuştur. (30,31). Kronik HBV enfeksiyonunun HCC gelişimini HbeAg pozitif ve yüksek düzeyde HBV DNA varlığında yaklaşık 60 kat arttırdığı bilinmektedir. Fakat okült hepatit B enfeksiyonu için henüz net bir bilgi mevcut değildir (31). Fakat anti HBs pozitif hastalarda bile HCC riski olduğu bildirilmiştir (32). Bir çalışmada sadece HCV enfeksiyonu olan hastalarda , HCV ile birlikte okült HBV enfeksiyonu olanlar, HCC gelişim süresi açısından karşılaştırıldıklarında; okült HBV enfeksiyonu olanlarda daha erken sürede HCC geliştiği görülmüştür (33).

2.3.2. Okült Hepatit B ve Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Hepatit C'li hastalarda okült hepatit B prevalansı %15-50 arasında bulunmuştur (34). Yapılan çalışmalarda okült hepatit B enfeksiyonu mevcudiyetinin karaciğer fibrozisini arttırıp arttırmadığı ile ilgili literatürde net bir bilgi olmamakla birlikte okült hepatit B enfeksiyonu mevcudiyetinin karaciğer fibrozisini arttırdığı ile ilgili veriler daha fazladır. Ayrıca interferon + ribavirin tedavisine yanıt açısından okült viral B hepatitli hastaların olmayanlara göre daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33-35).

2.3.3. Okült Hepatit B ve İmmunosupresif hastalar

İmmunosupresif ilaçlar immün sistemini baskılayarak viral replikasyonun artmasına ve hastalığın ilerlemesine neden olurlar. İmmunosupresif hastalarda okült HBV enfeksiyonunun reaktif olduğu ve karaciğer hasarına hatta karaciğer yetmezliğine neden olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (36,37). Bir çalışmada HBsAg negatif kanserli hastalarda HBV DNA pozitifliği %11.6 olarak bulunmuştur (38). Anti HBc pozitif vericilerden organ nakli yapılan hastalarda okült viral B hepatit geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Organ nakli sırasında, vericideki okült HBV enfeksiyonu, alıcıya HBV enfeksiyonunu bulaştırabilir (39). Vericilerden okült HBV enfeksiyonu alma riski %25-94 arasında değişmektedir (36-37).

2.3.4. Okült Hepatit B ve Hemodiyaliz hastaları

Hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu oranı %14-36'dır (40-42). Beşışık ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HCV pozitif hemodiyaliz programında olan 33 hastanın 12'inde (%36.4) okült viral B hepatit saptamışlardır. Bu çalışma HBV enfeksiyonu prevalansının hemodiyaliz hastalarında bilinenden daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

2.3.5. Okült Hepatit B ve Kriptojenik siroz

Kriptojenik karaciğer hastalıklarında okült HBV prevalansı coğrafik bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada HBV ve HCV açısından serolojik belirteçleri negatif olan kronik hepatitli hastalarda PCR ile bakılan HBV DNA pozitiflik saptanma oranı %10.8 olarak bulunmuştur (43). Diğer bir çalışmada 50 kriptojenik hepatitli hastanın 15'inde (%30) okült HBV enfeksiyonu saptamışlardır (44). Bu hastaların %53'ünün karaciğer biyopsilerinde şiddetli fibrozis veya siroz geliştiği görülmüştür.

2.4. Klinik önemi

Okült hepatit B enfeksiyonunun nedeninde en önemli role bölgesel epidemioloji sahiptir. Örneğin, batı toplumlarında prevalans düşük olup, bulaşma daha çok cinsel temas ve intravenöz ilaç kullanımı ile olmaktadır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu iyileşir ve anti HBs pozitif hale gelir (45,46). Endemik bölge olup aşı ve tedavinin mümkün olduğu bölgelerde viral stok çeşit çeşit olup (örneğin; vahşi tip); aşı, pasif immunizasyon ve antiviral tedavi sonrası mutant suşlar oluşabilir (22). Endemik bölge olup ekonomik nedenler ile aşının ve tedavinin mümkün olmadığı bölgelerde enfeksiyon vertikal ve horizontal olarak gelişir. Bu tip bölgelerde HBsAg taşıyıcılığı yüksek olup, az bir çoğunlukta anti HBs pozitifliği oluşur ve bu hastaların büyük bir çoğunluğunda enfeksiyonun tek bir belirteci olarak anti HBs pozitifliği saptanır (47).

Okült hepatit B enfeksiyonunun klinik ve biyolojik olarak önemi net olarak bilinmemektedir. Nedeni bilinmeyen kronik hepatitli ve HCC'li hastalarda okült hepatit B enfeksiyonu saptandığından dolayı, karaciğer hastalığına neden olduğu aşıkardır. Fakat okült hepatit B'li hastaların büyük bir

çoğunluğu asemptomatik olup genellikle tarama sırasında tespit edilirler. Anti HBs pozitif okült hepatit B'li hastaların hepsinin normal serum ALT ve AST düzeyine sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (48). Yapılan bir çalışmada 20 tane anti HBs ve anti HBc pozitifliği olan okült viral B hepatitli kan vericisi hastada yapılan tetkikler sonucu biyolojik ve anatomik olarak karaciğer hastalığı saptanmamıştır (49). Başka bir çalışmada 19 tane okült hepatitli hastanın serum ALT ve AST değerleri normal olarak bulunmuştur (50). Yapılan bir diğer çalışmada 1000 adet serum ALT yüksekliği nedeni ile araştırılan hastaların 19'unda okült hepatit B tespit edilmiştir (51).

2.5. Okült Hepatit B'li Hastaların Bulaştırma Riski Var mı?

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi HBV enfeksiyonunun seyri alınan viral yük ve hastanın immün sistemine bağlıdır. Genel olarak kabul edilen '*HBV DNA alınan kanda varsa enfeksiyon oluşabilir*' görüşüdür. Rutin yapılan HBsAg taramaları ile HBV enfeksiyonu bulaşma riski 1/63.000'dür (52). Okült HBV enfeksiyonunun buna katkısı olduğu düşünülmektedir. Hoofnagle ve ark. HBsAg ve anti HBs negatif, anti HBc IgG pozitif kan transfüzyonu sonrasında HBV enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir (53). İzole anti HBc IgG pozitif olan hastaların büyük bir çoğunluğunda HBV DNA pozitifliği saptandığından dolayı, bu tip hastaların HBV enfeksiyonunu bulaştırma riskinin olduğunu düşündürmektedir (45). Başka bir çalışmada, HBsAg negatif, PCR ile HBV DNA pozitif saptanan hasta serumları, şempanzelere verildiğinde akut hepatit geliştiği görülmüş; hem insandan, hem de şempanzede akut hepatit geliştiğinde alınan DNA örnekleri karşılaştırıldığında ikisinin aynı olduğu görülmüştür (54). Sonuç olarak okült viral B hepatit enfeksiyonu bulaşma riski taşımaktadır. Anti HBs ve anti HBc pozitifliği birlikte olan hastalarda kan ürünlerinin

bulaş riski taşımadığı bulunmuştur (24). Mosley ve arkadaşları anti HBs düzeyi ve bulaş riski arasında ters orantılı bir ilişki bulmuşlardır. Anti HBs düzeyi düşük pozitif olan kan ürünlerinin sadece %10'unda bulaş olduğu gösterilmiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada anti HBc pozitif ve düşük titrede anti HBs pozitif (<0.1 IU/ml) 131 kan ürününün nakli sonrası bulaş hiç saptanmamıştır (45). Ayrıca sadece antiHBc pozitif olan kan ürünleri ile bulaş riski %4-17 arasında olduğu tespit edilmiştir (27,55).

Organ nakilleri sırasında, vericideki okült HBV enfeksiyonu, alıcıya HBV enfeksiyonunu bulaştırabilir (39,56). Vericilerden okült HBV enfeksiyonu alma riski %25-94 arasında değişmektedir (36,37,56). Nakil öncesinde okült HBV enfeksiyonu olan hastalarda nakil sonrası enfeksiyonun tekrarlama riski bilinmemektedir. Yine de bunların yaşam süreleri okült HBV enfeksiyonu olan vericilerden HBV enfeksiyonu alanlara göre daha kısadır (39). Nakil öncesinde alıcı ve vericide okült HBV enfeksiyonunun aranması, sonraki değerlendirmeler ve tedavi yaklaşımları için önemlidir.

2.6. Okült HBV Enfeksiyonu Oluşum mekanizması

Okült HBV enfeksiyonu iyi tanımlanmış bir klinik durum olmasına rağmen, mekanizması tartışmalıdır (57), (Şekil 1,2; 27,57) .

1. *S Bölgesinde mutasyon:* Pre S/S bölgelerindeki herhangi bir mutasyon HBsAg antijenitesini veya üretimini etkileyebilir. Bazı okült HBV enfeksiyonlu hastalarda belli pre S/S mutasyonları (aminoasid [aa] 124-147, aa 98-156) gösterilmiştir (58,59). Tek bir mutasyon tanımlanmamasına rağmen, aynı bölgedeki mutasyonların sıklığının artması en azından bazı hastalarda patogeneze sorumlu olabilir (59).

2. *Genoma integrasyon:* Okült HBV enfeksiyonu tespit edilen hastalarda genoma entegre veya serbest epizomal HBV DNA molekülleri gösterilmiştir (26). HBV DNA entegrasyonu virüs DNA zincirinin yeniden düzenlenmesine neden olabilir. Sonuç olarak HBsAg ekspresyonu azalabilir veya durabilir. Okült HBV enfeksiyonu olan HCC'lilerde HBV entegrasyon sıklığı fazla bulunmuştur (26).

3. *Periferik kandaki mononükleer hücrelerde (PKMH) HBV enfeksiyonu:* Akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında PKMH'de HBV DNA sıklığı artar (60). HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli olan hastalarda yüksek doz hiperimmünglobulin verilmesi serumda HBsAg'nin ve karaciğerde HBV DNA'nın negatif kalmasını sağlar, bununla birlikte bu hastalarda PKMH'de HBV DNA

varlığı gösterilmiştir (61). Bu durum karaciğer nakli sonrasında nüks HBV enfeksiyonlarından sorumlu olabilir.

4. *HBV içeren immün kompleksler:* Akut HBV enfeksiyonu ardından anti HBs oluşsa bile, kanda immunglobulin ile kompleks halinde HBV partiküllerinin varlığı devam edebilir (62). HBV içeren immunkomplekslerin nasıl devamlılığını sürdürdüğü belli değildir (62). Kronik HBV enfeksiyonu sonrasında HBsAg negatifleşip HBV DNA PCR ile pozitif saptanan okült HBV enfeksiyonlu hastaların serumlarında ise HBV içeren immün kompleksler bulunmamıştır (62).

5. *Konak immün cevabı:* HBV enfeksiyonunun seyri, konak immün cevabı ile viral replikasyon oranının dengesine bağlıdır. Virus eliminasyonunda hem hücresel, hemde hümorale faktörler rol oynar. HBV proteinlerine karşı gelişen multispesifik yeterli T hücre cevabı ile virüs klirensi olurken, yetersiz immün cevap, virüsün kalıcı olmasına neden olur (42). Teorik olarak konak immün cevabın azalması okült HBV enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırır. Karaciğer nakli sonrasında immünsupresyon ile HBV enfeksiyonunun nüks etmesi buna bir örnektir. Ayrıca kronik C hepatitli hemodiyaliz hastalarında da okült HBV enfeksiyonu oranı (%36.4) yüksektir (42).

6. *Koenfeksiyon:* Kronik C hepatitli hastalarda okült HBV enfeksiyonu sıktır. Kronik HBV ve HCV koenfeksiyonunda HBV DNA düzeyi düşük olma eğilimindedir ve önemli oranda HBsAg klirensi gerçekleşir (35). Çalışmalar HCV 'core' proteininin HBV replikasyonunu engellediğini göstermiştir (35).

Diğer olası mekanizmalar: Nükleotid dizi analizlerine göre HBV'nin A'dan F'ye kadar 6 farklı genotipi tespit edilmiştir (42). Genotip, hastalık aktivitesini, prognozunu ve tedaviye cevabı etkilemektedir. Okült HBV enfeksiyonlu hastaların %61'i genotip D'dir. Buna karşılık HBsAg pozitif hastaların %53'ü genotip A'dır (58). Bu sonuçlarda okült HBV enfeksiyonu gelişiminde genotipinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Türkiye'deki HBV virus genotipi D'dir, diğer tipler nadir olarak görülmektedir (58).

2.7. Hemodiyaliz ve Hepatit B Enfeksiyonu

Hepatit B virüs enfeksiyonu diyaliz ortamında çok kolay yayılabilen bir virüs enfeksiyonudur. Yaklaşık olarak 30 yıl kadar önce HBV enfeksiyonu diyaliz üniteleri için çok ciddi bir tehdit idi. Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nin Hastalıkları Kontrol Merkezinin (CDC) önerilerinin uygulanmasıyla hemodiyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansı son derece azalmıştır (64). Başkent Üniversitesi Hemodiyaliz Merkezlerinde HBsAg pozitif hastalar tüm hastaların (toplam 1200 hasta) yaklaşık olarak %6.5'ini teşkil etmektedir (65). Bu oran ülkemizdeki diğer merkezlerde %5-7 arasında tespit edilmiştir (66).

Tüm dünyada HBsAg pozitif prevalansının diyaliz ünitelerinde azalmasını başlatan 1977 yılından beri uygulanan ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin önerilerinin hemen hemen tüm merkezlerde uygulamaya konulan hemodiyaliz ünitelerinde HBV enfeksiyonlarından korunma önlemleridir (Tablo 2).

Bu koruma önlemlerine ilave olarak HBsAg pozitif diyaliz hastalarının HBsAg negatif hastalardan fizik olarak ayrılması ve diyaliz makinelerinin, enstrümanlarının ve personelinin ayrı olması da önerilir. Ayrıca 1980 yılından beri HBV aşısının hemodiyaliz hastalarının ve hemodiyaliz personelinin aşılmasıyla HBV enfeksiyonunun yayılışı kontrol altına alınmaya başlamıştır (64).

2.7.1. Klinik seyir

Akut HBV enfeksiyonu diyaliz hastalarında yaklaşık olarak %80'inde kronik HBV taşıyıcısı haline gelir. Hepatit B taşıyıcı diyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski de sağlıklı populasyona göre daha fazladır. Bir çalışmada HBsAg pozitif asemptomatik 75 tane diyaliz programında olan hastalara yapılan karaciğer biyopsileri sonucunda, hastaların %79'ünde farklı düzeylerde olmak üzere karaciğer hasarının olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bu hasta grubunda siroz ve diğer komplikasyonların gelişme riski diyaliz programında olmayan populasyona göre daha azdır (64). Literatürde HBsAg pozitif diyaliz hastalarının 5 yıllık sağ kalımının benzer yaş, cins ve nefropatisi olan HBsAg negatif hastalardan farklı olmadığını belirten yayınlar mevcuttur (67).

Tablo 2.2. Hemodiyaliz Üniteleri İçin HBV Enfeksiyonundan Korunma Önerileri*(Centers for Disease Control and Prevention, 1977)*

1. Bütün hastalarda her ay HBsAg bakılması ve çıkan sonuçların derhal değerlendirilmesi
2. Hasta ve hemodiyaliz makinelerine dokunulması gerektiğinde eldiven giyilmesi
3. Serolojik durumu ne olursa olsun bir hastaya ait tıbbi ekipman ve ilaçların başkaları tarafından ortak kullanılmaması; spesifik non-dispozabl hastalara ait olması
4. Temiz ve kontamine alanlar ayrılmalıdır (Örnek: Tıbbi malzeme ve ilaçların hazırlandığı alanlar ve el yıkanılan alanlar ile kan ürünlerinin ve kullanılmış tıbbi malzemenin bulunduğu alanlar ayrı olmalı, hatta komşu olmamalıdır.)

2.8. Hemodiyaliz ve Hepatit C Enfeksiyonu

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için uzun dönem en uygun tedavi seçeneği olan renal transplantasyon şansı bulana dek hemodiyaliz ile tedavi edilirler. Hemodiyaliz programında olan hastalarda hastanede kalış süresi uzun, enfekte bireyler ile temas ve kan-kan ürünü alımı daha sık olup parenteral girişim daha fazladır. Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda HCV enfeksiyonu sağlıklı popülasyona göre daha sık görülür.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında karaciğer hastalıkları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hepatit C virüs bulaşa herhangi bir parenteral bulaş riski olmasa bile hemodiyaliz programında olan hastalarda yüksek sıklıkta bulunması sebebiyle ayrıca problem yaratan bir durumdur. Hepatit C virüs bulaş riski hemodiyaliz süresi ve hemodiyaliz ünitesindeki seroprevalans ile artar. Tekrar kullanılan diyalizer, makinaların internal kontaminasyonu ve hemodiyaliz ünitesinde çalışanların elleri ile enfeksiyonu taşıması HCV enfeksiyonunun en önemli bulaş nedenlerindedir.

Ayrıca hemodiyaliz hastalarına daha fazla kan transfüzyonu yapılması, tekrarlanan ekstrakorporal dolaşım ve üremik toksinler başta olmak üzere, pek çok patogenetik mekanizma ile oluşan parsiyel immün defektler nedeniyle HCV enfeksiyonu açısından, yüksek risk gruplarından birini oluştururlar. Bu hasta grubunda HCV enfeksiyonu sıklığı, hemodiyaliz süresi dışında transfüzyon miktarı ile de paralellik gösterir. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığı %2.4 ile %47.2 arasında bulunmuştur (65,68). Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi hemodiyaliz ünitelerinde hemodiyaliz programında olan hastaların %26 (toplam hasta sayısı 934, anti HCV (+) hasta sayısı 245) olarak tespit edilmiştir (63).

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu'nun önerisi ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 09.06.2004 tarih ve 04/AP-440 karar sayısı ile etik açıdan onaylandı.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz programında olan hastalar tespit edildi.

Bu hastalar içerisinde serum anti HCV antikor pozitif olup aynı zamanda HBsAg negatif olan hastalar belirlendi. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun okült HBV enfeksiyonu sıklığı üzerine olan etkisini belirlemek amacı ile demografik dağılımı serum anti HCV pozitif hemodiyaliz hastalarına benzer olan serum anti HCV ve HBsAg negatif hemodiyaliz programında olan hastalardan kontrol grubu belirlendi.

Her iki hasta grubunda kantitatif olarak serumda HBV DNA varlığı araştırıldı. Bu hastalarda serum AST, ALT, anti HBc ve anti HBs tayini yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışma söz konusu hastalar üzerinde haziran-ağustos 2004 döneminde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Son dönem böbrek yetmezliği hastası olmak ve en az 1 yıldır hemodiyaliz programında olmak
2. HBsAg negatif olarak belirlenmesi,
3. Serum anti HCV pozitif olan hastalarda; en az 6 aydır serolojik yöntemle saptanmış HCV enfeksiyonu mevcudiyetinin olması
4. Son 6 ay içerisinde interferon tedavisi almış olmamak.

Serum Anti HCV Tayini:

AxSYM® HCV versiyon 3.0 reaktifi ile AxSYM® analizöründe Mikropartikül Enzim Immunoassay (MEIA) yöntemi ile ölçüldü (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Serum HBsAg Tayini:

AxSYM® HBsAg (V2) reaktifi ile AxSYM® analizöründe Mikropartikül Enzim Immunoassay (MEIA) yöntemi ile ölçüldü (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Serum Anti HBc IgG Tayini:

AxSYM® CORE reaktifi ile AxSYM® analizöründe Mikropartikül Enzim Immunoassay (MEIA) yöntemi ile ölçüldü (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Serum Anti HBs Tayini:

Immulate® 2000 reaktifi ile Immulate® 2000 analizöründe kemiluminesans yöntem ile ölçüldü (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, USA).

Serum HBV DNA tayini:

Viral DNA 0.2 ml serum örneklerinden High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Kalitatif ve kantitatif HBV DNA real-time PCR testleri ve analizler LightCycler sisteminde gerçekleştirilmiştir (Roche Diagnostics, Almanya). HBV DNA primerleri ve LC640/Floresan işaretli prob lar virusun S gen bölgesinden Primer Premier 5.1 yazılımı kullanılarak Metis Biyoteknoloji Ltd tarafından tasarlanmıştır. Real-time PCR reaksiyonlarında 5 µl saflaştırılmış DNA, 10 pmol primer, 3 pmol prob, 4.5 nM MgCl₂ ve LightCycler DNA Master Hybridization Probe kit (Katalog no: 2105102, Roche Diagnostics, Almanya) içinden 1XDNA Master hibridizasyon prob miks kullanılmıştır. Real-time PCR amplifikasyonlar kapiller tüpler içinde toplam 20 µl toplam reaksiyon hacminde 45 siklus 95 °C-0 saniye, 60 °C-10 saniyeden oluşan

basamaklarda gerçekleştirilmiştir. Her siklusun annealing basamağının sonunda cihazın 640 nm dalga boyunu algılayan F2 sinyal kanalından okutma yaptırılmıştır. Sonuçlar LightCycler Software versiyon 3.5.3 kullanılarak analiz edilmiş ve logaritmik çoğalma gösteren amplifikasyon ürünleri belirlenmiştir. Kantitatif analizler için $100-5 \cdot 10^7$ HBV DNA kopyası içeren dilusyonlardan yapılan amplifikasyonlarla eksternal kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve bu lineer regresyon verisini içeren dosya her kantitatif analizde kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 98/375 nolu referans plazmasından elde edilen DNA saflaştırma sonrası, kantitatif testlerde her reaksiyona dahil edilerek referans titre olarak kullanılmıştır. LightCycler Software versiyon 3.5.3 kullanılarak referans titrenin eksternal kalibrasyon eğrisi üzerinde yerleştirilmesi sonrası her örnekten elde edilen kantitatif titre belirlenmiştir. Her çalışmada DNA yerine distile su içeren kapiller tüp negatif kontrol olarak kullanılmıştır. HBV DNA real-time PCR protokolünde analitik duyarlılık 100 kopya/ml olarak saptanmıştır.

Serum HCV RNA tayini:

Anti HCV pozitif saptanan hastalar gerçek zamanlı (real-time) PCR yöntemi ile 100 kopya/ml duyarlılığında RNA tayini yapılmıştır. Bu tayin için önce High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak viral RNA saflaştırması yapılmıştır. Kalitatif ve kantitatif HCV RNA real-time PCR testleri ve analizler LightCycler sisteminde gerçekleştirilmiştir.

3.2. İstatistik Yöntem:

Elde edilen bulgular, bilgisayar yardımıyla ve SPSS for Microsoft Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak istatistiksel açıdan uygun yöntemlerle analiz edildi. Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Hastalardan elde olunan değerlerin ortalamalarının karşılaştırılması normal dağılım gösterenler için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayımların değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. p değeri 0.005'den daha küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Demografik Dağılım

Çalışmaya toplam 138 hemodiyaliz hastası alındı. Hastaların 84'ü HCV pozitif ve 54'ü HCV negatifti. HCV pozitif ve negatif hastaların genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %15,2'sinde (21/138) serum HBV DNA (okült HBV enfeksiyonu) pozitifliği tespit edildi. Serum anti HCV pozitif hastaların 54'ü erkek, 30'u kadındı ve yaş ortalamaları 45,8±11,0 yıldır. Ortalama hemodiyaliz süreleri 11,27±5,0 yıldır. Serum anti HCV pozitif hastaların 12'sinde (%14,3) HBV DNA pozitif saptandı. Serum anti HCV negatif hastaların 26'sı erkek ve 28'i kadındı ve yaş ortalamaları 44,06±14,2 yıldır. Ortalama hemodiyaliz süreleri 10,06±4,96 yıldır. Serum anti HCV negatif hastaların 9'unda (%16,6) HBV DNA pozitif saptandı. HCV pozitif ve negatif hastalarda okült HBV enfeksiyonunun aynı sıklıkta olduğu gözlemlendi (p>0,05). Okült HBV enfeksiyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların hemodiyaliz süreleri, serum AST ve ALT düzeyleri ve viral serolojik özelliklerinin aynı olduğu gözlemlendi (p>0,05). HCV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların genel özellikleri tablo 2 ve tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1. HCV pozitif ve negatif hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri

	Anti HCV (+) hastalar	Anti HCV (-) hastalar	P değeri
Hasta sayıları	84	54	AD
Yaş (ortalama, yıl)	45,8±11,0	44,06±14,2	AD
Cinsiyet (E/K)	54/30	26/28	AD
HD süresi (yıl)	11,27±5,0	10,06±4,96	AD
ALT	27,1±7,9	13,3±6,3	AD
AST	25,6±14,4	13,9±6,1	AD

GGT	42,76±9,82	47,23±44,34	AD
ALP	404,64±40,72	390,42±8,12	AD
INR	1,2±0,9	1,3±1,1	AD

Kısaltmalar: ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkale fosfataz; GGT, gamma-glutamiltansferaz; INR, uluslar arası normalleştirilmiş oran; AD, anlamlı değil.

Tablo 4.2. HCV enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında Okült HBV enfeksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri

	HBV DNA (+) hastalar	HBV DNA (-) hastalar	P değeri
Hasta sayıları, %	9, 16,6%	45, 83,4%	
Yaş (ortalama, yıl)	40,0±14,5	45,2±14,0	AD
HD süreleri (ortalama, yıl)	10,9±5,8	11,06±5,74	AD
ALT	13,0±6,3	14,5±6,4	AD
AST	13,4±5,7	15,7±7,4	AD
Anti HBc positifiği, %	5, 41,7%	16, 38,0%	AD

Kısaltmalar: ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkale fosfataz; AD, anlamlı değil.

Tablo 4.3. HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında Okült HBV enfeksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri

	HBV DNA (+) hastalar	HBV DNA (-) hastalar	<i>P</i> değeri
Hasta sayıları, %	12, 14,3%	72, 85,7%	
Yaş (ortalama, yıl)	42,3±12,2	46,4±10,7	AD
HD süresi (ortalama, yıl)	11,4±5,3	10,18±5,86	AD
ALT	30,4±15,4	26,6±18,3	AD
AST	25,4±9,7	25,5±15,1	AD
Anti HBc pozitifliği, %	5 (41,6%)	28 (33,3%)	AD

Kısaltmalar: ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkalen fosfataz; AD, anlamlı değil.

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda okült hepatit B enfeksiyonu sıklığı (%15.2) hemodiyaliz hastalarında daha önce yapılmış olan çalışmalara oranla (%20-36) daha düşük bulunmuştur (12,42). Bizim hastanemizde okült viral B hepatit sıklığının düşük bulunmasının muhtemel nedenleri; hastanemizde bütün hemodiyaliz hastalarına hepatit B aşılarının düzenli olarak yapılması, hemodiyaliz ünitemizde CDC önerilerine tam olarak uyulması, diyalizde çalışan ekibin profesyonel bir ekip olması, diyaliz ekipmanlarının her diyalizden sonra değiştirilmesi ve eritropoetin tedavisinin düzenli olarak yapılması nedeni ile hastaların daha az kan transfüzyonu ihtiyacı olması olarak düşünülmektedir. Ayrıca bu konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin muhtemel bir nedeni de çalışmalarda kullanılan PCR yöntemlerinin farklı olması önemli bir nedendir.

Hemodiyaliz hastalarında; okült viral B hepatit enfeksiyonu sıklığının anti HCV pozitif (%14.3) ve anti HCV negatif (%16.6) hastalarda aynı olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Bu sonuç ışığında hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu varlığı okült HBV enfeksiyonu için ek bir risk oluşturmamaktadır. Bu konu ile ilgili literatürde daha önceden yapılmış bir çalışma mevcut değildir.

Literatürde hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu sıklığı ile ilgili 4 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ki hasta sayıları 33, 249 olup okült HBV sıklığı sırası ile %36.4 ve %3.8'dir (12,42). Fakat HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Beşışık ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 33 HCV pozitif hemodiyaliz hastasında 12 olguda (%36.4) HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Ayrıca bu 12 olgunun 6 tanesinde (%50) YMDD mutasyonu saptanmıştır (42). Fakat bu çalışmada HCV enfeksiyonu olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmediğinden dolayı HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz hastaları için bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir sonuç sunamamıştır.

Okült viral B hepatit saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların demografik (yaş, cinsiyet), biyokimyasal (AST, ALT) ve serolojik (Anti HBc, Anti HBs) özellik bakımından bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Okült hepatit B enfeksiyonunun tespit edilmesinde AntiHBc ve AntiHBs taramasında bir katkısının olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bu çalışma sonuçlarına göre okült HBV enfeksiyonunu saptamada PCR yöntemi dışında hiçbir parametrenin katkısı yoktur.

Okült viral B hepatit saptanan diyaliz hastalarının bu enfeksiyonu bulaştırma riskinin olup olmadığı önemli bir klinik problemdir. Daha önce yapılmış çalışmalarda okült viral B hepatit tespit edilmiş bireyin kan ürünlerinin şempanzeler, yeni doğanlar ve organ nakli yapılmış kişilere verilmesi sonrası hepatit B enfeksiyonunun geliştiği gözlenmiştir (39,56). Fakat hemodiyaliz hastaları ile ilgili yapılmış bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bizim diyaliz ünitesinde okült viral B hepatit saptanan hastaların 9'unun aynı diyaliz makinesinde girdiği tespit edilmiştir. Bu durum okült viral B hepatitin bulaşmasında nazokomiyal transmisyonun önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Önemli bir diğer konuda, okült viral B hepatit varlığının hastanın genel sağlık durumuna ve karaciğer fonksiyonu üzerine olan etkisinin ne olduğudur. Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili bilgiler olmakla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda, okült viral B hepatit ile fulminan karaciğer yetmezliği, kronik hepatit, siroz ve HCC arasında ilişki bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında, okült viral B hepatit saptanan hastaların HCC gelişimi açısından takip edilmesi gündeme gelmelidir.

Hepatit B enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında tahmin edilenden daha fazladır. Hepatit C virüsünün mevcudiyetinin hemodiyaliz hastalarında okült viral B hepatit enfeksiyonu için böbrek yetmezliği olmayan HCV pozitif hastalarda olduğu gibi ek bir risk faktörü oluşturmamaktadır. Okült viral B hepatit saptanan hastaların nazokomiyal bulaş riski taşıyıp taşımadığı önemli bir klinik sorundur ve bu konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konu açıklığa kavuşana kadar tüm hemodiyaliz hastalarının demografik, biyokimyasal ve viral serolojik özelliklerine bakılmaksızın PCR yöntemi ile HBV DNA tayini yapılmalıdır. Ayrıca hastaların okült viral B hepatit yönünden hangi aralıklar ile tetkik edilmeleri gerektiği de önemli bir sorundur. Okült viral B hepatit saptanan hemodiyaliz programında olan hastaların bu konu açıklığa kavuşana kadar diğer hastalardan izole edilmesi (ayrı diyaliz makinelerinin kullanılması, diyaliz ekibinin farklı olması) bulaş riskinin azaltılması yönünden önemli bir yaklaşım olabilir.

HBsAg hepatit B enfeksiyonunu tespit etmek için yeterli bir serolojik tetkik değildir. Okült viral B hepatit düşünülen hastalarda mutlaka PCR yöntemi ile HBV DNA bakılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında okült viral B hepatit enfeksiyonunun sıklığının tahmin edilenden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Organ vericisi olan hastaları okült viral B hepatit yönünden araştırmak için HBV DNA bakılmalı mı? okült viral B hepatitinin klinik olarak önemi; okült viral B hepatit tespit edilen hastalar tedavi edilmeli mi? ve okült viral B hepatit saptanan hemodiyaliz hastaları diğer hastalardan izole edilmeli mi? Sorularına yanıt alınabilmesi için prospektif randomize ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Okült viral B hepatit yeni tanımlanmış bir klinik olaydır. Karaciğer üzerine olan etkisi, okült viral B hepatit saptanan hastaların bulaş riski taşıyıp taşımadığı ve bu hastaların tedavi edilmesi gerekli olup olmadığı ile ilgili literatürde net bir bilgi mevcut değildir. Hemodiyaliz hastalarında viral hepatit sıklığı daha fazla olduğu bilinmektedir. Fakat bu hasta grubunda okült HBV enfeksiyonunun sıklığı ile ilgili literatürde yeterli çalışma mevcut değildir.

Hemodiyaliz hastalarında okült HBV enfeksiyonu için tarama yapılmasının gerekli olup olmadığı, gerekli ise hangi sıklıkta bu taramanın yapılması gerektiği, okült HBV enfeksiyonu saptanan hastaların diğer hemodiyaliz hastalarından izole edilmesinin gerekli olup olmadığı ve bu hastaların tedavi edilmesinin gerekli olup olmadığı konularının aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Bu sorunlar yanıt buluncaya kadar, okült HBV enfeksiyonu saptanan hastaların diğer hemodiyaliz hastalardan izole edilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee AS, Vlahov D, Thomas DL. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004; 39:51-57
2. Ökten A, Demir K, Çakaloglu Y, ve Ark. Kronik Asemptomatik HBsAg Taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1996; 7:178-182.
3. Hu K. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9:243-257.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis-control measures for hepatitis B in dialysis centers. In: *Hepatitis surveillance report no.41*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1977:12-17.
5. CDC. Perspectives in disease prevention and health promotion update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37:377-388.
6. Massari V, Maison P, Descenlos HC, Flahault A. Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice of France. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:765-767.
7. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in United States, 1995. *ASAIO J* 1998; 44:98-107.
8. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S, editors. *Viral Hepatit*, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003. sayfa 10-55.
9. Cabrerizo M, Bartome J, De Sequera P, Caramelo C, Carreno V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1443-1447.

10. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in 'anti-HBc alone' positive sera. *J Hepatol* 1994; 21:269-272.
11. Oesterreicher C, Hammer J, Koch U, Pfeffel F, Sunder-Plassmann G, Petermann D, Muller C. HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48:1967-1971.
12. Minuk G.Y, Sun D.F, Greenberg R, Zhang M, Kimberly H, Uhanova J, Gutkin A, Bernstein K, Giulivi A, Osiowy C. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40:1072-1077.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-1745.
14. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23:39-46.
15. Ihsak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
16. Torberson M, Lee JH, Choti M et al. Hepatic adenomas: analysis of sex steroid receptor status and wnt signaling pathway. *Mod Pathol* 2002; 30:189-196.
17. Ökten A. Türkiye'de karaciğer sirozunun etiyojisi. 'Hepatolojide Güncel Gelişmeler' Sempozyumu, 16 ekim 1998, Cuma, Diyarbakır, 67, 1998.
18. Hsia CC, Scudamore CH, Di Bisceglie AM, Tabor E: Molecular and serological aspects of HBsAg-negative hepatitis B virus infections in North America. *J Med Virol* 2003; 70:20-26.
19. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003; 70:20-26.
20. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999; 29:928-938.
21. Yang HL, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2002; 347:168-174.
22. Kaneko S, Miller RH, Feinstone SM et al. Detection of serum hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:312-316.
23. Feitelson M, Lega L, Guo J, Resti M, Rossi ME, Azzari C, Blumberg BS, Vierucci A: Pathogenesis of posttransfusion viral hepatitis in children with beta-thalassemia. *Hepatology* 1994; 19:558-568.
24. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mimms L, Solomon LR, Barbosa LH, Nemo GJ. Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen and hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995; 35:5-12.

25. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimothono K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31:488-495.
26. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P: Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely 'occult'? *Hepatology* 2001; 34: 194-203.
27. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 2:479-486.
28. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, Terre S, d'Errico A, Grigioni W, Nalpas B, Franco D, Wands J, Kew M. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from negative for hepatitis surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323:80-85.
29. Thiers V, Lunel F, Valla D, Azar N, Fretz C, Frangeul L, Huraux J-M, Opoion P, Brechot C. Post-transfusional anti-HCV negative non-A, non-B hepatitis (II). Serological and polymerase chain rection analysis for hepatitis C and B viruses. *J Hepatol* 1993; 18:34-39.
30. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujje H, Tsutsumi T, Takayama T, Makauuchi M, Kimura S, Kolke K. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer* 2000; 88:2478-2486.
31. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168-174.
32. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles Country. *California Hepatol* 1997; 25:226-228.
33. Kubo S, Nishiguchi S, Tamori A, Hirohashi K, Kinoshita H, Kuroki T. Development of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection, with or without past HBV infection and relationship to age at the time of transfusion. *Vox Sang* 1998;74:129.
34. Cacciola I, Polcino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimando G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341:22-26.
35. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995; 22:1101-1108.
36. Brind A, Jiang J, Samuel D, et al. Evidence of selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol* 1997; 26:228-235.
37. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001; 1:185-191.
38. Pao CC, Yang WL, Wu SY, et al. Presence of hepatitis B virus DNA in serum of surface-antigen-seronegative immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1987; 25:449-451.

39. Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, et al. Occult hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343:1685-1690.
40. Dueymes JM, Bodenes-Dueymes M, Mahe JL, Herman B. Detection of hepatitis B viral DNA by polymerase chain reaction in dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 41 (Suppl):S161-166.
41. Cabrerizo M, Bortolemo J, De Sequera P, Caramelo C, Carreno V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1443-1447.
42. Besišk F, Karaca C, Akyüz F et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003; 38:506-510.
43. Pao CC, Yang WL, Wu SY, et al. Presence of hepatitis B virus DNA in serum of surface-antigen-seronegative immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1987; 25:449-451.
44. Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown etiology. *J Hepatol* 2001; 34:447-454.
45. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sanguinis* 2004; 86:83-91.
46. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, Dimarco A, Busch MP. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003; 43:696-704.
47. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999; 107:186-195.
48. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93:230-239.
49. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura M, Hikiji K, Kato M. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37:1172-1179.
50. Yotsunayanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27:1377-1382.
51. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JI, Civeira MP, Prieto J. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown etiology. *Gut* 2000; 47:429-435.
52. Schreiber GB, Bush MP, Keinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-1690.
53. Hoofnagle JH, Seef LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. The type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978; 298:1379-1383.

54. Thiers V, Nakajima E, Kremsdorf D et al. Transmission of hepatitis B from hepatitis B seronegative subject. *Lancet* 1988; 2:1273-1276.
55. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999; 107:186-195.
56. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody positive donors in living related liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:494-499.
57. Besiřık F, Akyüz F. Okult HBV enfeksiyonu. In: Cakalođlu Y, Ökten A. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. 2003; 77-89
58. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg W. High genetic variability oh the group-specific a determinant of hepatitis B virus surface antigen and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J General Viral* 2000; 81: 1165-1174.
59. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Virol Hepatol* 1997;4 (suppl.1):11-20.
60. Bouffard P, Lamelin JP, Zoulim F, Pichoud C, Trepo C. Different forms of hepatitis B virus DNA and exspression of HBV antigens in peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1990; 31:312-317.
61. Feray C, Zignego AL, Samuel D, et al. Persistent hepatitis B infection of mononuclear blood cells without concomitant liver function. The liver transplantation model. *Transplantation* 1990; 49:1155-1158.
62. De Maria N, Colantoni A, Friedlander L, et al. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3529-3536.
63. Selcuk H. HCV pozitif son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda genotip dağılımı. *Gastroenteroloji yan Dal Umanlık Tezi* 2004.
64. Boyacioglu S. Hemodiyaliz ve böbrek naklinde hepatitis B virus enfeksiyonu. Kronik B ve Delta hepatiti tanı ve tedavisi. ‘Ulusal Uzlama Toplantısı Metinleri’ 2003; 273-282.
65. Selçuk H. HCV pozitif son dönem böbrek yetmezliği hastalarında genotip dağılımı. *Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi*. 2004
66. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. Hepatitis- control measures for HBV in dialysis centres. HEW Publication No. 1977; 78:8358.
67. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl):S89-97.
68. Alter M, Moran D, Nainan O, McQuillan G. The prevalence of hepatitis C virus infection in the US 1988 through 1994. *The New England Journal Of Medicine* 1999; 341:556-62.