

İnfeksiyon Hastalıkları

Viral Hepatit Serolojisi

Dr. Fazıl AYDIN*
Dr. Şükrü ULU SOY*
Dr. Halil KAVGACI*
Dr. Bülent KARDEŞ*
Prof. Dr. M. Ziya MOCAN*

Akut viral hepatit insanlık tarihi boyunca her devirde önemini koruyan hastalıklardan birisidir. Bu hastalığı karaciğerde oturarak hepatositlerde hasar meydana getiren hepatotrop virüslerin oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan, 6 ayı aşmayan bir süre içinde hepatoselüler yetmezlik belirtileri ile karakterize bir hastalık olarak tanımlayabiliriz. Günümüzde viral hepatitin etiyolojisinde;

1. HAV (Hepatit A Virüsü)
2. HBV (Hepatit B Virüsü)
3. HCV (Hepatit C Virüsü)
4. HDV (Hepatit D Virüsü)
5. HEV (Hepatit E Virüsü)

6. Sitomegalovirus, Herpes Simplex, Epstein Barr, Coxsackie B, Echo, Lassa, Ebola vb. virüsler rol alır (8).

Hepatit B Virüsü (HBV)

HBV ve Yapısı: HBV'u 42 nm çapında kompleks yapıda bir DNA virüsüdür. Hepadnavirus ailesi içinde yer alır ve bu aileye üye virüslerin DNA içerdiği ve hepatositler içinde replike oldukları bilinir. İnsanda infeksiyona yol açan tek hepadnavirus HBV'udur (17).

HBV'nun yapısı elektron mikroskobu ile incelendiğinde 3 tip partikülün varlığı saptanmıştır.

- a) Küresel partikül,
- b) Tübül partikül,
- c) Dane partikülü. Günümüzde 42 nm çaplı bu partikülün infeksiyöz HBV'su olduğu bilinmektedir (Şekil 1) (8).

HBV'u DNA içeren 28 nm çapında bir çekirdek (core) ve bunu çevreleyen 15-25 nm kalınlığındaki zarftan ibarettir. Virüsün dış yüzeyinde HBs Ag'ni, iç çekirdekte ise HBc Ag (core antijeni) ve HBe Ag'ni bulunur. Dane partikülünün korunda genumunu oluşturan bir molekül çember şeklinde DNA bulunur. Bir kişide HBV

ile oluşmuş infeksiyon bulunduğu; infeksiyöz virüs partikülleri (Dane)'nin gösterilmesi ile belirlendiği gibi, inkomplet virüs partikülleri diyebileceğimiz HBs Ag, DNA polimeraz veya HBV-DNA varlığı ile de belirlenir. 20 nm çapındaki yuvarlak partiküller ve tübül şekiller immunojeniktir. infeksiyöz olmayan bu inkomplet partiküller serumda yapısı tam olan HBV'u partiküllerinden 10.000.000 kat daha fazla bulunurlar. Bu sebeple serumda gösterilebilen HBs Ag'nin büyük kısmı bahsedilen inkomplet partiküllerdir. HBs Ag'nin 10 adet serolojik alt tipi (ayvv, ayr vb.) ve epidemiyolojik önemi olan q, x, f, t, n, ve g yüzey antijenlerinde tesbit edilmiştir. Bu alt tipler infeksiyonun kaynağının saptanmasında yardımcı olurlar (18).

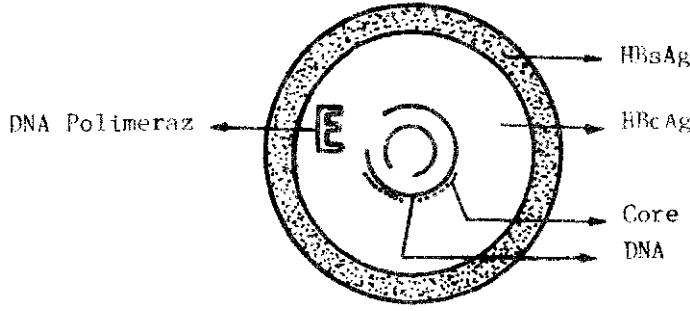
HBc Ag'i HBV'nun korunda yer alır. Kanda virionun internal bir kısmı olarak bulunur. Serumda serbest HBc Ag'i yoktur. Bu antijen hepatositlerin nükleusunda ve HBV partiküllerinin korunda, immünelektron mikroskobu ve indirekt immünfloresan yöntemi ile tayin edilebilir. 1972 yılında fiziksel ve antijenik olarak HBs Ag ve HBc Ag'den farklı HBe Ag'i bulunmuştur. Dolaşımda yüksek düzeyde HBV bulunan hasta serumlarında HBe Ag'i tesbit edilebilir. HBV'sunun korunda yer alan internal örtülü bir antijendir. Sadece HBs Ag'ninin olduğu serumlarda saptanır. Varlığı HBc Ag'ninin bulunmasına, böylece dolaşımda yüksek düzeyde HBV'na işaret eder (9).

HBV'sunun DNA'sı küçük, kısmen çift sarmal sirküler bir DNA molekülüdür. Virüsün korunda bulunan

Tablo 1. HBV Antijen ve Antikorları

HBs Ag:	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBc Ag:	Hepatit B Kor Antijeni
HBe Ag:	Hepatit B e Antijeni
Anti HBs:	Hepatit B Yüzey Antijenine karşı antikor
Anti HBc:	Hepatit B Kor Antijenine karşı antikor
Anti HBe:	Hepatit B e Antijenine karşı antikor.

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
TRABZON



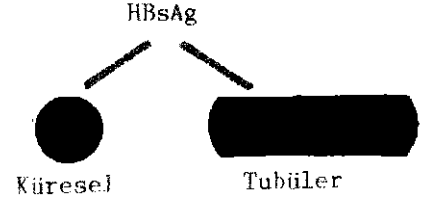
Şekil 1. Hepatit B virüsü (DANE Partikülü).

DNA polimeraz viral DNA'daki tek sarmal bölgeleri tamir eder ve çift sarmal DNA'ya tamamlar. HBV'nun tüm genom bilgisi DNA'nın uzun zinciri üzerindedir. HBV'nun DNA'sında 4 okuma kalıbı vardır. Bu dört gen S, C, P, X olarak isimlendirilmiştir. S geni HBs Ag'nini kodlar. Bu S geninin önündeki başlangıç kodonuna Pre S bölgesi denir (Pre S1+Pre S2). Pre S2 kümelenmiş insan proteinlerine özellikle serum albuminine bağlanır. Pre S2 tarafından kodlanan HBs Ag ninin bu bölgesel pHSa (Polimerize Human Serum Albümin) reseptörü adını alır ve HBV'nun HBs Ag'ni üzerinde yeralan bu reseptör aracılığı ile hepatositlere girdiği düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyen veriler Dane partikülleri üzerinde Pre S2 pHSa bağlanma aktivitesinin büyük oranda bulunuşu ve bu aktivitenin insan ve yüksek maymunlar için spesifik oluşudur. Pre S bölgesi proteolitik ve kimyasal inaktivasyona çok duyarlıdır, bu aşılı olayında kullanılır (9).

HBV'nun DNA'sı RNA aracılığı ile replike olur. Virüs hücre içine girer, infekte karaciğer hücre çekirdeğinde virüs DNA'sı serbest kalır. DNA polimeraz ile kısa zincirdeki eksik bölüm ve uzun zincirdeki yarık tamamlanır. Böyle bir tamir sonucu tamamı çift sarmal sirküler bir DNA molekülü oluşur. Bu DNA'dan genomdan daha uzun RNA transkripsiyonu olur. Bu hepatit B virüsü RNA'sından ya viral proteinlerin (HBs Ag, HBc Ag) translokasyonu olur ya da bu RNA core partikülü içine alınır ve DNA replikasyonu başlar. HBV'su DNA'sının replikasyonu kor partikülü içinde yer alan DNA'dan reverz transkriptaz aktivitesi ile (-) DNA ipliği oluşumu ile olur. Reverz transkriptaz ile DNA (+): DNA(-) hibrid molekülü oluşur. Geri kalan DNA sindirilip ortadan kaldırılır. Kısmen çifte sarmal DNA molekülü ve HBc Ag, HBs Ag ile kaplanır ve hepatositten atılır (14).

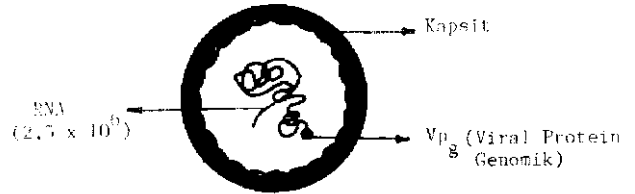
Hepatit A Virüsü (HAV)

1973 yılında Feinstone ve arkadaşları HAV ile enfekte kişilerin dışkılarında, 27 nm'lik virüs benzeri partikülleri immün elektron mikroskopi ile tespit etmişlerdir. Provast HAV'nun daha detaylı özelliklerini bildirmiş, bu 27 nm'lik partiküllerin enterovirüsler ile benzer fizik-kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olduklarını göstermiştir. (Virüs daha sonra enterovirus 72 adını almıştır) (9).



HAV'su RNA içeren virüs ailesinden Picornoviridae ailesi içinde yer alır. HAV'nun tek bir serotipi vardır. HBV ile tamamiyle ayrı ailelerde yer alır ve aralarında serolojik olarak çapraz reaksiyon söz konusu değildir. HAV'sunun korunda 8100 nükleotida uzunluğunda lineer tek sarmal RNA molekülü bulunur. Kapsit koru kaplayan protein kabuktan oluşur. Kapsiti oluşturan yapı birimi 4 polipeptitten oluşur. Nükleokapsit Hepatit A antijeni adını alır (Şekil 2) (15).

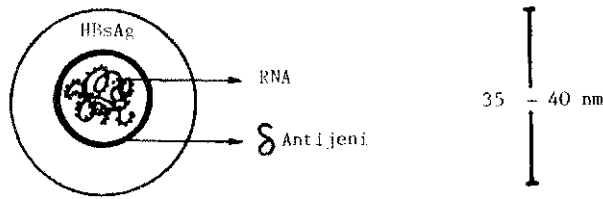
HAV'sunun sitoplazmada çoğaldığı ve sitopatik etkili olmadığı görülmüştür. HAV genomuna (+) RNA denir. Çünkü kendi mRNA'sı görev görür. Virüs genomu adsorbsiyon, penetrasyondan sonra serbest kalır, ribozomlar ile viral proteinlerin sentezi için ilişkiye girer. RNA polimeraz, RNA replikasyonu için gereklidir. Başlangıç protein sentezinden sonra virüsün genomu olan RNA replikasyon olayını idare eder. Önce genetik bilgiler komplementer (-) RNA'ya aktarılır ve bundan polimeraz molekülleri ile (+) RNA kopyaları yapılır. Bu oluşan (+) RNA'lar ya yeni virüslerin genomunu oluştururlar ya da viral proteinlerin sentezi için mRNA görevinde yaparlar (20).



Şekil 2. Hepatit A Virüsü.

Hepatit Delta Virüsü (HDV)

Hepatit delta virüsü ilk defa 1977 yılında İtalya'da HBs Ag taşıyıcılarının karaciğerinde bulunmuştur. Önceleri bu HBV'sunun nükleokapsitinin antijenik varyantı zannedildi ise de 1980'li yıllarda söz konusu Ag'nin HBV'sundan ayrı yeni bir virüsle ait olduğu gösterilmiş ve buna delta virüsü adı verilmiştir. Bu virüs dış zarfı HBs Ag'i olan koruda Delta Ag'den ibaret ve çok küçük bir RNA'sı olan yapısal olarak eksik bir virüsdür. Bugün delta virüsünün HBs Ag'i taşıyıcılarında ağır hastalık tablosuna yol açan akut veya kronik hepatitten so



Şekil 3. Hepatit Delta Virüsü.

rumlu, mutlak patojen özelliğe sahip bir virus olduğu anlaşılmıştır. Çoğalması için mutlak HBV'dan elde edilebileceği tamamlayıcı fonksiyonlara ihtiyacı vardır. Dolayısıyla sadece HBV ile enfekte kişilerde görülür, yüksek oranda patojendir (3,6,19).

HDV'su bilinen tüm hayvan RNA viruslarından daha küçük bir RNA genomuna sahiptir. Bu durum virüsün replikasyonunu tek başına gerçekleştirememesinin nedenini oluşturur. Delta virusu partiküllerinin, iç kısımda delta antijeni ve genomu, dışımda ise HBs Ag kılıfından ibaret, hibrit partikülleri olduğu anlaşılmıştır. Delta virus partiküllerinde RNA'nın iç kısımda örtülü olarak bulunması, nükleik asidi, serumdaki RNA az enzimlerinin etkisinden korumaktır. Bu durum partiküllerin yapısı bozulmadıkça, delta infeksiyonunun uzun süre varlığını korumasına ve serumda RNA'nın uzun süre kalıcılığına yol açmaktadır (Şekil 3) (22).

Non A Non B Hepatit Virusları

Günümüzde birbirlerinden farklı virusların neden olduğu iki tip NANB hepatitin varlığı görülmektedir. Bunlardan birincisi daha çok parenteral bulaşmanın rol oynadığı ve epidemiyolojik özellikleri B tipi hepatiti andıran şekildedir. Hastalığın epidemik tipi ise ortak kullanılan kontamine su ile bulaşan ve bu açıdan A tipi viral hepatiti hatırlatan şekildedir (4).

Kan transfüzyonuna eşlik eden viral hepatite yol açabilen ve hepatit A veya B virusları dışında kalan başka bir virüsün bulunabileceği ilk olarak 1974'de farkedilmiştir. Yakınlarda ise deneysel olarak enfekte edilen şempanzelerin karaciğer ve plazmalarından Hepatit C virusu (HCV) olarak adlandırılan pozitif bandlı bir RNA virusunun genomu klonlanmıştır. HCV genomu bir bölümünü bir rekombinan sistemde ekopresyonu çeşitli şekillerde Non A Non B hepatiti gelişen birçok kimsenin serumlarındaki spesifik bir antikor ortaya çıkaran bir virus antijeninin elde edilmesini sağlamaktadır (4).

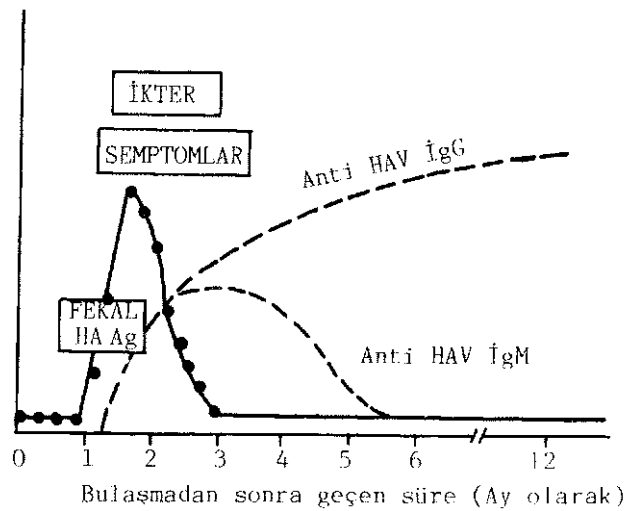
Hepatit A Virusunu Serolojisi

HAV ana bulaşma yolu fekal-oral yoldur. Genellikle iyi seyirli olup sadece %0.5 vakada fulminant seyir görülür. Kronikleşme ise hiç görülmemiştir. İnkübasyonu ortalama 28 gündür. Enfekte kişilerin dışkıları ile virus belirli bir dönemde atılır. HAV antijeni dışkıda bu belirli dönemde immünelektron mikroskopu, radyoimmünassey ve enzim immünassey yöntemi ile saptanır

Klin Tıp Bilimleri 1992, 12

bilir. Bu antijenin dışkıda saptandığı dönem fekal-oral bulaşmanın olduğu dönemdir. HAV'su geç inkübasyon döneminde hastalığın klinik tablosu başlamadan önceki 2-3 haftada dışkıda bulunur. Klinik tablo ortaya çıktığında hızla azalır. Hastalık başladıktan sonra %45 vakada ilk haftada, %10-15 vakada da ikinci haftada dışkıda virus saptanır. Yani virus hastalığın preikterik döneminde çevreye yayılır. Sarılık görüldükten sonra genelde bulaşıcı değildir. Bu nedenle HAV'sunun dışkıda saptanmasının tanıda değeri yoktur. Virus taşıyan dışkı ile kirlenen, su-süt gıda epidemilerine yol açabilir (9). HAV ile viremi geçici ve kısa sürelidir. Persistan olma eğilimi göstermez. Taşıyıcılık söz konusu değildir. Sarılıktan hemen önce toplanan idrarın bazı kişilerde düşük düzeyde HAV içerdiği saptanmıştır. A tipi hepatitin nadir olarak idrar yolu ile bulaştığı gösterilmiştir. Nazofarinks yıkantı suyunda ve tükürüğünde nadir olarak HAV içerdiği, ancak bu sekresyonlarla bulaşmanın beklenmedik bir durum olduğu bildirilmiştir. Perinatal ve transplasental geçiş söz konusu değildir. Viral infeksiyeye otoklavla (120° da 20 dk.) kaynayan suda (1 dk.) da, ultraviyole ile 1 dk. da inaktive olur. AHV'in ilk göstergesi enfeksiyondan 2 hafta önce ortaya çıkan Hepatit A Ag'idir (9).

A tipi hepatitin serolojik tanısı A virusuna karşı gelişen IgM karakterindeki antikor-Anti HAV IgM ile koyulur. Radyoimmünassey ve enzimimmünassey bu antikorun tayininde kullanılan en pratik ve duyarlı yöntemlerdir. Klinik belirtilerin görülmesiyle HAV'a karşı antikorlar (anti HAV) oluşur. İlk olarak IgM sınıfı antikorlar (anti HAV IgM) ortaya çıkar. 3-6 ay sonra düşük seviyelere inerek serumdan kaybolur. Ancak 200 günün üzerinde de halen kanda anti HAV-IgM'in saptanabildiği vakalar olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bir hafta kadar sonra ortaya çıkan anti HAV-IgG ömür boyu kanda kalır. Son yıllarda dışkıda anti HAV-IgA'da gösterilmiştir. Bunun varlığı da A tipi AHV'i düşündürür. Fakat klinik tanıda yararlılığı henüz gösteri-



Şekil 4. Tipik hepatit A'nın Klinik, Biyokimyasal ve Serolojik Seyri.

lememiştir. Anti HAV-igG geçirilmiş ve eski bir enfeksiyonu gösterir, yıllarca serumda devam edebilir. Kalıcı bağışıklığı sağlar. Bu nedenle geçirilmiş A tipi AHV'in araştırılmasında önem taşır. Anti HAV-igM ise yeni geçirilmiş veya geçirilmekte olan A tipi AHV'in en iyi göstergesidir. HAV infeksiyonlarında asemptomatik vaka çok görüldüğünden hastalığın geçirildiği ancak HAV İgG tesbiti ile anlaşılır. Yetişkinlerde anti HAV İgG müsbetliği özellikle geri kalmış ve gelişmemiş olan ülkelerde önemli oranda yüksek bulunmuştur (Şekil 4) (9).

Hepatit B Virusu Serolojisi

Genellikle parenteral yolla bulaşan B virüsünün inkübasyon süresi 5-25 hafta ortalama 2,5 aydır. Virüsün hepatositlere ilgisi fazla olduğundan kan yolu ile karaciğere gelir. Karaciğer hücrelerinin çekirdeğinde çoğalan virüsün hücreyi parçalamasıyla antijenleri kana karışır.

HBs Ag'i inkübasyon süresi sonunda, klinik ve biyokimyasal bulguların belirlenmesinden 3-6 hafta önce kanda saptanabilecek düzeyde bulunur. Antijenemi süresi değişik olmakla beraber genelde hastalığın klinik seyri boyunca devam eder ve HBV u ile temastan en geç 6 ay sonra kaybolur. Kronik hepatit gelişen olgularda ve HBsAg portörlerinde ise antijenemi böyle sürreklidir. B tipi akut viral hepatit geçiren şahısların %10 kadarında HBs Ag taşıyıcılığı söz konusu olabilir. (HBs Ag'i erken olarak 1-2, geç olarak 11-12 hafta gözlenebilir. Sarılık başlamadan 1 hafta 2 ay önce tesbit edilir.)

HBe Ag'i kanda daima HBs Ag'i ile beraber, ancak ondan daha kısa süre görülür. Kanda HBe Ag'i varlığı yüksek infektiviteyi gösterir. HBs Ag konsantrasyonu ile HBe Ag varlığı arasında yakın bir ilişki vardır. Yüksek dilüsyonlarda HBs Ag'i (+) olanlarda HBe Ag'i (+) olma ihtimali çok yüksektir. Kanlarında yüksek konsantrasyonda HBV u içeren böyle vakaların enfeksiyonu bulaştırma riski çok yüksektir (%80-90). HBe Ag'i RIA ve pasif hemaglutinasyon metodlarıyla gösterilirler. Semptomların başlangıcından sonraki 10. haftada HBe Ag konsantrasyonu düşmeye başlar. HBe Ag (+) liginin 10 haftadan uzun sürmesi persistan enfeksiyonu gösterir (8).

Diğer bir viral marker DNA ve DNA polimeraz containing virionlardır. Bu partiküller DNA polimeraz aktivitesi ve viral DNA için hibridizasyon ile gözlenirler. Bunlar HBs Ag'nin gözükmesinden hemen sonra kanda bulunurlar ve Hepatit B'nin geç inkübasyon döneminde yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar ve hepatit hastalığın başlaması ile beraber düşerler. DNA polimeraz viremi döneminin bir göstergesidir, rutin serolojik araştırmalarda kullanılmaz.

HBs Ag, HBV DNA'sı DNA Polimeraz HBs Ag ile birlikte ortaya çıkarlar ve bu erken dönem aktif viral replikasyon dönemidir (14).

B tipi AVH'de antikor cevapları daha karışıktır. İlk oluşan antikor Anti Hbc'dir. Hastalığın başlangıcında

oluşmaya başlar. Hepatik injurinin başlangıcından önce gözükmeye başlar. Bu antikor virionların internal antijenlerine (HBe Ag) karşı oluşur. Anti HBe HBs Ag'nin kanda gözükmesinden 3-5 hafta sonra genellikle gözükür. Anti HBe titreleri genellikle HBs Ag (+) döneminde yükselir ve HBs Ag'i gözlenemediği dönemden sonra düşer. Anti Hbc'nin en yüksek titres HBs Ag (+) liginin en uzun olduğu dönemli hastalarda görülür. Anti HBe titreleri akut enfeksiyondan 1 sene sonra 3-4 misli düşerler, sonra daha yavaş düşmeye başlarlar. Anti HBe çoğu hastada akut enfeksiyondan 5-6 sene sonra bite immünoelectroosmophorosis ile gözlenebilir (1).

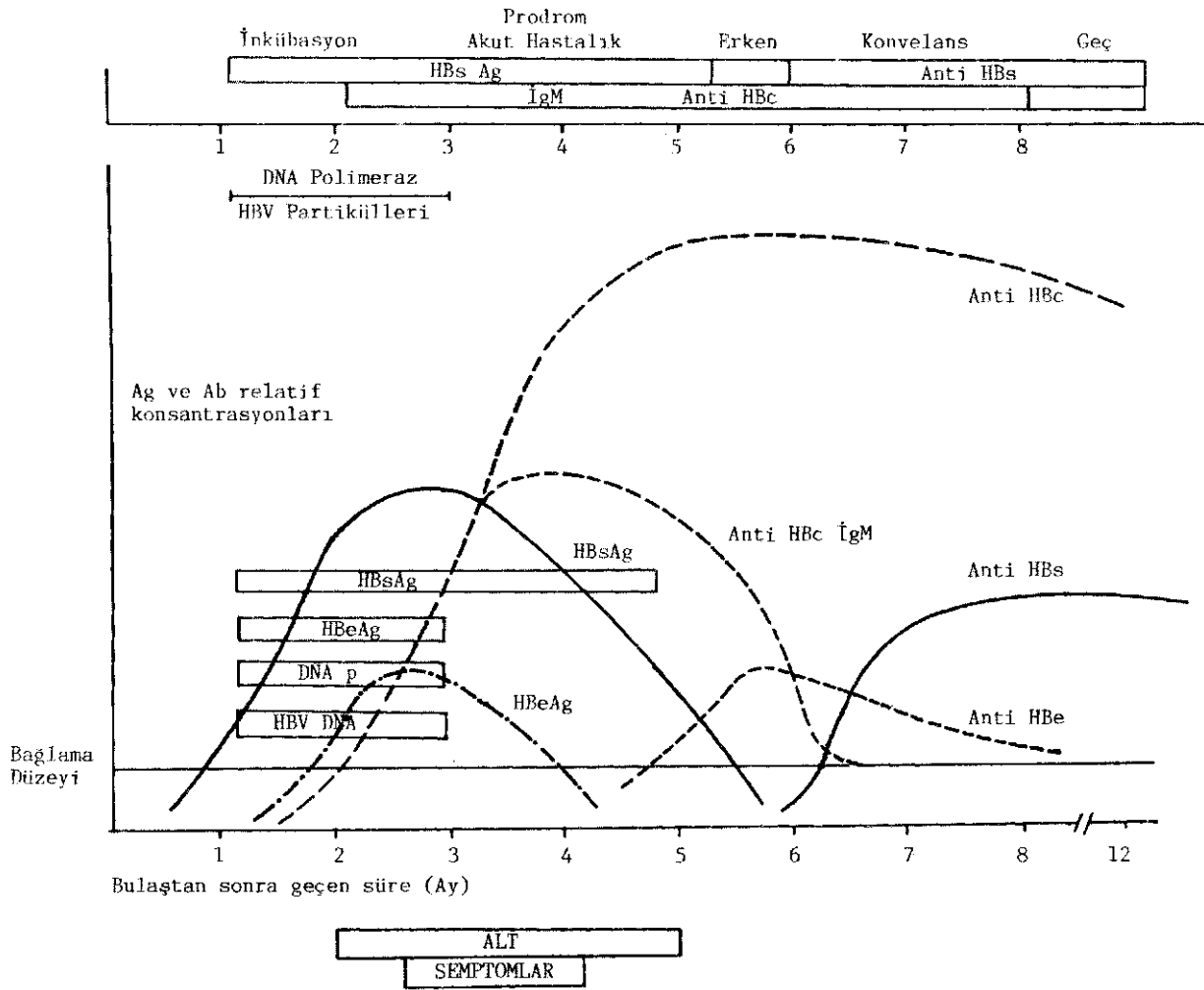
Bilindiği gibi HBe Ag'i hastalığın akut döneminde karaciğerde Anti HBe ise kanda bulunur. İlk yükselen Ab grubu ise Anti H'Bc igM'dir. Bu antikorun HBV'sunun iç yapısına karşı oluştuğu için, serumda görülmesi viral replikasyonun kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Akut Hepatit B'li hastaların hemen hemen hepsinde İgM Anti HBe bulunmuştur. Anti HBe igM 3-12 ay kadar serumda devam eder, sonra kaybolur. (Tipik HBV enfeksiyonunda 7-8 ayda kaybolur.) Anti HBe İgG kalıcı bir antikordur ve ömür boyu devam eder. Geçirilmiş B tipi AVH'tin en iyi göstergesidir. Total anti HBe titreleri iyileşmeden sonra düşer, buna karşın kronik vakalarda yüksek fitrelerde Anti HBe saptanır (10).

B tipi AVH'de Anti HBe ikinci oluşan antikordur. HBe Ag'nin serumda kaybolmasından sonra ortaya çıkar ve birkaç ay veya yılda kaybolur. (HBe Ag'e karşı oluşan antikor genellikle klinik belirtilerin en yüksek olduğu dönemde oluşur.)

Anti HBs iyileşme döneminde ve HBs Ag'i kaybolduktan sonra ortaya çıkar. HBs Ag'nin kayboluşu ve Anti HBs çıkışı arasında bir pencere periyodu söz konusudur. Bu periyod tanıda son derece önemlidir. Sadece HBs Ag'ne bakıldığında bu dönem gözden kaçabilir ve yanlışlıkla B tibi AVH tanısı konamaz. Anti HBe İgM bakılması bu açıdan son derece önemlidir. Bu dönemde (HBs Ag'i kaybolduktan Anti HBs oluşana kadar 2-3 hafta ile 1 yıl arası süre) görülen vakalarda akut HBV enfeksiyonunun serolojik tanısı, sadece Anti HBe İgM tesbiti ile konur. Ayrıca B tipi AVH geçiren şahısların %5-15'inde Anti HBs oluşmaz, HBs Ag kaybolur ve normal iyileşme söz konusudur. Bazı hastalarda ise HBs Ag ve Anti HBs'nin aynı anda (+) bulunduğu gösterilmiştir. Anti HBs antikorları HBV'suna karşı koruyucu olan ve bağışıklık sağlayan antikorlardır (Şekil 5) (13,14).

B tipi AVH vakalarında tüm antijen ve antikorların menfi olduğu ve sadece HBV-DNA'sı ile tanı konulan vakalarda nadiren bildirilmiştir.

HBV'sunun son olarak yeni bulunan bir markeride anti pre S₂ antikorlarıdır. Buna anti HSA (human serum albumin) antikorları da denir. Çünkü bu antikorların insanın kendi serum albumini ve reseptörleriyle de reaksiyon verdiği, ama HBV'sunun orta yüzeyel proteininin pre S₂ şifreli aminoasit dizisine karşı oluştuğu



Şekil 5. Hepatit B'nin Klinik, Biyokimyasal ve Serolojik Seyri.

gösterilmiştir. Bu antikor HBs Ag (+) olan, transaminazları yüksek olan akut B tipi hepatitli hastalarda iyileşmenin erken dönemlerinde pozitif bulunmuştur. Bu antikor HBs Ag'i kaybolunca ve serum transaminazları düşünce azalmış ve Anti HBs ile tekrar ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada HBV enfeksiyonu perinatal olarak bebeğe bulaştıran HBe Ag'i negatif olan annelerde HSA reseptör aktivitesi, HBe Ag'i negatif olup bebeğine Hepatit B virüs enfeksiyonunun bulaştırmayan annelerden yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak poly HSA reseptör aktivitesinin infektiviteyi HBe Ag'den daha duyarlı şekilde gösterdiği ileri sürülmüştür (14).

Asemptomatik Hepatit B enfeksiyonunda hastaların bir kısmında HBs Ag'i negatiftir veya her zaman ölçülemez. Subklinik veya anikterik form da denilen bu tip, ikterli tipik hepatitten daha sık görülür. Bu hastalarda HBs Ag ve HBe Ag'i serumda çok kısa bir süre bulunur. HBs Ag'i hızla kaybolur ve Anti HBs ile Anti HBc oluşur. Anti HBs genellikle HBV bulaşmasından 4-12

hafta sonra görülür. Titre çok hızlı ve tipik bir şekilde yükselir ve kalıcıdır. Bir Anti HBc cevabı da gözlenir, ancak antikor düşük titrede. Antijenemili hastalardaki gibi uzun kalmayabilir. Bu antikorların cevap sıklığı infekte virüsün durumu ve çeşitli popülasyonlarda değişiklik yapabilecek diğer faktörlere bağlıdır (14).

Kronik Hepatit B ve Serolojisi

Akut B tipi hepatit geçiren kişide HBs Ag'i 6 ay (20 hafta) içinde kaybolmaz ise kronikleşmeden bahsedilir. Yetişkinlerde %5-10 vakada bu şekilde kronik enfeksiyon söz konusudur. HBs Ag'i yanında genellikle HBe Ag'i ve Anti HBc'de sebat eder. Kronikleşme nedeni bilinmemekle beraber yaş önemli bir faktör olarak görülmektedir. Küçük yaşlarda Hepatit B geçirenlerde kronikleşme oranı %50'ye çıkmaktadır. Kronik taşıyıcılık genellikle hafif bir Hepatit B geçirenlerde veya yalnızca aminotransferaz bulgusu veren asemptomatik vakalarda gelişmektedir. Kronikleşmeye etkili diğer bir faktörde HBe Ag'dir. HBe Ag 10 hafta veya daha uzun pozitif

kalırsa muhtemelen kronik enfeksiyon gelişmektedir. Kronik vakalarda HBe Ag varlığının devamlı prognozun kötülüğüne işaretler. %70 oranında kronik aktif hepatite gidişi düşündürür. HBe Ag'nin (+) iken (-) leşmesi ve anti HBe oluşması ile prognozun iyiliğini gösteren bir işaretler. Kronik HBs Ag taşıyıcılarında bulaşıcılık nadirdir (16).

Kronik hepatitli HBs Ag (+) olan vakalarda virionlar; DNA polimeraz aktivitesi, HBe Ag veya virion DNA ile dedecte edilebilirler. Duyarlı birtest ile virion DNA polimerazm yaklaşık %50 persistan infekte hastada (+) olduğu gözlenir ve %5-10 vakada çok yüksek seviyelerdedir. Virion DNA polimeraz gözlenebilen bütün hastalarda karaciğer biyopsisi ile immünfloresans tetkikle HBe Ag gözlenebilir. Eğer çok duyarlı bir assey testi kullanılırsa karaciğerde HBe Ag'li bütün hastalarda serumda gözlenebilir virion görülür (8).

HBs Ag taşıyıcısı olup DNA ve DNA polimeraz veya HBe Ag gözlenmeyenlerde serbest viral DNA formu veya karaciğerde HBe Ag'li gözlenmemiş olup HBs Ag yapımı sürer; hiç veya çok az karaciğer hastalığı olur ki bunlar sağlıklı taşıyıcı kabul edilirler.

Anti HBs, extrahepatik sendromlu (Poliarteritis Nodozali vb.) hastalarda HBs Ag'i ile kompleks oluşturur. Buna karşın sağlıklı taşıyıcıların bir kısmı ve persistan infekte hastaların da bir kısmında HBs Ag Anti HBs kompleksi gözlenmiştir (16).

Anti HBs, Anti HBe ve Anti HBe'nin persistan Hepatit B virusu enfeksiyonlarında sık bulunması bu viral antijenlere tam immünolojik toleransın persistan hepatitin sebebi olamayacağını düşündürür. HBV enfeksiyonunun uzun sürmesi tam olarak açıklanamamasına rağmen uzamış enfeksiyon çoğu kronik taşıyıcıda normal gibi görülür. (HBs Ag (+)'liği 20 yıla kadar sürebilir.) HBs Ag'i ve virion DNA polimeraz düzeyleri belirli bir müddet stabil iken (persistan HBV'lu olgularda) aylardan yıllara kadar bir sürede kendiliğinden azalır. Bu düşüş her sene için tahmini olarak %10 hastada gözlemlenmiştir. HBe Ag'li hastalarda bu antijen 2-7 yıl süresi içinde %45 hastada kaybolmuştur.

HBs Ag taşıyıcılarında HBe Ag ve DNA polimeraz (-)'lilerde seyrek olarak bu markerler HBe Ag ve DNA kendiliğinden tekrar ortaya çıkabilirler (14).

HBs Ag (-) persistan HBV enfeksiyonu durumlarında HBs Ag'i en duyarlı testler ile dahi negatif olabilir. (Yüksek Anti HBe titresi varken.) (Aktif enfeksiyon devam etmesine rağmen.) HBs Ag (+)'liğinden önce bazı hastalar inkübasyon döneminde olmasına rağmen büyük bir ihtimalle bunlar persistan olarak infekteler. Bunların HBs Ag seviyeleri normal seviyenin altındadır, çünkü yüksek Anti HBe fitreleri vardır. Sonuç olarak HBs Ag'i (-) olan kronik vakalarda da aktif HBV enfeksiyonu vardır. Çünkü bunlarda persistan yüksek Anti HBe fitreleri bulunur (14).

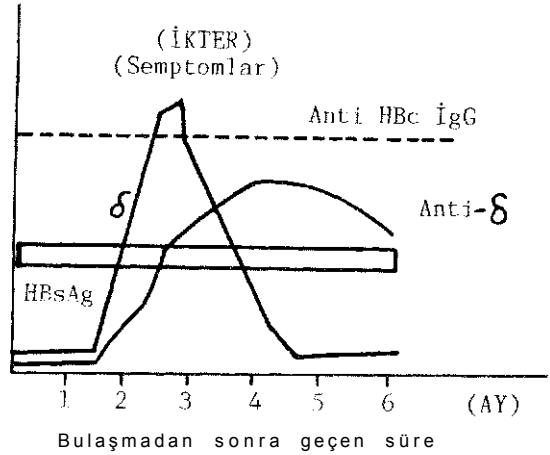
HBs Ag'i taşıyan akut veya kronik hasta annelerin bebekleri yüksek oranda Hepatit B enfeksiyonuna ve enfeksiyonun kronik şekillerine yakalanma tehlikesi altındadırlar. Bulaşma genelde doğum esnasında vaginal kanaldan bebeğin geçişi sırasında kan temasıyla veya doğumdan sonra öpme ve emzirme gibi yollarla olur. HBs Ag (+) olan annelerde bulaşıcılık düzeyinin tesbiti için HBe Ag ve Anti HBe araştırılmalıdır.

HBs Ag'i ve HBe Ag'nin beraberce (+) olması halinde enfeksiyonunu bebeğe bulaşma riski %80~90, bulaşması halinde kronikleşme ihtimali %90, kronikleşme halinde siroz veya hepatoma nedeni ile ölüm ihtimali %25'dir. HBs Ag'nin (+) olmasına karşın HBe Ag'nin (-) olması halinde bulaşma ihtimali %25'e düşmektedir. Kronikleşme ve hastalığın ilerleme ihtimalide çok azalır. Anti HBe'nin (+) olması halinde ise bu ihtimaller daha da azalmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde her anede HBs Ag'i araştırmalı, HBs Ag (+) bulunan annelerin bebeklerine taşıdıkları yüksek risk nedeniyle doğumdan sonra Hepatit B immünglobulini ve aşı ile koruma sağlanmalıdır (14).

Delta Hepatiti Serolojisi

HDV'sunun HBV'su ile birlikte bulunması Co enfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde olur. Co enfeksiyon daha önce HBV enfeksiyonu geçirmeyenlerde HBV ile HDV enfeksiyonlarının aynı anda akut olarak görülmesidir. Co enfeksiyonda HDV'su HBs Ag'ninin seyri izler. Delta antijeni geç inkübasyon döneminde ilk olarak karaciğerde ortaya çıkar ve kısa süre serumda bulunur. Hemen arkasından serokonversiyonla anti Delta İgM ve İgG antikoru oluşur. Anti Delta fitreleri orta derecede yükselir ve hastalığın iyileşmesi ile düşer (6,19).

Ag ve Ab
konsantrasyonu



Şekil 6. Bir kronik HBsAg Taşıyıcısında, Akut HDV Enfeksiyonunun Serolojik Seyri

Süperenfeksiyon ise kronik HBs Ag taşıyıcılarında HDV'sunun yeni bir enfeksiyon olarak görülmesidir. Süperenfeksiyonda HDV enfeksiyonunun seyri iki şekilde olur. Akut HDV enfeksiyonu düzelebilir veya çoğunlukla kronik Delta hepatiti gelişebilir. Kronik HDV enfeksiyonlarının çoğunda kronik aktif hepatit ve sonunda siroz gelişir. Küçük bir kısmı ise persistan safhada kalır, A enfeksiyonlarının serolojik tanısı A antijeninin serumda nadiren tesbit edilebilmesi nedeniyle anti A tesbiti ile konur. Akut ve kronik enfeksiyonun ayrımı ise antikor titrelerinin seviyesine göre yapılır. Akut HDV enfeksiyonlarında antikor seviyeleri düşük, kronik enfeksiyonda ise yüksektir (Şekil 6) (6,19).

Non A Non B Hepatit Serolojisi

Muhtemelen en az 3 adet Non A Non B virüsü olup bunlardan HCV'ü küçük bir RNA virüsü olarak bulunmuştur ve parenteral yolla bulaşır. 2-12 haftalık inkübasyon süresi olup, fulminan hepatit ve kronikleşme oranı HBV'a göre daha yüksektir. HCV seroijisinde

Anti HCV ile tanı konur. Non A Non B grubunun epidemik tipi ise ortak kullanılan kontamine su ile bulaşan ve bu açıdan A tipi viral hepatiti andıran şeklidir. HEV için halen günümüzde serolojik tanısı mümkün olmayıp bilinen markerler (-), diğer hepatotrop virus hastalıkları ekarte edildiğinde HCV dışındaki Non A Non B hepatiti düşünülür (5). HCV teşhis yöntemleri arasında günümüzde güvenilir bir test olarak PCR kullanıma girdi. PCR, örnekte bulunan viral nükleik asidi polimeraz reaksiyonu ile amplifiye ederek birçok kopyasını çıkarmak ve bunu agaroz jel elektroforez sisteminde göstermek esasına dayanan bir yöntemdir (21).

Sonuç olarak, viral hepatitlerde serolojik markerlerin bilinmesi, hepatitin seyri, iyileşmesi, kronikleşmesi ve bulaşıcılık durumu hakkında önemli ölçüde bilgi verir. Ayrıca portörlerin izlenmesi, prenatal bulaşmayı engelleme, aşı ve Immunglobulin uygulamalarına karar verme, güvenli bir kan transfüzyonu gibi durumlar epidemiyolojik çalışmalar içinde serolojik testlere gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Alter HJ. Hepatitis Viruses Revisited: A Conceivable Conquest. *Sem Liv Dis*, 1986; (6),
2. Balık i, Onul M, Kandilci S, Tekeli E, Tunçbilek S. Çeşitli Gruplarda Hepatit C Virus Antikorlarının Prevalansı. *The Turkish Journal of Gastroenterohepatology*. Vol.1, No.1, 1990; 55-58.
3. Balık i, Onul M, Tekeli E, Caredda F: Epidemiology and clinical outcome of Hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol*, January 1991; 48-54.
4. Bradley DW. The Agents of non A, non B viral hepatitis. *J Virol Meth* 1985; (10):307.
5. Bradley DW, Maynard JE. Etiology and natural history of posttransfusion and enterically transmitted non A, non B hepatitis. *Sem Liv Dis* 1986; (6):56.
6. Bonino F, Smedife A, Delta agent (Type D) hepatitis. *Sem Liv Dis* 1986; (6):28.
7. Dienstag JL. Clinical features of Hepatitis A and B, "Oberby LR, Deinhardt F, Deinhardt J et," *Viral Hepatitis*, 1983:21.
8. Hoofnagle JH, Schafer DF. Serologic markers of hepatitis V virus infection. *Sem Liv Dis* 1986; (6):1.
9. Krugman S, Katz SL, Gershan AA, Wilfret C. *Viral Hepatitis. Infectious Diseases of Children*, 1985:103.
10. Lavarini C, Farci P, Chiaberge E. IgM antibody against Hepatitis B core Antigen (GgM anti HBc): diagnostic and prognostic significance in acute HBs Ag positive hepatitis. 1983; *BMJ* 287:1254.
11. Mijch AM, Gust ID. Clinical serologic and epidemiologic aspects of Hepatitis A virus infection. *Sem Liv Dis* 1986; (6):42.
12. Muss N, Frösner GG, Sandhofer F. Epidemic outbreak of non A, Non B hepatitis in a plasmapheresis center. *Epidemiological observations*. *Infection* 1985; (13):57.
13. Onul M, Tekeli E, Gül G, Balık i. Vak'a takdimi. *Pencere döneminde bir akut viral hepatitis B olgusu*. *Ankara Tıp Mecmuası* 1989; 42:517-520.
14. Robinson WS. Hepatitis B Virus and the Delta Agent. "Mandel GL, Douglas RG. Bennett John E ed. *Principles and practice of Infectious diseases*", 1985:1002.
15. Robinson WS. Hepatitis A Virus. "Mandel GL, Douglas RG. Bennet John E Ed. *Principles and practice of Infectious Diseases*, 1985:829.
16. Sherlock S, Thomas HC. Hepatitis B virus Infection: The impact of Molecular Biology. *Hepatology* 1983; (3):455.
17. Summers J. The recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology*, 1981:179.
18. Tkahaski K, Machide A, Funatsu G. Immunochemical structure of hepatitis B antigen in the serum. *J Immunol* 1983; 130:2903.
19. Tekeli E, Balık İ. Delta Hepatiti. *T Klin Tıp Bil Araştırma Dergisi*, 1988; 6:9-17.
20. Ticehurst JR. Hepatitis A virus: Clones, Cultures and Vaccines. *Sem Liv Dis* 1986; 6(1):46.
21. Ustaçelebi E. *Genel Viroloji*. 1992; 145-147.
22. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986; 323:508.