

VİRAL HEPATİTLERE YAKLAŞIM

Fehmi TABAK*

Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülkemizi de yakından ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Viral hepatitler ülkemizde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle HBV ülkemiz için önemli bir sorundur. Dünya nüfusunun %5'i (350-400 milyon) HBsAg taşıyıcısı olup, yaşayanların 1/3'ü HBV açısından seropozitifdir (antijen veya antikor pozitif). Ülkemizde de benzer oranlar söz konusudur. Ülkemizde yaşayanların ~%5'i (3.5-4 milyon kişi) HBsAg taşıyıcısı olup, yaşayan nüfusun 1/3'ü seropozitifdir. HAV enfeksiyonunun ülkemizde geçirilme sıklığı yetişkin yaş grubunda %80'lerin üzerinde ve HCV'nün ise yaklaşık olarak tüm insanlarımızın %1'ini etkilediği göz önüne alınacak olursa viral hepatitlerin ülkemiz için çok önemli bir enfeksiyon hastalıkları olduğu görülecektir. Ayrıca ülkemizde kronik hepatit B (KHB) sonucu her yıl yaklaşık 10.000-15.000 kişinin siroz ve komplikasyonlarından, 5000 kişinin de HSK (Hepatosellüler kanser) nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir. KHB ve kronik hepatit C (KHC) tedavilerinin de çok pahalı ve etkinliklerinin arzu edilen düzeylerde olmaması nedeni ile çok önemli bir sağlık sorunu ile karşı karşıya olduğumuz açıktır.

Hepatit karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğerin inflamasyonu ile giden bir tablodur. Akut hepatit tablosuna sıklıkla virüsler, ilaçlar ve alkol yol açar. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit de diğer akut hepatit nedenleri arasındadır. Akut hepatite yol açan nedenler arasında en sık karşılaşılanı viral hepatitlerdir. HAV ve HEV kronikleşmeyip, akut evrede fulminan hepatit tablosuna yol açmazlar ise sonuçta tamamen düzelen bir hepatit tablosuna yol açarlar. HBV, HDV ve HCV belli oranlarda kronikleşerek siroz ve HSK'e dönüşebilirler. Kronikleşme sıklıkları etkene göre değişir. B tipinde yenidoğanda %90, 6 yaşına kadar %5-10 ve adolesan ile yetişkinlerde ise %1-5 sıklığında kronik hepatit gelişme riski vardır. İmmunosupresiflerde KH gelişme riski sağlıklılara göre daha yüksektir. D tipinde ko-enfeksiyonda B tipine benzer, süperenfeksiyonda daha sık KH gelişme riski vardır. C tipinde ise olguların en az %85'inin kronikleştiği bilinmektedir.

Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olup kliniği ilk olarak Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Blumberg'in 1963 yılında Avustralya antijenini (Hepatit B Virüsü) bulmasıyla viral hepatitlerin tarihinde yeni bir dönem açılmış ve izleyerek 1973 yılında hepatit A virüsü (HAV), 1977 yılında hepatit D virüsü (HDV), 1989 yılında hepatit C virüsü (HCV) ve 1992 yılında hepatit E virüsü (HEV) bulunmuştur. Halen yeni hepatit etkenlerinin (HGV, TTV) bulunması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir.

Epidemiyoloji

Akut viral hepatit (AVH) olgularında etkenlerin dağılımı yaşa, coğrafi bölgeye, sosyo-ekonomik duruma ve mevsimlere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde çocuk yaş grubunda sıklıkla HAV görülürken, yetişkin yaş grubunda sıklıkla HBV ile karşılaşmaktadır. Anabilim dalımızda yapılan ve 2 yıllık dönemi kapsayan bir çalışmada AVH olgularının %49.5'undan HBV, %34.8'inden HAV, %2.7'sinden HCV ve %0.9'undan HDV sorumlu olarak bulunmuştur. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafyada AVH olgularının yaklaşık %10'un da etken saptanamakta ve bu olgulardan sorumlu olabilecek bir veya daha fazla virüsün bulunduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda da bu oran %12 olarak bulunmuştur.

A tipi genellikle yaz sonu, sonbahar ve erken kış aylarında birikim yaparken, B ve C tipine yılın her ayında rastlamak mümkündür. HAV ve HEV sıklıkla dışkı-ağız yoluyla bulaşırken; HBV ve HCV sıklıkla parenteral, cinsel, vertikal ve horizontal yol ile bulaşmaktadır.

Etkenler

Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler oldukça fazla sayıda olmasına karşın AVH'lere sıklıkla 5 etken yol açmaktadır. Hepatite sıklıkla yol açan beş virüs HAV, HBV, HCV, HDV ve HEV'dür. Bunların içinde de HAV ve HEV bizim ülkemizde içinde yer aldığı gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki virüsün yol açtığı hepatitin kronikleşmemesi sevindiricidir. Çünkü ülkemizde yetişkin yaş grubunun en az

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinliklerinin "Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar I- Sempozyum Dizisi Yayın no:55" isimli kitabında Ocak 2007 tarihinde yayınlanmıştır.

%80'i A tipi viral hepatiti sessiz veya sarılıklı bir şekilde geçirmiştir. Sarı humma ve leptospiroz dışındaki etkenler çok nadiren iktere yol açarlar. Hepatit A, B, C, D, E virüsleri sadece karaciğer hücrelerini enfekte ederken, diğerleri çoğul organ tutulumlarının bir parçası olarak karaciğeri enfekte ederler. Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler Tablo 1'de görülmektedir.

Sıklıkla AVH' e yol açan etkenlerin özellikleri:

HAV: Picornaviridae ailesine ait, 27-nm büyüklüğünde, zarfsız, tek-sarmallı RNA'lı virüstür.

HBV: Hepadnaviridae ailesine ait, zarflı, çift-sarmallı DNA'lı virüstür.

HCV: Flaviviridae ailesine ait, 50-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmallı RNA'lı virüstür.

HDV: Deltaviridae ailesine ait, 35-38-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmallı RNA'lı virüstür.

HEV: 32-nm büyüklüğünde, zarfsız, tek-sarmallı RNA'lı virüstür.

Patoloji

Bugün için çok iyi bilinen 5 adet hepatit virüsü öncelikle karaciğeri enfekte ederek, diğer organlarda önemli tutulum yapmadan karaciğerde inflamasyon ve hepatosellüler nekroza yol açarlar. Tüm karaciğerde akut inflamasyon vardır. Karaciğer hücre nekrozunun özelliği lökositik-histiyoitik reaksiyondur. Santral alanda nekroz, portal alanda hücre infiltrasyonu ve safra kanallarında proliferasyon görülür. AVH'de tipik karaciğer biyopsi bulguları: 1-Lobüller düzensizlik, 2-Balonlaşma ve eozinofilik dejenerasyon, 3-Karaciğer hücre nekrozu, 4-Parenkim ve portal traktüslerde mononükleer hücre infiltrasyonu, 5-Değişebilir derecelerde kolestaz.

B, D ve C tipine bağlı KH olgularında değişik derecelerde inflamasyon ve fibroz görülebilmektedir. Histopatolojik değerlendirmelerde B tipinde İshak veya Knodell skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Klinik

Viral hepatitlerin kliniklerini akut ve kronik olarak ele almakta yarar vardır.

A. Akut viral hepatitlerin kliniği

AVH olguları karşımıza değişik klinik tablolar ile çıkabilir:

1-Asemptomatik seyir: Asemptomatik seyir tüm enfeksiyonların virüs tipine bağlı olarak değişmekle beraber yaklaşık %70'in de görülür. Yaş arttıkça semptomatik seyir daha fazla görülür. Rastlantısal olarak yapılan kontrollerde karaciğer işlev testlerinde AVH ile uyumlu bozulmanın görülmesi ile tanı koyulur. B tipinde asemptomatik seyir eden olgular daha fazla kronikleşmeye eğilimlidir.

2-Akut hepatit (Semptomatik seyir): Tipik ikterli, semptomatik AVH kliniğidir. Değişik evreler görülür:

a-Kuluçka evresi: AVH'e yol açan etkenlerin kuluçka süreleri farklıdır. Kuluçka süreleri:

HAV: 2-7 hafta (ortalama 4 hafta), HBV: 2-6 ay, HCV: 6-7 hafta, HDV: Koenfeksiyonda 2-6 ay, süperenfeksiyonda 2-8 hafta, HEV: 2-8 hafta.

b-Prodromal evre: Özgül olmayan yakınmaların bulunduğu, ikter öncesi 3-4 gün süren evredir. Ana yakınmalar halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık, karın üst bölgelerde ağrı ve ateştir. Karın ağrısı sağ üst kadrana lokalizedir. Kişi al-

Tablo 1. Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler.

Virüsler	HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV, TTV, EBV, CMV, VZV, HSV	Sarı humma Kızamık Kızamıkcık Su çiçeği HHV-6 Ebola virus
Bakteriler	Gram negatif sepsis etkenleri Pnömonokok pnömonisi Bruselloz Lejyonelloz Tularemi Tüberküloz	Listeriyoz Bartonelloz Leptospiroz Sifiliz Q ateşi
Parazitler	Şistozomiyaz Fascioliyaz Visceral larva migrans	
Mantarlar	Kandidiyaz Histoplazmoz Koksidiyoidomikoz	

kol ve sigara içmek istemez. A tipi hepatitin prodromal evresinde influenza-benzeri bir tablo (ateş, kas ağrıları, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma) görülebilir. B tipi hepatitin prodromal evresinde "serum hastalığına benzer sendrom" görülebilir. Sarılıktan yaklaşık 1 hafta önce ortaya çıkan ateş, döküntüler (ürtikeryal veya çocuklarda papüler akrodermatit-Gianotti-Crosti hastalığı) ve artropatinin (simetrik, gezici olmayan, küçük eklemleri tutan) ana özellikleri olduğu bir tablodur. Dolaşan immün komplekslere bağlı olarak gelişmektedir.

c-İkterik evre: Tüm etkenlerin klinikleri birbirine benzer. Prodromal dönem göz aklarında sararma, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılmanın (akolik dışkı) başlaması ile sonlanır. Prodromal evredeki yakınmalar azalır. İkterik dönemin ilk günlerinde 1-2 gün süren kaşıntı olabilir. Mekanik ikterlerde kaşıntı gittikçe artarken, AVH'lerde sadece 1-2 gün sürer. Genel bir kural olarak ikter ne kadar fazla ise iyileşme süresi o kadar uzundur. Bu dönemde fizik muayene ile olguların %50-80'inde hepatomegali, %25'in de ise splenomegali saptanır. En ciddi seyir Delta süperenfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. C tipi AVH olgularının sadece %25'i ikterik seyretmektedir. Buna karşılık E tipi AVH olgularının ise tama yakını ikterik seyretmektedir.

Anabilim dalımızda izlenen AVH olgularında yakınma ve fizik muayene bulguları Tablo 2 ve 3'de görülmektedir. A tipi AVH çocuklarda karaciğer hilusunda ve pankreas çevresinde ultrasonografik olarak gösterilen, klinik olarak önemi olmayan karın içi lenf bez büyümelerine yol açabilmektedir.

d-İyileşme evresi: Genellikle 1-4 hafta sürer. İyileşmeden anlatılmak istenen tüm yakınma ve bulguların gerilemesi (klinik iyileşme), karaciğer işlev testlerinin normale dönmesidir. Genellikle ikterin başlamasından sonra transaminazlar ve bilirubin değerleri 1-3 ay içinde tamamen normale döner (biyokimyasal iyileşme). Serolojik olarak da yaklaşık 2-3 ay içinde serokonversiyon gelişerek antijen kaybolup, antikolar oluşur (virolojik iyileşme). Son olarak da karaciğer histolojisinde düzelme ile hastalığın iyileşme dönemi tamamlanır (histolojik iyileşme). Yatış süreleri tipe göre değişmekle birlikte anabilim dalımızda izlenen olgularda ALT değerinin 100 U/L'nin altına düşmesi için geçen süre A tipinde 12 ± 5 gün, B tipinde ise 20 ± 8 gün olarak bulunmuştur.

3-Uzamış kolestaz: Bu olgularda normalden daha uzun süren ikterli evre söz konusudur. İkter 2-6 ay arasında devam eder. Sıklıkla A tipi hepatit ile birliktedir. Prognoz mükemmeldir. Tam iyileşme ortaya çıkar.

4-Relapslarla seyreden hepatit: A tipi AVH olgularının %1.8-15'inde gözlenen, özelliğinin başlangıçtaki tablonun

daha hafif şeklinin tekrarlaması olduğu bir durumdur. Relapslarda serum transaminazlarda, bazen de bilirubin seviyelerinde artışlar ortaya çıkar. İyileşme tamdır.

5-Fulminan hepatit (FH): Semptomatik seyreden AVH olgularının yaklaşık %1-0.1'i FH tablosu ile kaybedilir. Hızla gelişen karaciğer nekrozuna bağlı karaciğer yetersizliğinin sonucu olarak ensefalopati gelişimidir. Yaş arttıkça mortalite artar. Etkenlere bağlı mortalite sıklıkları şöyledir: HAV : <%0.1, HBV : %0.1, HCV : Çok nadir, HDV : %2-20, HEV : <%1.

Tablo 2. AVH olgularında başvuru anındaki yakınmalar.

Yakınma	A tipi (%)	B tipi (%)
Halsizlik	74	73
İştahsızlık	47	49
Bulantı ve/veya kusma	79	67
İdrar renginde koyulaşma	76	92
Akolik dışkılama	34	35
Göz aklarında sararma	50	67
Deride sararma	26	39
Karın ağrısı	26	12
Ateş	39	14
Kaşıntı	26	33
Kas-eklem ağrısı	18	18
İshal	13	6
Kilo kaybı	0	10
Döküntü	5	6

Tablo 3. AVH olgularında fizik muayene bulguları.

Bulgu	A tipi (%)	B tipi (%)
Göz aklarında ikter	89	94
Deride ikter	66	61
Hepatomegali	58	45
Splenomegali	53	24
Ateş	16	8

FH ikter başladıktan sonra genellikle ilk 12 hafta içinde ortaya çıkar. İlk 2 hafta içinde ortaya çıkar ise FH, 2-12 hafta içinde gelişir ise subfulminant hepatit denilmektedir. HDV'ne bağlı yüksek mortalite daha çok süperenfeksiyonu izleyerek ortaya çıkar. HEV'ne bağlı FH nadir görülmesine karşın, gebe kadınlarda özellikle 3. trimenstrde %10-20 sıklığında rastlanmaktadır.

FH değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bazen o kadar hızlı bir seyir izler ki, sarılık gözden kaçabilir. Hastalık akut psikoz veya meningo-ensefalit ile karıştırılabilir. Daha sık karşılaşılan şekilde tipik başlangıçlı bir AVH olgusunda sarılığın derinleşmesi, kusma, fetor hepaticus, konfüzyon ve koma ortaya çıkar. Transaminazlar değerlerinde hızlı azalma ve protrombin zamanında ilerleyici uzama dikkat çekicidir. Komanın erken evrelerinde flapping tremor saptanabilir. Ayrıca ateş, lökositöz, kanamalar ve karaciğerde küçülme ortaya çıkabilir. Anabilim dalımızda iz-

lenen FH olgularını değerlendiren bir çalışmada serolojik inceleme yapılabilen olguların %60'ından HBV sorumlu olarak bulunmuştur. Fulminant hepatit olgularında mortalite ise %90 olarak gerçekleşmiştir.

Komplikasyonlar

Sık komplikasyonlar şunlardır:

- 1- FH: En korkulan ve mortalitesi en yüksek (%90) komplikasyondur.
- 2- Aplastik anemi: Nadiren karşılıklıdır. Genellikle serokonversiyon zamanına karşılık gelen 2-3. aylarda ortaya çıkar. Kemik iliği transplantasyonu gerekir.
- 3- Esansiyel mikst kriyoglobulinemi: Genellikle C tipi ile birlikte görülür.
- 4- Glomerulonefrit: Genellikle membranöz tiptedir.
- 5- PAN: B tipi ile birlikte görülmektedir.
- 6- Kronik hepatit (KH), siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC): Bu tablolar AVH olgularında serokonversiyonun gelişmemesi sonucu ortaya çıkar ve kronik enfeksiyonu yansıtır. B tipinde kronikleşmenin herhangi bir evresinde HBV kanserojen olduğu için hepatosellüler kanser (HSK) gelişirken, C tipinde siroz geliştikten sonra HSK gelişebilmektedir.

B. Kronik viral hepatitlerin kliniği

KHB ve KHC genellikle yıllarca devam eden sessiz ve sinsi bir seyir izler. Hastaların çoğunluğu genellikle yakınmasız olup, siroz gelişmedikten sonra fizik muayeneleri tamamen normaldir. KH olguları genellikle kan bağıışı sonrası yapılan taramalarda, sağlık kontrolü sırasında, transaminaz yüksekliği saptananların tetkikleri sonucunda, preoperatif ve evlilik öncesi taramalarda ortaya çıkmaktadır. KHB ve KHC olgularının ~%15-20'inden siroz gelişimi olmaktadır. Yakıncı olgularda en sık yakınma halsizlik ve çabuk yorulmadır. KHB olgularının ~%70-90'ı ise "İnaktif taşıyıcı"dır. HBV enfeksiyonunda taşıyıcılık HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha fazla sürdüğü kişiler için kullanılmaktadır. Taşıyıcı popülasyonunun içinde büyük çoğunluğu inaktif taşıyıcılar oluşturmakta olup, KHB, siroz ve HSK olguları da bulunmaktadır. Ülkemizde çok sık karşılaşıldığı için "İnaktif taşıyıcılara" biraz daha ayrıntılı yer vermemizde yarar vardır.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı ve bu hastaların izlemi

HBV enfeksiyonlarının doğal seyrinde tedavisiz izlenmesi gereken hastalar inaktif taşıyıcılardır. Tüm dünya ölçeğinde 400 milyon, ülkemizdeki yaklaşık 3.5-4 milyon taşıyıcının %70-90'ı yani büyük çoğunluğunu bu iki grup oluşturmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişinin inaktif taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı karaciğerde önemli sayılabilecek nekroinflamatuvar hastalık olmaksızın sürekli HBV enfeksiyonu olarak tanımlanabilir. Tanı kriterleri şunlardır:

- 6 aydan daha fazla devam eden HBsAg pozitifliği

- HBeAg'nin negatif, anti-HBe'nin pozitifliği
- Serum HBV-DNA'nın <20.000 IU/ml (~100.000 kopya/ml) bulunması
- ALT ve AST'nin sürekli normal seyretmesi
- Karaciğer biyopsisinde HAI skorunun <4 olarak bulunması (isteğe bağlı)

HBeAg negatif KHB'den ayırım çok önemlidir. Başlangıç testleri sonucu "inaktif taşıyıcı" tanısı koyulanların %20-30'unda HBeAg negatif KHB bulunmaktadır. Ayırım için önerilen kriterler: 1-Sürekli normal AST/ALT seviyesi (12 aylık sürede en az 4 kez) veya (İlk 3 ay ayda bir kez 6. ay ve 12. ay) 2-Düşük (<105 kopya/ml) veya saptanmayan HBV-DNA seviyesi. Ayırmada HBV-DNA düzeyinin cut-off değeri tartışmalıdır. Sınır olarak 20.000 veya 30.000 kopya/ml önerilmektedir. Tedavi açısından ALT seviyesi göz önüne alınacağından ALT izlemi yapılması yeterli olabilir. Belirli bir süre (~1 yıl) izleme olmaksızın başvurudaki biyokimyasal ve virolojik test sonuçları ile hastaya "inaktif taşıyıcı" tanısı koymak doğru değildir.

İnaktif taşıyıcılarda genellikle prognoz çok iyidir. İnaktif taşıyıcıların uzun süreli izlemlerinde (18 yıla kadar) olguların çoğunluğunda transaminazların sürekli normal seyrettiği, siroz veya HCC riskinin de çok düşük olduğu görülmüştür. İtalya'da yapılan uzun süreli (30 yıl) izlemde 259 HBsAg + kan vericisi ile 157 enfeksiyonu bulunmayan kontrollerde sürvi farkı bulunmamıştır ve dekompanasyon gözlenmemiştir.

İnaktif taşıyıcılarda başlangıçta ve izlem sırasında istenecek tetkikler şunlardır:

Başlangıçta AST, ALT, T.Bilirubin, Albumin, Globulin, PZ, AFP, kan sayımı, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HAV-IgG, Anti-HDV, US tetkikleri yapılmalıdır. HBV-DNA ALT yüksek ve/veya HBeAg pozitif ise istenmelidir. HBV-DNA ALT değeri normal seyreden olgularda önerilmemektedir.

İlk 1 yıl en az 4 kez veya ilk 3 ay ayda bir kez, 6. ay ve 12. ay (F) ALT kontrolü, takiben de 6-12 ayda bir kez ALT, Albumin, Globulin, PZ, HBsAg ve >50 yaş ve ailede HCC anamnezi varsa AFP ve US kontrolü önerilir.

Bir kohort çalışmada başlangıç ve 4 yıl sonra biyopsi yapılan inaktif taşıyıcılarda normal histoloji sıklığı %55-%53.7, nekro-inflamasyon minimal veya hafif bulunma sıklığı %44.3-%46.4 ve fibroz bulunmama sıklığı %96.9-%95.8 olarak bulunmuştur. Daha büyük bir grupta yapılan Fransız çalışmasında da tüm olgularda hafif aktivite görülmüştür. Bu açıdan biyopsi enzimler normal olduğu müddetçe gereksizdir.

İnaktif taşıyıcılarda ihmal edilmeyip mutlaka yapılması gereken aile taramasıdır.

İnaktif taşıyıcılarda yıllık HBsAg seroklirens sıklığı HBV'nün yetişkin yaşlarda edinildiği batı toplumlarında yılda %1-2; perinatal veya erken çocukluk döneminde edinildiği alanlarda %0.05-0.8'dir.

İnaktif taşıyıcıda HCC gelişimi de çok nadirdir. Yıllık HCC gelişme oranı <%0.2 olarak bildirilmektedir. İnaktif taşıyıcıların HCC açısından 6 aylık aralarla, AFP ile 16 yıl izlendiği bir kohort çalışmada 1487 taşıyıcının 32 (%2.1)'sinde HCC tanısı koyulmuş ve bu olguların 23'ünde tümörün cerrahi sınırlar (<6 cm) içerisinde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada olguların 7'sinde siroz da saptanmıştır. Tümörün çapının büyük olduğu ve sirozlu olguları dışlayacak olursak sadece 16 (%1) olguda tarama işe yaramıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar iyi incelendiğinde olguların çoğunluğunda karaciğer sirozunun gelişmiş olduğu yani olguların gerçek inaktif taşıyıcı olmadığı görülecektir. HBsAg seroklirensi gerçekleşen olgularda da nadir de olsa HCC gelişebilmektedir. Yapılan 4 kohort çalışmada taşıyıcılarda HCC gelişme insidensi 100 kişi yılı için 0-0.19 olarak bulunmuştur.

Laboratuvar

Viral hepatitlerin laboratuvarlarını da akut ve kronik olarak ele almakta yarar vardır.

A. Akut viral hepatitlerin laboratuvarı

A1.İdrar ve dışkı

Sarılık ortaya çıkmadan bilirubin idrara çıkmaya başlar. Daha sonra serum seviyeleri yükselmesine karşın idrarda kaybolur. Ürobilinojenüri ise geç prodromal evrede saptanmaya başlar. Kolestaz ilerledikçe bilirubin barsağa ulaşamayacağından ürobilinojen idrara geçmez. İyileşmenin başlaması ile tekrar idrara çıkmaya başlar. Kolestazın derecesi ile ilişkili olarak dışkının rengi açılmaya başlar.

A2.Biyokimyasal değişiklikler

İkterik seyreden olgularda bilirubin seviyeleri değişik derecelerde yükselir. Direkt bilirubin artışı ön plandadır. Total bilirubin seviyeleri genellikle 30 mg/dl'yi aşmaz. G6PD eksikliği bulunan bir hastamızda A tipi AVH'in seyri sırasında hemolizinde tetiklenmesi ile total bilirubin seviyesi 80 mg/dl düzeylerine kadar yükselerek bir ay içinde normal düzeylerine dönmüştür. İkterli bir hastada alkali fosfataz değerleri normal değerinin 3 katından daha fazla artış gösteriyorsa ikter öncelikle karaciğer dışı nedenlere bağlıdır. AVH olgularında alkali fosfataz normal veya hafif artmıştır.

Serum transaminazları (AST, ALT) AVH tanısında en değerli biyokimyasal testlerdir. Erken tanıda ve anikterik olguların saptanmasında yararlıdır. Zirve değerler ikter başlangıcından 1-2 gün önce veya sonra bulunur. Normal değerinin 8-10 kat fazlası akut hepatit tanısında değerlidir.

Transaminazlardaki artış 10-50 kat arasında olabilir. ALT genellikle AST'den yüksektir. Yükseklik seviyesi ile prognoz arasında bir ilişki yoktur. C tipi AVH olgularında transaminaz seviyelerindeki artışlar genellikle 20 katın altındadır. Transaminazların hızlı düşüşü FH yönünden uyarıcıdır. Delta ko-enfeksiyon olgularında bifazik transaminaz yüksekliği dikkat çekicidir. Zirve ALT değerleri arasında birkaç haftalık interval bulunur. İkinci yükseliş akut delta enfeksiyonuna bağlıdır.

Alkalın fosfataz ve GGT genellikle hafif derecelerde yükseklenmektedir. AVH seyrinde protrombin zamanı genellikle normaldir. Uzaması FH yönünden yakın takibi gerektirir. Albumin ve globulin değerleri genellikle normal olup, A/G tersleşmesi oluşmaz.

A3.Kan tablosundaki değişiklikler

İkter gelişmeden lökopeni, lenfopeni ve nötropeni saptanabilir. Olguların az bir bölümünde atipik lenfositler görülebilir. Hemoliz özellikle G6PD eksikliği olanlarda gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle normaldir.

B. Kronik viral hepatitlerin laboratuvarı

KH'lerde kan, idrar ve KCFT (karaciğer fonksiyon testleri) dışındaki biyokimyasal testler siroz gelişene kadar genellikle normaldir. İnaktif taşıyıcılarda KCFT normal değerlerdedir. Transaminazlar yükseldiğinde alevlenme veya üzerine eklenen diğer bir hastalık yönünden (HAV, HCV, HDV, yağlanma) araştırılmalıdır. Tedavisiz KHB ve KHC olgularında AST ve ALT yüksek (genellikle normal değerlerinin 10 katının altında), genellikle diğer KCFT (albumin, globulin, bilirubinler, alkali fosfataz, GGT, protrombin zamanı) normal olarak bulunur.

Siroz gelişene kadar ALT>AST ve Albumin>Globulin şeklindedir. KH evresinde normal olan protrombin zamanı siroz geliştiğinde uzamış olarak bulunur. Sirotik evrede transaminazlar normal veya hafif yüksek, AST>ALT, hipoalbuminemi, Albumin<Globulin, bilirubin yüksekliği, hipersplenizme bağlı olarak kan hücrelerinde düşme dikkati çeker.

Tanı

Etkenlerin tümü klinik ve biyokimyasal olarak benzer tablolara yol açtığından özgül tanı serolojik olarak koyulmaktadır (Tablo 4, 5). AVH tablosundaki bir hastada tüm serolojik testlerin istenmesi uygun değildir. Başlangıç testi olarak anti-HAV IgM, HBsAg ve Anti-HBc IgM istenmelidir. Bu testlerin negatif olarak bulunması durumunda HCV ve HEV için özgül testler istenmelidir.

HAV

Virüs değişik yöntemler ile dışkıda gösterilmekle birlikte, ikter geliştikten en fazla 7 gün dışkıda virüs bulunabileceğinden bu yöntem kullanılmamaktadır. Anti-HAV IgM antikorları 4 haftada zirve yapar ve 4-5 ay içinde serumdan

Tablo 4. HAV, HCV ve HEV olgularında serolojik tanı.

	Anti-HAV IgM	Anti-HAV IgG	Anti-HCV	HCV-RNA	Anti-HEV IgM	Anti-HEV IgG
Akut A tipi	+	-	-	-	-	-
Geçirilmiş A tipi	-	+	-	-	-	-
Akut C tipi	-	-	+ / -	+	-	-
Kronik C tipi	-	-	+	+	-	-
Akut E tipi	-	-	-	-	+	+
Geçirilmiş E tipi	-	-	-	-	-	+

Tablo 5. HBV ve HDV olgularında serolojik tanı.

	HBsAg	HBeAg	Anti- HBc IgM	Anti HBc IgG	Anti HBe	Anti HBs	HBV- DNA	Anti HDV IgM	Anti- HDV IgG
Akut B tipi	+	+	+	-	-	-	-/+	-	-
Akut B tipi-Pencere dönemi	-	+	+	-	-	-	-/+	-	-
Geçirilmiş ve bağışık B tipi	-	-	-	+	+	+	-	-	-
İnaktif taşıyıcı	+	-	-	+	+	-	- / +	-	-
KHB- HBeAg pozitif	+	+	-	+	-	-	+	-	-
KHB- HBeAg negatif	+	-	-	+	- / +	-	+	-	-
İzole AntiHBc pozitifliği	-	-	-	+	-	-	-	-	-
HDV ko-enfeksiyon	+	+	+	-	-	-	+	+	-
HDV süper enfeksiyon	+	+ / -	-	+	+ / -	-	+	+	-
Kronik – D tipi	+	+ / -	-	+	+ / -	-	- / +	-	+
HBV aşısı ile aşılanmış	-	-	-	-	-	+	-	-	-

kaybolur. Anti-HAV IgM antikorlarının varlığı A tipi AVH tanısı için yeterlidir. Semptomlar başlamadan 5-10 gün evvel saptanabilir ve 6 aya kadar pozitif bulunabilir. Akut evrede IgG antikorları da serumda ortaya çıkmaya başlar ve ömür boyu serumda kalır. IgG antikorlarının varlığı geçirilmiş A tipi hepatiti gösterir.

HBV

HBV'nün üç major antijeni vardır:

- HBsAg - Hepatit B surface (yüzey) antijeni
- HBeAg - Hepatit B e antijeni
- HBcAg - Hepatit B c (core-çekirdek) antijeni. Kanda bulunmaz, karaciğer hücrelerinde bulunur.

HBV'nün üç major antikorları vardır:

- Anti-HBs - Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
- Anti-HBe - Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor
- Anti-HBc - Hepatit B c antijenine karşı oluşmuş antikor. Akut dönemde oluşmuş ise Anti-HBc-IgM , hastalığın akut dönemi geçtikten sonra ortaya çıkmış ise Anti-HBc-IgG adı verilir.

HBsAg: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren göstergedir. Virüse maruz kaldıktan sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilir ve 4-14 hafta kanda bulunabilir.

Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir:

1-Hastalığın akut dönemidir.

2-Hastalığı geçirdikten sonra bağışıklık oluşmamıştır (inaktif taşıyıcılar, kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri)

Anti-HBs: İyileşme döneminde ortaya çıkar. Akut hepatit geçirildikten sonra %10-15 olguda pozitifleşmeyebilir. Bağışıklığı yansıtır ve ömür boyu pozitif olarak kalır. Akut enfeksiyon geçirildikten sonra 6 ay içinde HBsAg kandan kaybolmaz ve anti-HBs oluşamaz ise kronikleşmeden kuşulanmak gerekir. Anti-HBs pozitifliği doğal yoldan virüsü almakla veya aşılanma sonucunda elde edilir.

Anti-HBc: Hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir göstergesidir. Bazı olgularda HBsAg hızla kaybolurken, anti-HBs oluşmaya başlamıştır. Akut dönemde iki testte negatif sonuç verebilir. Bu döneme pencere dönemi denir ki bu dönemde de anti-HBc IgM testi pozitifdir. Anti-HBc IgG testinin pozitif bulunmasının tek anlamı kişinin HBV'nü aldığı olduğunu gösterir. Anti-HBc IgG enfeksiyonun en güvenilir göstergesi olduğundan HBV ile karşılaşma olup olmadığını ortaya çıkartmak için mükemmel bir tarama testidir. Virüs kanda temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu titresini azalmakla birlikte pozitif olarak kalır. Eğer testler sonucunda anti-HBc-IgG negatif olarak bulunursa kişinin virüsle hiç karşılaşmadığını ve HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığını düşündürmelidir.

HBeAg: Akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenir. Kanda bulunması virüsün etkin olarak çoğaldığını ve yüksek derecede enfektiviteyi yansıtır. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürmelidir. Anti-HBe'nin belirmesi ise enfektivitenin gerilediğini ve virüsün çoğalmasının durduğunu düşündürmelidir.

KHB olguları HBeAg'i pozitif ve negatif olarak iki gruba ayırabiliriz. Ülkemizdeki KHB olgularının yaklaşık %60'ı HBeAg'i negatif mutant tip olgulardır.

HBV-DNA: Viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. PZR yöntemi ile kalitatif (+/-), kantitatif (kopya veya IU/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut evrede semptomlar başladığında genellikle kaybolur.

HCV

Akut evrede anti-HCV testi pozitif olarak bulunmayabilir. Pozitifleşmesi olguların az bir bölümünde 6 aya kadar gecikebileceğinden anti-HCV testinin negatif bulunması ile akut HCV enfeksiyonu tanısı dışlanmaz. Akut enfeksiyonda HCV-RNA (PZR) mutlaka pozitif olduğundan akut enfeksiyon düşünülen olgularda mutlaka bakılmalıdır.

KHC olgularında anti-HCV ve HCV-RNA pozitifdir. Tedavi öncesi değerlendirmelerde HCV-RNA viral yüküne bakılması (IU/ml) tedavi devamı ve süresi hakkında yönlendirici bilgiler vermektedir.

HDV

IgM antikorlarının (anti-HDV IgM) varlığı akut enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc IgM ile birlikte ise ko-enfeksiyon, anti-HBc IgG ile birlikte ise süper enfeksiyon olarak adlandırılır.

HEV

Antikorlar (anti-HEV IgM ve IgG) erken dönemde olduğundan tanıda bir sorun yaşanmamaktadır.

Ayırıcı tanı

Akut ve kronik hepatite yol açan ve dışlanması gereken klinik tablolar arasında en sık karşılaşılan alkolik veya ilaçlara bağlı toksik hepatitdir. 1989 yılında yapılan "Ulusallararası Uzlaşım Toplantısı"nda ALT, AST, T. Bilirubin veya Alkalın fosfataz (AF) değerlerinde normalin iki katından daha fazla artışlar "karaciğer yaralanması" olarak adlandırılmıştır. Tüm ilaçların potansiyel olarak hepatit yapıcı etkisi vardır. Bu tablolarda çok iyi bir anamnez tanıya katkı sağlar. Klinik tablo karaciğer işlev testlerinde asemptomatik anormalitelerden FH'e kadar değişebilir. İlaçlara bağlı karaciğer yaralanmaları hepatosellüler, kolestatik veya mikst şekildedir. ALT ve AF değerleri ile yaralanmanın tipi belirlenebilir. Ayrıca "Etkinlik oranı" da yaralanma şekillerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Etkinlik

oranı ALT değerinin normalin üst sınırına göre artış oranının AF değerinin normalin üst sınırına göre artış oranına bölünmesi ile bulunur. Hepatosellüler yaralanmada ALT değeri normalin en az iki katı kadar artmış, etkinlik oranı da 2'dir. Kolestatik yaralanmalarda AF değeri normalin en az iki katı kadar artmış, etkinlik oranı da 2 olarak bulunmaktadır. Mikst tip yaralanmalarda ise ALT ve AF değerleri normalin en az iki katı kadar artmış, etkinlik oranı da 2-5 arasında bulunmaktadır. Tanıda iki etmen önemlidir: 1-Uygun klinik tablo 2-Karaciğer hastalığına yol açacak diğer nedenlerin dışlanması. Ayrıca sorumlu ilacın kesilmesi ile klinik tablonun düzelmesi, tekrar başlaması ile tekrar bozulması tanıyı destekler. Akut hepatosellüler yaralanmaya sıklıkla yol açan ilaçlar parasetamol, halo-tan, INH, fenitoin, ve propiltiyourasildir.

İskemik hepatit ise kan basıncının düşüklüğü ile giden hemodinaminin bozulduğu durumlarda (cerrahi sonrası, akut miyokard infarktüsünün seyrinde, ciddi kalp yetersizliği) karşılaşılan bir tablodur. Transaminazların hızlı yükselişi ve 7-10 günde normale dönmesi, CPK ve LDH'nin transaminaz yüksekliğine eşlik etmesi ve serolojinin negatif bulunması ile tanı koyulur.

Otoimmün hepatit de ise karaciğer işlev testleri AVH'de görülene benzer. Hastalar genellikle kadındır. Dikkati çeken noktalar belirgin bir albumin-globulin tersleşmesinin olması, yüksek sedimantasyon hızı ve tüm viral serolojinin negatif gelmesidir. Tanı otoantikörlerin varlığı (ANA, SMA, anti-LKM) ve otoimmün hepatit için 1998 yılında tanımlanmış skorlama sistemine başvuru olarak koyulmaktadır.

Alkol öyküsü olan ve AST/ALT >2 (genellikle AST ve ALT < 300 U/L) olan olgularda alkolik hepatit; genç yaşta nörolojik yakınmalar ile başvuran, 24 saatlik idrarda bakır değeri yüksek olan olgularda Wilson hastalığı düşünülmelidir.

İkterle başvuran AVH iktere yol açan tüm klinik tablolar ile ayırıcı tanıya gider. Leptospiroz ateş, döküntü, konjunktivit ve baş ağrısı olan olgularda, belirgin AST, ALT yüksekliği olmadan bilirubin yüksekliğine eşlik eden CPK, LDH yüksekliği olan ve değişik derecelerde böbrek yetersizliğinin bulunduğu durumlarda atlanmaması gereken bir hastalıktır.

Tedavi

A. Akut viral hepatitlerde tedavi

Özgül tedavi bulunmamaktadır. Yakınmaları hafifletmek için tedaviler uygulanabilir. Fulminan hepatit gelişen olgularda transplantasyon düşünülebilir ve bu olgular mutlaka YBÜ'lerinde izlenmelidirler. Bulantı-kusma nedeniyle oral alımı bozulanlar ve protrombin zamanı uzun bulunanların hastaneye yatırılmaları gerekir. Yatak istirahati gereklidir. İyileşme üzerine diyetin bir etkisi olmadığından hastalar istedikleri herşeyi yiyip içebilirler. Alkol ve hepatotoksik

ilaçların alımı durdurulmalıdır. C tipi AVH olgularında kronikleşme en az %85 ve IFN'a yanıt hastalık yaşı ne kadar erken ise o kadar fazla olacağı için interferon tedavisi düşünülmelidir. Kortikosteroidler hastalık seyrini kısaltmadığı ve fulminan hepatit riskini azaltmadığı için kullanılmamalıdır. HBV enfeksiyonlarında hastalık süresini uzatmakta, relapsları ve kronik taşıyıcılık insidensini arttırmaktadır. Kortikosteroidler sadece uzamış kolestazla giden A tipi AVH olgularında kullanılabilir.

Egzersiz biyokimyasal testler normale dönene ve hasta kendini tam olarak iyi hissedene kadar izin verilmemelidir. Alkol ise yaklaşık 1 yıl alınmamalıdır. Korunma için A ve B tipi hepatitler için aşılar bulunmaktadır.

B. Kronik hepatitlerde tedavi

B1. KHB tedavisi

Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan ajanlar interferonlar (standard, pegile), lamivudin, adefovir ve entekavir dir. Tenofovir ve telbivudin yakın gelecekte kullanıma girecek diğer ajanlardır. Tedavi süresi HBeAg negatif olgularda en az 1 yıl, HBeAg pozitif olgularda 4-12 aydır. İnterferonlar olguların yaklaşık %20-30'unda kalıcı yanıt oluştururlar. Tedavi maliyeti fazla olup, yan etkileri fazladır. Nüklezid analoglarının (lamivudin, adefovir, entekavir) avantajları oral kullanımları ve yan etkilerinin azlığıdır. Fakat tedavi süreleri konusunda henüz belirlenmiş bir süre söz konusu değildir. Etkinlikleri çok iyi olup kesildiklerinde olguların çoğunluğunda alevlenmeler görülmektedir. Uzamış tedavileri de beraberinde dirençli (Lamivudin>Adefovir>Entekavir) virüslerin gelişimine zemin hazırlamaktadır.

B2. KHC tedavisi

KHC tedavisinin güncel tedavisi pegile interferonlar + ribavirin kombinasyonudur. Tedavi süresi yaklaşık 1 yıldır. Düşük viral yüklü olgularda (<600.000 IU/ml) 4. haftada viral yük negatif bulunur veya 2 log veya daha fazla düşme gösterir ise tedavi süresi 6 aydır. Diğer olgularda 3. ay kontrolünde viral yük negatifleşir veya 2 log veya daha fazla düşme gösterir ise tedavi 12 aya tamamlanır. Aksi halde tedavi kesilmelidir. Mevcut tedavi ile kalıcı yanıt olguların %50'sinde elde edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-94.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.

3. Bellentani S, Dal Molin G, Miglioli L, et al. Natural history of hepatitis B infection: a 9 years follow-up of the Dionysos cohort. *J Hepatol* 2002;36(suppl 1):228.
4. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-76.
5. Cacciola I, Spatari G, Pollicino T, et al. Virological profiles in hepatitis B virus inactive carriers: monthly evaluation in 1-year follow-up study. *Liver International* 2005;25:555-63.
6. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-94.
7. Dumankar A, Tabak F, Mert A, Aşlamacı M, Aktuğlu Y. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Der* 1992;24:319-26.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatology* 2003;39:S3-25.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S35-S50.
10. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
11. Hsu Y, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
12. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al., for the German Acute Hepatitis C Therapy Group. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-57.
13. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
14. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B. Summary recommendations. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
15. Lok AS, McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
16. Maguire JD. Infectious hepatitis. *Infectious Disease Secrets*. Ed: Gates RH. Hanley&Belfus, Inc., Philadelphia, 1998, p218-25.
17. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2002;122:2092-93.
18. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy : morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-63.
19. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-46.

20. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12.
21. McMahon B, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska Natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-46.
22. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Baliç İH, Bahçeci-oğlu İ, Aktuğlu Y. Fulminant hepatit olgularımızın değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim* 1995;8:3871-74.
23. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Büyükbese MA, ve ark. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim* 1997;10:118-24.
24. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Review article: current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:25-37.
25. Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Ed: Sherlock S, Dooley J. Blackwell Science Ltd., Malden, Massachusetts, USA, 10th Edition. 1997, p265-302.
26. Tabak F, Mert A, Öztürk R, Ergin S, Şentürk H, Aktuğlu Y. Role of TTV in acute non-A-E hepatitis in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2000;32:447-8.
27. Tabak F. Akut viral hepatitler. *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı (Tabak F), Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Bası, İstanbul, 2003, s233-242.*
28. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). *Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını. 2007.*
29. Yücel A, Tabak F (Eds). *Günümüzde virüs hepatitleri. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayınları, Yayın No:11, 1997.*
30. Zacharakis GH, Koskinos J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (Part of the Interreg I-II/EC-Project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-79.