

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANILI HASTALARDA
HEPATİT B VE HEPATİT C
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Mustafa Cihat ÇELİKÖZ

Danışman
Prof. Dr. Nazlı ŞENSOY

2022 AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANILI HASTALARDA
HEPATİT B VE HEPATİT C
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa Cihat ÇELİKÖZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Nazlı ŞENSOY

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 20.TUS.011 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2022 AFYONKARAHİSAR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde benden ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, bu tez çalışmasının planlanarak yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademedede vermiş olduğu destekten dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nazlı Şensoy’a,

Aramıza sonradan katılan ve ailemizin güçlenmesinde emekleri olan değerli hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Gamze Dur ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşen Mert’e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve bilgi alışverişinde bulunduğumuz asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında ve rotasyonlarım dışında bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime yardımcı olan tüm hocalarıma,

Tez verilerimi toplama aşamasında yardım eden Hemşire Hanife Eğicioğlu ve COVID-19 poliklinik-servisinde çalışan asistan arkadaşlarım, hemşireler ve tüm personellere,

Uzmanlık eğitimim sırasında tanıştığım ve değerli dostlarım olan Dr. Mustafa Karabulut, Dr. Emre Altuğ ve diğer arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve varlıklarına her an şükrettiğim canım annem Zeliha Çeliköz’e, babam Ali Çeliköz’e ve ağabeyim Muhammet Nurullah Çeliköz’e

Tanıştığımız günden beri hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, bu tez çalışmasında da desteğini her zaman hissettiğim, eşim Rabia Çeliköz’e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Cihat Çeliköz

AFYONKARAHİSAR 2022

**COVID-19 TANILI HASTALARDA
HEPATİT B VE HEPATİT C
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Mustafa Cihat ÇELİKÖZ

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mart 2022**

Danışman: Prof. Dr. Nazlı ŞENSOY

ÖZET

Amaç: COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen çok faktörlü olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonlarına bağlı kronik viral hepatitlerdir. Bu çalışma ile COVID-19 tanısı almış hastalarda Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansının değerlendirilmesi ve sosyodemografik özellikler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel nitelikte olup 1 Ocak 2021- 30 Haziran 2021 tarihleri arasında üniversite hastanesi COVID polikliniğine başvuran PCR testi pozitif çıkan 1026 hasta ile yapıldı. Hastalara uygulanan olgu bilgi formunda: sosyo-demografik özellikler, sarılık risk faktörleri, başvuru şikayeti, Toraks BT sonucu yer aldı. Ayrıca AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek bilirubin, Hemogram, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HCV düzeyleri çalışıldı. Verilerin analizi için tanımlayıcı istatistikler ve nonparametrik testler kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 20 programı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $45,11\pm16,12$; %53,6'sı ($n=550$) kadın; %30,0'u ($n=308$) lise mezunu; %25,7'si ($n=264$) ev hanımıdır. Başvuran hastalarda sırasıyla öksürük %39,9 ($n=409$), halsizlik %34,3 ($n=352$), ateş %26,1 ($n=267$) en sık belirtilen şikayetlerdi. Katılımcıların HBsAg seroprevalansı %1,4 ($n=14/1026$); AntiHbs seroprevalansı %48,5 ($n=498/1026$); AntiHbc IgG seroprevalansı %18,2 ($n=187/1026$); Anti HCV seroprevalansı %0,5 ($n=5/1026$) saptandı. Hastaların hepatit seroloji sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlarda belirlenen AntiHbs sonuç negatifliği erkeklerden daha yüksek bulundu ($p=0,034$). Çalışmamızda COVID-19 hastalarında WBC %13,5'inde, NEU %21,0'inde AST %9,5'inde, ALT %12,6'sında, GGT %7,1'inde, Total Bilirubin %2,9'unda, CRP %57,0'sinde ($n=700$); Ferritin %52,5'inde ($n=421$) yüksek bulundu. LY %23,7'sinde, HGB %51,8'inde, PLT %10,7'sinde düşük bulundu. Toraks BT çekilen hastaların %60,5'inde ($n=310/512$) BT bulgusu pozitif olarak bulundu.

Sonuç: COVID-19 korunma, tanı ve tedavi şartlarındaki gelişmelere ve toplumu aşılama çalışmalarındaki ilerlemelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak etkisini sürdürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Seroprevalans, Hepatit B, Hepatit C

**IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19
HEPATITIS B AND HEPATITIS C
EVALUATION OF SEROPREVALENCE**

Research Assist. Dr. Mustafa Cihat ÇELİKÖZ

**Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Family Medicine**

March 2022

Supervisor: Professor Dr. Nazlı Şensoy

ABSTRACT

Objective: Although the pathogenesis of liver injury in COVID-19 patients is not fully known, it is presumed to be possibly multifactorial. The most common cause of chronic liver disease in our country is chronic viral hepatitis due to hepatitis B and hepatitis C infections. The aim of this study was to evaluate the seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C in patients diagnosed with COVID-19 and to compare them with sociodemographic characteristics.

Methods: This descriptive, cross-sectional study was conducted with 1026 patients with positive PCR test who applied to the university hospital COVID outpatient clinic between January 1, 2021 and June 30, 2021. The case information form applied to the patients included socio-demographic characteristics, jaundice risk factors, admission complaint, and Thorax CT result. In addition, AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Indirect Bilirubin, Hemogram, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HCV levels were studied. Descriptive statistics and nonparametric tests were used for data analysis. SPSS 20 program was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean age of the participants was 45.11 ± 16.12 ; 53.6% (n=550) were women; 30.0% (n=308) were high school graduates; 25.7% (n=264) are housewives. The most common complaints were cough in 39.9% (n=409), fatigue 34.3% (n=352) and fever 26.1% (n=267) in the patients who applied, respectively. HBsAg seroprevalence of the participants was 1.4% (n=14/1026); AntiHbs seroprevalence 48.5% (n=498/1026); AntiHbc IgG seroprevalence 18.2% (n=187/1026); Anti-HCV seroprevalence was 0.5% (n=5/1026). When the hepatitis serology results of the patients were compared according to gender, AntiHbs result negativity in women was found to be higher than in men ($p=0.034$). Of the COVID-19 patients who participated in our study, 13.5% had WBC, 21.0% had AST, 9.5% had NEU, 12.6% had ALT, 7.1% had GGT and 2.9% had Total Bilirubin levels that was found to be high. 57.0% of patients had high CRP levels (n=700) and 52.5% had high Ferritin levels (n=421). LY in 23.7%, HGB in 51.8%, and PLT in 10.7% of patients was found to be low. The CT finding was positive in 60.5% (n=310/512) of the patients who underwent thorax CT.

Conclusion: Despite advances in prevention, diagnosis and treatment conditions, and advances in community vaccination, COVID-19 continues to be an important cause of morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19, Seroprevalence, Hepatitis B, Hepatitis C

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	xiii
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Bulaş	4
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik Seyir.....	7
2.1.6. Risk Faktörleri	10
2.1.7. Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.8. Görüntüleme Bulguları	13
2.2. Hepatit B Virüsü.....	16
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. HBV Bulaşı ve Korunma.....	18
2.2.3. Epidemiyoloji ve Patogenez	22
2.2.4. Akut HBV Enfeksiyonu.....	24
2.2.5. Kronik HBV Enfeksiyonu	27
2.2.6. Komplikasyonlar.....	30
2.2.7. Tedavi	32
2.3. Hepatit C Virüsü.....	34
2.3.1. Tanım.....	34
2.3.2. HCV Bulaşı ve Korunma.....	35
2.3.3. Epidemiyoloji ve Patogenez	37
2.3.4. Akut HCV Enfeksiyonu.....	38
2.3.5. Kronik HCV Enfeksiyonu	40
2.3.6. Komplikasyonlar.....	41
2.3.7. Tedavi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışmanın Modeli	45
3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı.....	45
3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem	45
3.4. Çalışmanın Tekniği	45
3.5. Çalışmanın Etik yönü ve Onamı.....	47
3.6. Verilerin Analizi.....	47
4. BULGULAR.....	49
4.1. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Sosyo-Demografik Özellikleri	49
4.2. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Komorbid Hastalıkları.....	50
4.3. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Şikayetleri.....	53

4.4. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi	53
4.5. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaları Tarafından Alınan Medikal Tedaviler	54
4.6. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaların Hepatit B ve Hepatit C Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi	54
4.7. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Bilinen Hepatit B ve Hepatit C Yönünden İncelenmesi	56
4.8. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Ailede Bilinen Karaciğer Hastalığı Yönünden İncelenmesi	56
4.9. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	57
4.10. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	62
4.11. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Komorbid Hastalıklarının Değerlendirilmesi	67
4.12. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımı, Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	80
7. ÖNERİLER	83
8. KAYNAKLAR	84
EKLER	90

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
AHB	: Akut Hepatit B
AHC	: Akut Hepatit C
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-HBc Total	: Total Hepatit B Kor Antikoru
Anti-HBc IgM	: HBc Antijenine Karşı IgM Antikoru
Anti-HBe	: Hepatit Be Antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EIA	: Enzyme Immunoassay
GGT	: γ -Glutamil Transpeptidaz
Hbcag	: Hepatit B Nükleokapsit Antijeni
HBeAg	: Hepatit Be Antijeni
HBIG	: Hepatit B İmmunglobulin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüs
HGB	: Hemoglobin
KHB	: Kronik Hepatit B
HCV	: Hepatit C Virüsü
KHC	: Kronik Hepatit C

LY	: Lenfosit
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
NEU	: Nötrofil
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PLT	: Trombosit
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
SpO2	: Oksijen Satürasyonu
WBC	: Lökosit

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19’da Görülen Şikayetler.....	7
Tablo 2. COVID-19 Klinik Sınıfları.....	9
Tablo 3. COVID-19 Risk Faktörleri.....	11
Tablo 4. Senelere Göre Hepatit B Rutin Aşı Takvimi.....	21
Tablo 5. Bölgelere Göre HBV Enfeksiyonu Dağılımı.....	23
Tablo 6. Ülkemizde Bölgeye Göre HBV Enfeksiyonu Prevalansı.....	23
Tablo 7. HBV’de Serolojik Test Sonuçları ve Klinik Formlar.....	27
Tablo 8. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 9. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Durumlar ve Hastalar.....	33
Tablo 10. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavinin Derhal Uygulanması Gerekmeyen, Biyokimyasal ve Klinik Belirtilere Göre İzlenmesi Gereken Hastalar.....	33
Tablo 11. Başlıca HCV Bulaşma Yolları.....	35
Tablo 12. HCV Enfeksiyonu Önlenmesi.....	37
Tablo 13. HCV Prevalansı ve Nüfus Dağılımı.....	38
Tablo 14. HCV Enfeksiyonunun Kronikleşmesi ile İlişkili Faktörler.....	41
Tablo 15. Hepatit C Enfeksiyonunda Görülen Ekstrahepatik Bulgular.....	42
Tablo 16. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Sosyo-Demografik Özellikleri.....	50
Tablo 17. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Komorbid Hastalıkları.....	52
Tablo 18. COVID-19 Hastalığında Görülen Şikayetler.....	53
Tablo 19. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Risk Faktörleri.....	55
Tablo 20. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Bilinen Hepatit B ve Hepatit C Öykü Durumu.....	56
Tablo 21. COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Hepatit Seroloji Sonuçları	57
Tablo 22. COVID-19 Hastalarının Hemogram Değerlendirmesi.....	58
Tablo 23. COVID-19 Hastalarının Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirmesi.....	59
Tablo 24. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Laboratuvar Bulguları.....	61
Tablo 25. Yaş Aralıklarına Göre Hepatit Seroloji Bulguları	64

Tablo 26. COVID-19 Hastalarının Yaş Aralıklarına Göre Hemogram Bulgularının Değerlendirilmesi.....	65
Tablo 27. COVID-19 Hastalarının Yaş Aralıklarına Göre Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi.....	66
Tablo 28. Cinsiyete Göre COVID-19 Hastalarında Görülen Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımı, Toraks BT Bulgularının Değerlendirmesi.....	68
Tablo 29. Yaş Aralıklarına Göre Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımını ve Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi.....	72



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Kuzey Amerika Radyoloji Derneği Toraks BT sınıflandırma sistemine göre tipik COVID-19 pnömonisi. Toraks BT görüntülerinde iki taraflı buzlu cam opasite alanları görülmektedir. Periferik dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri (oklar).....14
- Şekil 2.** COVID-19'lu bir hastada sağ akciğerde (siyah oklar) sol akciğerden daha büyük, belirsiz opasitelere sahip akciğer grafisi (solda). Aynı hastada BT’de bulguların değerlendirilmesi (sağda)15
- Şekil 3.** Türkiye’de senelere ve yaş gruplarına göre AHB insidansı (yüzbinde).....22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayında nedeni bilinmeyen viral pnömoni vakaları raporlandı. Vakaların çoğunun bir hayvan pazarıyla alakalı olması patojenin zoonotik kökenli olabileceğini düşündürdü. Kısa sürede vaka sayısında hızlı bir artış görüldü. Bölgedeki hastaneler artan vakalarla alakalı bir acil durum sempozyumu düzenledi. Salgınla alakalı çeşitli önlemler alınmaya başlandı (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Ocak 2020'de Çinli yetkililerin salgının yeni bir koronavirüsten kaynaklandığını belirlediğini bildirdi (2).

Salgın hızla yayılmaya devam etti. DSÖ yeni korovirüs hastalığının adının Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olacağını duyurdu. COVID-19 hastalığı sadece Çin Halk Cumhuriyeti'nde değil dünya çapında binlerce insana bulaştı. DSÖ 11 Mart 2020'de COVID-19'un pandemi olarak ilan edilmesine karar verdi (2). Aynı gün, ülkemizde de ilk tespit edilen COVID-19 vakası açıklandı. 29 Kasım 2021 itibariyle ülkemizde 8.000.000'dan fazla vaka 70.000'den fazla ölüm bildirildi (3).

Koronavirüsler yüzeylerinden dışarı doğru uzanan düzenli aralıklarla dizilmiş uzantıları olan pleomorf yapıda, büyük ve zarflı RNA virüsleridir. Bu uzantılar güneşe benzer bir görüntüye sahip oldukları için virüs bu ismi almaktadır. En büyük genoma sahip RNA virüsü olarak tanımlanmıştır. Koronavirüsler genel olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmekteydiler (4). Ancak COVID-19 hastalarının genel olarak klinik şikayetleri kuru öksürük, ateş, nefes alıp vermede zorlanma iken bazı hastalarda gastrointestinal enfeksiyon semptomları da görülmesi dikkat çekmekteydi (5).

Hepatit B Virüs (HBV), Hepadnaviridae virüs ailesinde sınıflandırılan bir DNA virüsüdür. Bilinen tek doğal konağı insanlardır. HBV, kan dolaşımı yoluyla karaciğere ulaşır ve replikasyon sadece karaciğer dokusunda gerçekleşebilir. HBV enfeksiyonu, subklinik enfeksiyondan asemptomatik enfeksiyona, akut kendi kendini sınırlayan hepatitten karaciğer nakli gerektiren fulminan hepatite kadar birçok şekilde sonuçlanabilir. HBV ile enfekte olan hastalarda ayrıca siroz veya hepatosellüler karsinoma yol açabilen Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu gelişebilme ihtimali vardır (6).

DSÖ 2017 yılında yayınlamış olduğu Küresel Hepatit Raporu'nda 2015 yılında 257 milyon insanın ya da nüfusun %3.5'inin KHB enfeksiyonu ile yaşamına devam ettiğini hesapladı (7). Türkiye'de bölgelere göre düşünüldüğünde hepatit B enfeksiyonu sıklığı % 2 ile % 8 arasında değişiklik göstermektedir (8).

Hepatit C Virüs (HCV), flaviviridae ailesinden tek zincirli 9379 baz çiftine sahip bir RNA virüsüdür. Akut ikterik hastaların yaklaşık %15-16'sının Akut Hepatit C (AHC) olduğu düşünülmektedir (9). Tek bir iğne batması ile bulaş riski yaklaşık %2-%3 oranındadır (9). Aktif bağışıklamanın henüz mümkün olmaması, yüksek (%80-%90) kronikleşme riski, sinsi seyir ile siroz ve karaciğer kanserine ilerlemesi ve tedavideki zorluklar HCV'yi oldukça önemli kılmaktadır (9). Dünya nüfusunun neredeyse %3'ünün HCV ile enfekte olduğu Türkiye'de ise prevelansın %1 civarında olduğu tahmin edilmektedir (8).

Yapılan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin, SARS-CoV-2 için konak hücre reseptörü olduğu gösterilmiştir; ACE2 reseptörü tip 2 alveolar hücrelerde, gastrointestinal sistemde ve karaciğerde bulunur. Genel olarak, COVID-19'lu hastaların % 2-11'inde altta yatan kronik karaciğer hastalığı olduğu ve COVID-19'lu hastaların % 14-53'ünde, özellikle şiddetli COVID-19'u olanlarda karaciğer disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir (10).

Biz bu çalışma ile karaciğer tutulumu yapan HBV ve HCV enfeksiyonlarıyla, karaciğeri tutabilen bir başka viral enfeksiyon hastalığı olan COVID-19'un ilişkisini incelemeyi düşündük. COVID-19 tanısı almış hastalarda Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansını, sosyodemografik özellikler ve sarılık risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde, canlı hayvan satışının yapıldığı Huanan deniz ürünleri toptan satış pazarı ile epidemiyolojik bağlantısı olduğu düşünülen, neden olan enfeksiyöz ajanın tam olarak bilinmediği bir pnömoni salgını yaşandı. Çin sağlık yetkilileri, yoğun gözetim, epidemiyolojik araştırmalar ve pazarın kapatılması dahil olmak üzere acil halk sağlığı önlemleri aldı. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), kuş gribi, grip ve diğer yaygın solunum yolu virüsleri dışlandı. Çinli bilim adamları, 7 Ocak 2020'de bir hastadan yeni bir koronavirüs izole etmeyi başardılar ve genom dizilimini ortaya çıkardılar (11). Bu yeni koronavirüs betakoronavirüs türüne ait bir RNA virüsüydü (12).

Wuhan'da atipik pnömonisi olan bir hasta topluluğundan izole edilen yeni koronavirüsün genomik karakterizasyonu, yarasa SARS benzeri CoVZXC21 ile %89 ve SARS-CoV ile %82 nükleotid özdeşliğine sahiptir (13). 11 Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi yeni koronavirüse bu benzerliğinden dolayı "SARS-CoV-2" adını verdi. SARS-CoV-2'nin kökeni hala bilinmemekle birlikte, zoonotik bulaşmayı içeren bir hayvandan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Zarfları üzerindeki sivri glikoproteinleri elektron mikroskopunda taça benzemektedir (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'de birkaç yerel sağlık tesisi, Hubei Eyaleti, Wuhan'daki bir hayvan ve deniz ürünleri toptan satış pazarında vahşi ve tutsak hayvanlardan elde edilen etlerle bağlantılı olduğunu düşündüğü, nedeni bilinmeyen, pnömonili hastalardan oluşan bir salgın bildirdi (11). Son yirmi yıl içerisinde SARS-CoV ve MERS-CoV gibi koronavirüslerin neden olduğu birkaç salgın hastalık ortaya çıkmıştı (13).

DSÖ 9 Ocak 2020'de Çinli yetkililerin salgının yeni bir koronavirüsten kaynaklandığını belirlediğini bildirdi. DSÖ tarafından bu koronavirüsün geçici olarak

2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak isimlendirilmesine karar verildi. DSÖ salgını 30 Ocak 2020'de uluslararası önemi haiz bir halk sağlığı acil durumu ilan edildi. DSÖ hastalığa “COVID-19” adını verdi. DSÖ 11 Mart 2020’de COVID-19’un pandemi olarak ilan edildiğini duyurdu (2). COVID-19, 1918 grip salgını döneminden bu yana en önemli küresel sağlık krizi haline geldi. SARS-CoV-2 yeni insan konaklarına adapte olurken, zaman içinde mutasyonların gelişmesiyle genetik değiştirmeye eğilimlidir ve atalarının suşlarından farklı özelliklere sahip olabilecek mutant varyantlar meydana getirmektedir. COVID-19'un önlenmesine karşı aşı geliştirmenin hızına ve güçlü küresel toplu aşılama çabalarına rağmen, SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması hastalığı sınırlamada çeşitli zorluklar ortaya çıkarmaktadır (13).

29 Kasım 2021 tarihi itibarıyla DSÖ verilerine göre Dünya’da 5.000.000’u aşan ölüm ve 250.000.000’u aşan vaka sayıları görüldü (2). Ülkemizde de COVID-19’un DSÖ tarafından pandemi olarak kabul edildiği gün (11 Mart 2020) ilk vaka açıklandı. 29 Kasım 2021 itibarıyla 8.000.000’den fazla vaka 70.000’den fazla ölüm bildirildi (3).

2.1.3. Bulaş

İlk vakaların çoğunluğunun doğrudan deniz ürünleri ve hayvan toptan satış pazarıyla ilişkili olması nedeniyle mekanizmanın hayvanlardan insana bulaş olduğu düşünülmüştür. Sonraki vakalarda ise hayvan pazarı ile alakası olmaması ve hastaların yakınlarında da benzer şikayetler olması, virüsün insandan insana bulaşabileceğini ve vaka sayılarının artmasında en büyük kaynağın insanlar olduğunu düşündürdü (5).

Bir virüs solunum yolu ile yayıldığında, bunu ya damlacıklar üzerinde asılı duran viryonlarla yada hastanın solunum yolundan atılan aerosollerle yapar (14). Damlacıklar klasik olarak, kaynak kişinin 3 ila 6 fit yakınında yerçekimi kuvvetiyle hızla yere düşen daha büyük parçacıklar ($>5 \mu\text{m}$) olarak tanımlanır. Aerosoller ise saatlerce havada asılı kalabilecek kadar küçük ve hafif, damlacık çekirdekleri bırakan, damlacıklardan daha küçük parçacıklardır ($\leq 5 \mu\text{m}$) (15).

SARS-CoV-2'nin ana bulaşma yolu, virüsü barındıran presemptomatik, asemptomatik veya semptomatik bireylerden damlacık saçılmasıdır (13). COVID-19'un bulaştırıcılığının hastalığın çok erken evresinde veya hatta semptomların başlamasından önce gerçekleştiğini ve temaslılar arasındaki semptomlar gelişip ilerledikçe zamanla bulaştırıcılığın azaldığını göstermektedir (16).

Aerosol üreten prosedürler (entübasyon, solunum yolu numunesi alınması vb.) varlığı COVID-19'un yayılmasında önemli bir yer tutar. Ancak, aerosol üreten prosedürlerin yokluğunda SARS-CoV-2'nin hava yoluyla bulaşmasını içeren veriler ortaya çıkmakta ve bulaş açısından değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu iletim şekli evrensel olarak kabul edilmemiştir (13).

İnsanlarda SARS-CoV-2'nin doğrudan temas yoluyla bulaştığına dair kesin bir kanıt yoktur. Yüzeylerde geçici olarak kalan viral RNA veya canlı virüs seviyelerinin, özellikle bilinen aktif vakaların olduğu ortamların dışında, enfeksiyona neden olma ihtimalinin düşük olduğu düşünülmektedir (14).

SARS-CoV-2'nin kediler, köpekler ve yaban gelinciği dahil evcil hayvanları enfekte edebileceği belgelenmiştir. Virüs kedilerde köpeklere göre daha iyi çoğalır (17). Ancak evcil hayvanlardan insanlara bulaştığı doğrulanmış bir vaka yoktur (14).

Gebelikte COVID-19 gelişmesinin intrauterin geçiş yoluyla fetal enfeksiyona yol açabileceğini gösteren doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Yenidoğan enfeksiyonu kanıtı bildirilmiş olmasına rağmen, amniyotik sıvı, plasenta, kordon kanı, vajinal salgılar veya anne sütü testlerinin pozitif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sonuçları bildirilmemiştir. Bu nedenle, bu yenidoğanların doğum sırasında mı yoksa daha sonrasında mı enfekte oldukları kesin olarak bilinmemektedir (18).

Cinsel yolla bulaş riski değerlendirildiğinde cinsel partnerler arasındaki temas açısından solunum yoluyla bulaşmanın dışlanması mümkün görünmemektedir. Mevcut hiçbir kanıt SARS-CoV-2'nin cinsel yolla bulaşmasını desteklememektedir (14) .

Kanda saptanabilen SARS-COV-2 viral RNA'lı kişiler olmasına rağmen oran olarak enfekte hastaların ne kadarında kanda viral RNA olduğu şu anda net bilinmemektedir. Bugüne kadar, kan örneklerinden replikasyon yeteneğine sahip bir SARS-COV-2 izole edilmemiştir ve ispatlanarak belgelenmiş kan yoluyla bulaşma vakası yoktur (14).

Dışkı örneklerinde SARS-CoV-2'nin viral olarak bulunması, hastaların önemli bir bölümünde meydana gelir ve fekal-oral geçişi teorik olarak mümkün kılar (19).

2.1.4. Patogenez

SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer şekilde, SARS-CoV-2 genomu dört yapısal proteini kodlar: zarf (E), zar (M), başak (S) ve başak'ın konak hücrelere girişine aracılık ettiği nükleokapsid (N) . Bunlar arasında, S proteini viral bağlanma, füzyon, giriş ve bulaşmada önemli bir rol oynamaktadır (20). S proteini S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi, konak hücre reseptörü ACE2 ile bağlanan bir reseptör bağlanma alanı içermektedir. S2 alt birimi ise viral ve konak hücre zarları arasındaki füzyona aracılık eder (21).

SARS-CoV-2, S proteininin S1 alt birimini tip II alveolar epitel hücreleri gibi, solunum epitelindeki bol miktarda ACE2 reseptörlerine sahip hücrelere bağlayarak konakçının hücrelerine giriş kazanır (13). ACE2 reseptörleri solunum epitelinin yanı sıra, üst özofagus epitel hücreleri, enterositler, miyokardiyal hücreler, böbreğin proksimal tübüler hücreleri ve mesanenin ürotelyal hücreleri gibi diğer organlarda ve dokularda da bulunur (22).

Viral bağlanmadan sonra hücre içine girişi ve onun ardından viryonların bir araya gelmesini viral replikasyon endositozunu kolaylaştıran konakçı transmembran serin proteaz 2 tarafından spike protein S2 alt biriminin hazırlanması takip eder (23).

SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak solunum sistemi ve vasküler sistemi hedef alması nedeniyle COVID-19 viral bir solunum hastalığı ve vasküler hastalık olarak kabul edilebilir. SARS-CoV-2'nin sebep olduğu pnömoninin patogenezi erken ve geç faz olmak üzere iki aşama ile açıklanabilir. Erken faz, doğrudan virüsün hücrelere etkisiyle oluşan, doku hasarı ile sonuçlanan viral replikasyon ile karakterize edilir. Erken fazı, enfekte olmuş konakçı hücrelerin, T LY'lerin, monositlerin ve çeşitli sitokinleri serbest bırakan nötrofillerin (NEU) bir bağışıklık tepkisini tetiklediği bir geç faz izler. Serbest bırakılan sitokinler tümör nekroz faktörü- α , granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, interlökin-1, interlökin-6, interlökin-1 β , interlökin-8, interlökin-12'dir (13).

Enfeksiyonlara yanıt olarak sitokinlerin salınması, hafif veya şiddetli klinik belirti ve semptomlara yol açar. COVID-19 hastalığında, şiddetli semptomları olan hastalarda bir sitokin fırtınası yaygın olarak görülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda oluşan sitokin fırtınasının, akciğer hasarı için merkezi bir aracı

olduğuna ve ciddi veya kritik COVID-19 hastalarında akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlandığı düşünülür (24).

SARS-CoV-2'nin başlıca hedefi solunum sistemi olsa da, gastrointestinal sistem, hepatobiliyer, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve üriner sistem gibi diğer organ sistemlerini etkileyebilir. Bu organ sistemlerini etkilemesinin sebeblerinden bir tanesi ACE2 reseptörlerinin bu organ ve sistemlerde de yaygın olarak bulunmasıdır. Ama bu sistemlerin kesin tutulum mekanizması bilinmemekte muhtemelen çok faktörlü olduğu düşünölmektedir (13).

2.1.5. Klinik Seyir

SARS-CoV-2 için medyan kuluçka süresinin 5,1 gün olduğu ve hastaların çoğunda viral bulaştan sonraki 11,5 gün içinde semptomların geliştiği düşünölmektedir (25). COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik formdan septik şok, çoklu organ yetmezliği, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği kliniğine kadar değişmektedir (13).

SARS-COV-2 ile enfekte hastaların yaklaşık yüzde 30'unun hastalığı asemptomatik geçirdiği saptanmıştır (26). Semptomatik hastaların büyük çoğunluğu genellikle öksürük, ateş ve nefes alıp vermede zorlanma gibi daha önceki koronavirüs salgınlarında görölen şikayetler ile başvurmaktadırlar. Daha az sıklıkla boğaz ağrısı, iştahsızlık, tat ve koku kaybı, bulantı, halsizlik, kas ağrısı, eklem ağrısı ve ishal şikayetleri görölebilmektedir (27).

Stokes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19'da görölen şikayetler Tablo 1'de gösterilmiştir (27).

Tablo 1. COVID-19'da Görölen Şikayetler

Öksürük	% 50
Ateş	% 43
Kas ağrısı	% 36
Baş ağrısı	% 34
Nefes darlığı	% 28
Boğaz ağrısı	% 20
İshal	% 19
Bulantı Kusma	% 11
Koku ve tat kaybı	% 8
Karın ağrısı	% 7
Burun akıntısı	% 6

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı'na bağlı bir kurum olan Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health) COVID-19 kliniğini 5 farklı kategoriye ayırmıştır. Bunlar asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon, hafif seviyede hastalık, orta seviyede hastalık, ağır seviyede hastalık ve kritik seviyede hastalıktır (28).

Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon COVID-19 ile uyumlu semptomu olmayan pozitif test sonucu olan hastalardan oluşmaktadır (28). Bu gruptaki hastalara kendilerini izole etmeleri ve klinik semptomlarını izlemeleri önerilir (13).

Hafif seviyede hastalık geçirenler öksürük, ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, bulantı, kusma, ishal veya tat ve koku kaybı gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya COVID-19'a ait tipik akciğer görüntülemesi bulguları olmayan kişilerden oluşur (28). Destekleyici tedaviler ve izolasyon ile ayaktan tedavi ortamında yönetilebilir klinik bir durumdur. Laboratuvar ve radyografik değerlendirmeler rutin olarak önerilmez. Yaşlı hastalar ve bilinen hastalığı olanlar, klinik iyileşme sağlanana kadar yakından takip edilmelidir (13).

Orta seviyede hastalık, alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik görüntüleme bulgusu olan ancak oda havasında ölçülen oksijen satürasyonu (SpO_2) $\geq$ %94 olan hastalardan oluşur (28). Orta derecede COVID-19 hastalığı olan hastalar yakın takip için hastaneye yatırılmalıdır. COVID-19'lu hastalar venöz ve tromboembolik olaylar geliştirme riski altındadır ve uygun antikoagülasyon ile profilaktik tedavi yapılmalıdır. Hastanede yatan ve ek oksijene ihtiyacı olan hastalarda remdesivir ve deksametazon tedavisi düşünülebilir (13).

Ağır seviyede hastalık, oda havasında (SpO_2) $\leq$ %94 olan hastalar, arteriyel oksijenin kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2/FiO_2) <300 olan hastalar ve belirgin takipnesi (solunum sayısı >30 nefes/dk) olan hastalardan oluşur. Kritik hastalık akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan hastalardan oluşmaktadır. Ağır seviyede hastalık şikayetlerin başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan ARDS gelişmesiyle kritik derecede hastalığa ilerleyebilir (28). Ağır seviyede olan veya kritik durumda olan hastaların hastaneye yatışı gerekir. COVID-19'un protrombotik bir durumla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, bu hastalara profilaktik antikoagülasyon uygulanmalıdır. Entübasyon gerektirmeyen hastalarda high flow nasal cannula (HFNC) veya nasal

intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) düşünülebilir. Yaklaşmakta olan solunum yetmezliği mümkün olduğunca erken fark edilmeli ve gerektiğinde entübasyon düşünülmelidir (13). Tablo 2’de COVID-19’da klinik sınıflama gösterilmiştir (28).

Tablo 2. COVID-19 Klinik Sınıfları

Asemptomatik veya presemptomatik	COVID-19 test sonuçları pozitif ancak hiçbir semptomu olmayan hastalar
Hafif seviyede hastalık	Öksürük, ateş, boğaz ağrısı ve tat ve koku kaybı gibi şikayetleri olan ancak nefes darlığı veya patolojik akciğer görüntüleme bulgusu olmayan
Orta seviyede hastalık	Alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik görüntüleme bulgusu olan ancak oda havasında ölçülen oksijen saturasyonu (SpO_2) $\geq$ %94
Ağır seviyede hastalık	Oda havasında ölçülen $SpO_2 \leq$ %94 olan hastalar, arteriyel oksijenin kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2/FiO_2) <300 olan hastalar, solunum sayısı >30 nefes/dk olan hastalar
Kritik hastalık	Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliğinin olması

COVID-19’da kardiyak tutulumun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, muhtemelen birden fazla faktöre bağlıdır. ACE2 reseptörleri aynı zamanda miyokardiyal hücrelerde de bulunur. ACE2 reseptörlerinin bulunması da virüsün miyokardite yol açan doğrudan sitotoksitesini açıklayabilir (13). Miyokard hasarı, ile COVID-19’un ölümcül sonuçları arasında önemli bir ilişki vardır. Altta yatan kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ancak miyokard hasarı olmayan hastaların prognozu kardiyak hasarı olanlara göre nispeten daha iyidir. Miyokard hasarı, kardiyak fonksiyonlar ve ventriküler taşiaritmiler ile ilişkilidir. Diğer yaygın kardiyak belirtiler aritmiler, akut koroner sendrom, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şoku içerir (29).

Gastrointestinal sistem tutulumu açısından bazı COVID-19 hastalarında ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomlar görülmüştür. Viral reseptör ACE2, gastrointestinal sistemde bulunduğundan, virüsün sindirim sistemi, hepatobiliyer

fonksiyon ve pankreas fonksiyonlarını bozma yeteneğinde rol alabilir ve böylece gastrointestinal şikayetlere sebep olabilir (30).

Üriner sistem için Hirch ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada COVID-19 tanısı almış olup hastanede yatan 5.449 hastanın 1.993'ünde (%36.6) akut böbrek hasarı geliştiği gösterilmiştir (31).

2.1.6. Risk Faktörleri

Her yaştan birey bu viral hastalığa yakalanma riski altındadır. Bununla birlikte, 60 yaş ve üzerindeki hastalar ve altta yatan tıbbi komorbiditeleri olan hastalarda daha ağır seyreden COVID-19 geliştirme riski yüksektir (13). Stokes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma hastane yatışlarının artan yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Yine aynı çalışmada erkek hastalarda klinik seyrin daha kötü olduğunu ve hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca önceden bilinen bir hastalığı olanlarda hastane yatışları altı kat, ölümlerse 12 kat daha fazladır (27).

11.590 COVID-19 hastasının değerlendirildiği, kliniği kötüleşen 2133 (%18,4) hastanın olduğu bir meta-analizde; sigara içme öyküsü olan 731 hastanın 218'inde (sigara içen hastaların %29,8'i) hastalık progresyonu görülürken, sigara içmeyen hastalarda bu oran daha düşük olarak görülmüştür (%17,6). Sigara içmek, COVID-19'un ilerlemesi ve kötü bir klinikle seyretmesi için önemli bir risk faktörüdür ve sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere göre daha kötü bir klinikle COVID-19 geçirme olasılığının olduğu saptanmıştır (32).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından çeşitli kanıtlara ve çalışmalara dayanan COVID-19 hastalığında ağır seyir ve kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri şu şekilde sıralanmıştır. Bu sıralama riskin büyüklüğü ve sırasına göre değildir. Tablo 3'de COVID-19 ile ilişkili risk faktörleri alfabetik sıraya göre özetlenmiştir (33).

Tablo 3. COVID-19 Risk Faktörleri

Demans
Diyabetes Mellitus (Tip 1 veya Tip 2)
Down sendromu
Fazla kilo ve obezite
Gebelik
HIV enfeksiyonu
İmmün yetmezlik
Kanser
Kistik fibrozis
Kronik akciğer hastalığı
Kronik böbrek hastalığı
Kronik kalp hastalıkları (Hipertansiyon, kronik arter hastalığı, kalp yetmezliği)
Kronik karaciğer hastalığı
Orak hücreli anemi
Organ veya kök hücre nakli
Psikiyatrik hastalıklar
Serebrovasküler hastalık öyküsü
Sigara kullanımı
Tüberküloz

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

SARS-CoV-2, hematolojik ve hemostatik sistemler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (13). Lökosit (WBC) sayısında azalma ve lenfosit (LY) sayısında azalma COVID-19 hastalarında sık görülen parametrelerdir. Başvurusu sırasında COVID-19 tanılı hastalarda lökopeni görülme oranı yaklaşık olarak %34,9 iken lenfopeni oranı yaklaşık olarak %67,4'dür (34). LY sayıları, COVID-19 hastalarının birçoğunda azalabilir ancak kritik durumunu koruyan hastalarda diğer hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan ve mortalite ile seyreden hastalarda LY sayısı daha düşüktür (35).

Başvuru sırasında nütropeni (%25,6) ve nötrofili (%7) görülebilen parametrelerdendir (34). NEU- LY oranının COVID-19 ile enfekte hastalarda prognoz açısından değerli parametrelerden biri olduğu düşünülmektedir. Hastalarda NEU-LY oranı yüksek olanlarla düşük olanlar kıyaslandığında, yüksek olanların prognozu daha kötü seyretilmektedir. Yapılan bir çalışmada NEU-LY oranı, entübe olan hastalarda entübe olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Hayatta kalan hastalarda NEU-LY oranı daha düşük bulunmuştur (36).

Trombosit (PLT) sayısında azalma COVID-19 hastalarında görülebilmektedir. 383 katılımcı ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında, katılımcıların yaklaşık %17'sinde trombositopeni görülmüştür. Trombositopeni görülen grupta yaş ortalaması daha yüksektir. Trombositopenisi olan grup, trombositopenisi olmayanlara göre daha yüksek oranda noninvaziv ventilasyon tedavisi (%26.5'e karşı %10.5) almaktadır. Mortalite oranı trombositopenisi olan grupta (%30.9'a karşı %8.9) daha yüksektir (37).

Huang ve arkadaşları hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %38.2'sinde hemoglobin (HGB) düzeylerinde azalma olduğunu bildirdi (38). Buna karşılık, Xu ve arkadaşları asemptomatik hastaları inceledi ve incelenen vakaların hiçbirinde HGB seviyelerinde azalma olmadığını bildirdi (39). Cai ve arkadaşları hastanelerin yoğun bakım ünitesine kabul ile ilişkili faktörleri incelediler ve HGB seviyeleri ile yoğun bakım ünitesine kabul edilme oranları arasında herhangi bir bağlantı bulamadılar (40).

C-reaktif protein (CRP) COVID-19 hastalarının birçoğunda (%43) yüksek seviyelerde seyreden akut faz reaktanlarından bir tanesidir (34). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte akciğer lezyonlarının çapının artmasına paralel olarak CRP seviyeleri de artmaktadır. CRP seviyeleri akciğer lezyonları ve şiddetli prezentasyon ile pozitif korelasyon gösterir (41) .

Ferritin, COVID-19 tanılı hastalarda yükselen diğer bir akut faz reaktanıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada ferritin seviyelerinin hastaların % 90'dan fazlasında referans aralığının üstünde olduğu gösterilmiştir (42). Mortalite ve ARDS gibi kötü durumlarda ve yoğun bakım ihtiyacı hasıl olan hastalarda daha yüksek serum ferritin seviyesi saptanmıştır (43).

D-dimer, COVID-19 hastalarında artmış bulunabilir (34). D-dimer yüksekliği de COVID-19 hastalarında kötü prognostik göstergelerden bir tanesidir. Bu durum COVID-19 hastalarında koagülasyon bozukluğunun tedavisini destekleyen bir bulgudur. Bir diğer mortalite ve şiddetli COVID-19 ile ilişkili bulunan laboratuvar parametresi yüksek procalsitonin seviyeleridir (43).

COVID-19 karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmesine sebep olur. Guan ve arkadaşları alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin sırasıyla vakaların %21,3 ve %22,2'sinde yükseldiğini bildirmiştir (44). Bir başka çalışmada, COVID-19'lu hastaların % 2-11 kadarında altta yatan kronik karaciğer hastalığı olduğu ve COVID-19'lu hastaların % 14-53'ünde ise karaciğer disfonksiyonu

geliştiği bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuunun klinik seyri kötü hastalarda daha sık olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10).

12 farklı makalenin özetlendiği rapora göre; artan biyokimyasal parametreler olarak laktat dehidrojenaz, AST, ALT, toplam bilirubin seviyeleri ve azalmış biyokimyasal parametre olarak ise albümin seviyesi COVID-19 hastalarında görülen en yaygın anormal laboratuvar bulguları arasındadır (45).

Plazma glukoz düzeyi ve γ -glutamil transpeptidaz (GGT) da artan parametreler arasındadır. GGT ve glukoz seviyeleri, özellikle hastanede uzun süre kalan hastalarda, hastanede kısa süre kalan hastalardan önemli ölçüde daha yüksektir (34).

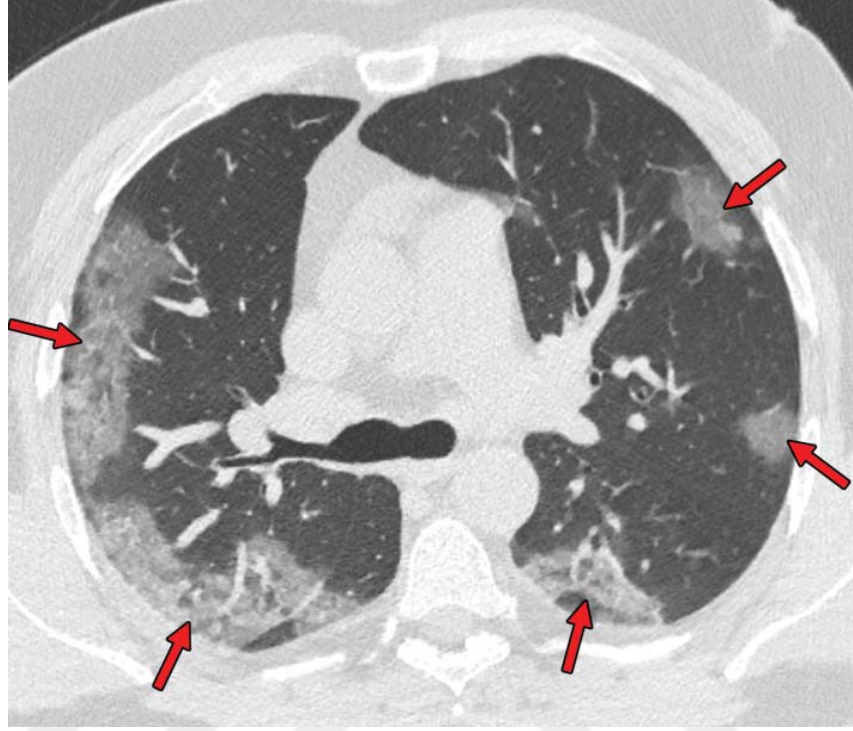
2.1.8. Görüntüleme Bulguları

COVID-19'un kendini sıklıkla akciğer tutulumu ile gösterdiği düşünöldüğünde tanı sürecinde, hastalığın yönetiminde ve takibinde radyolojik görüntölemenin temel bir rolü olabilir. Görüntüleme çalışmaları; PA akciğer grafisi, akciğer ultrasonografisi veya toraks bilgisayarlı tomografisini (BT) içermektedir. COVID-19 hastalarında pulmoner görüntüleme çalışmalarının zamanlaması ve seçimi ile alakalı bilinen herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır ve görüntüleme tipi ve zamanı klinik değeriendirmeye göre seçilmelidir (13).

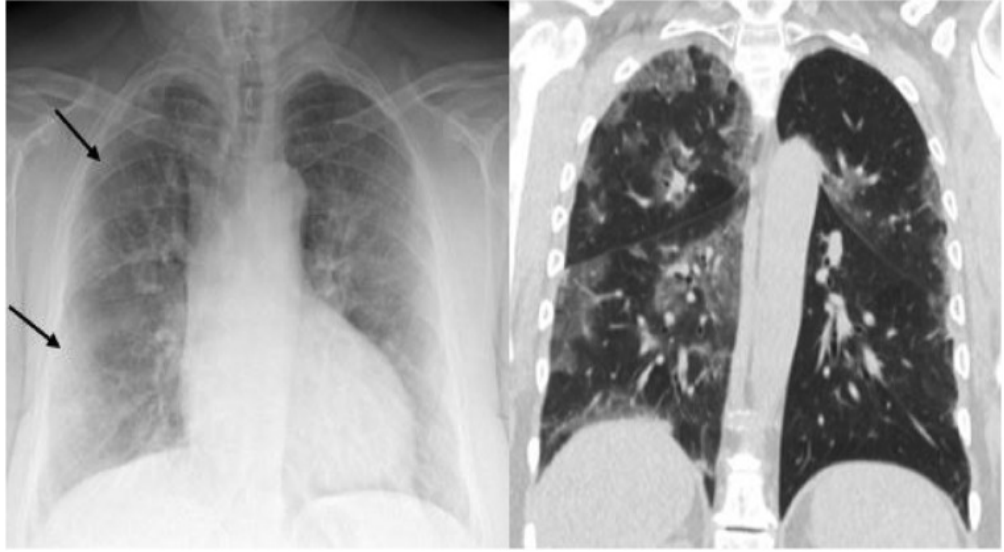
PA akciğer grafisi erken akciğer değışikliklerini belirlemede düşük duyarlılığa sahiptir; hastalığın ilk aşamalarında tamamen normal olma ihtimali yüksektir. Enfeksiyonun daha ileri evrelerinde, PA akciğer grafi incelemesi genellikle akciğerin tam opasitesine kadar birleşme eğiliminde olan bilateral multifokal alveolar opasiteler içerir. Plevral efüzyon da akciğer grafisinde görölebilir (13).

Yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, BT özellikle hastalığın ilerlemesi ile ilişkili COVID-19 pnömonisini değeriendirmede tercih edilen tanı yöntemidir. Toraks BT'sinde bazı spesifik olmayan bulgular ve paternler görölebilir. Bu bulguların çoğu, influenza A (H1N1), CMV, streptokok, chlamydia ve mycoplasma gibi etkenlerin neden olduğu diğer akciğer enfeksiyonlarında da gözlenebilir. COVID-19'daki en yaygın BT bulguları; ağırlıklı olarak alt loblarının daha fazla tutulumu ile ilişkili, periferik/subplevral olmak üzere yamalı dağılıma sahip buzlu cam opasiteleri görüntüsü ve yer yer konsolidasyon alanlarıdır. Diğer dikkate değeri bulgular arasında; konsolidasyonlu periferik bir halka ile sınırlanan buzlu cam odak alanı olan "ters halo

işareti" ile kavitasyon, kalsifikasyon, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulguları yer almaktadır (13).



Şekil 1. Kuzey Amerika Radyoloji Derneği Toraks BT sınıflandırma sistemine göre tipik COVID-19 pnömonisi. Toraks BT görüntülerinde iki taraflı buzlu cam opasite alanları görülmektedir. Periferik dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri (oklar) (46).



Şekil 2. COVID-19'lu bir hastada sağ akciğerde (siyah oklar) sol akciğerden daha büyük, belirsiz opasitelere sahip akciğer grafisi (solda). Aynı hastada BT'de bulguların değerlendirilmesi (sağda) (47).

Akciğer ultrasonografi görüntüleme ise hastalığın ilerlemesinin takibinde fokal interstisyel paternden 'beyaz akciğer'e dek subplevral konsolidasyonları gösterebilir. Noninvazif olması ve radyasyon maruziyeti riski olmaması göz önüne alındığında hasta takibi için faydalı bir teşhis yöntemidir. Mekanik ventilasyon ve yüzüstü pozisyon ayarlamasının belirlenmesine yardımcı olabilir (13).

2.1.9. Tanı

COVID-19 hastalığının tanısında kabul edilen altın standart tanı yöntemi SARS-CoV-2 virüsünün RNA'sının RT-PCR ile gösterilmesidir. Numune işleme sırasında kontaminasyon olmaması koşuluyla, SARS-CoV-2 PCR testinin özgüllüğü yaklaşık %100'dür (13).

Bir antikor testi, enfeksiyon sonucu oluşan antikorların varlığını değerlendirmede yararlıdır. Antikor testleri, COVID-19'un geniş tabanlı gözetiminde önemli bir yere sahiptir ve SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığını değerlendirmek için ticari olarak üretilmiş birçok antikor test kiti mevcuttur. Bugüne kadar tasarlanmış çok sayıda antikor testine rağmen, serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılık açısından sınırlamaları vardır ve elde edilen sonuçlar farklılık gösterebilmektedir (13).

2.2. Hepatit B Virüsü

2.2.1. Tanım

Hepadnaviridae ailesi (hepatotropik DNA virüsleri) DNA genomu içeren, hepatit enfeksiyonlarına sebep olan virüsleri içerir. Herbir hepadnavirus akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon, persistan enfeksiyona neden olabilir. HBV, bu ailenin insanı enfekte edebilen tek üyesidir. Biyolojik olarak HBV, DNA genomu replikasyonunu retrovirüs revers transkriptaz homologu bir viral enzim tarafından gerçekleştirerek insanları enfekte edebilir. Ancak retrovirüsler RNA genomu, hepadnavirüsler DNA genomu içerir (4).

HBV viriyonu, ikosahedral nükleokapsiti bir zarf ile çevrili olup geçmişte ‘‘Dane partikülü’’ olarak isimlendirilmiştir. Kısa HBV genomu, kısmen tek iplikli, kısmen çift iplikli, nonkovalen olarak kapalı, sirküler DNA molekülü diğer alışılmış genomlardan farklıdır. Uzunluğu değişebilen kısa ‘‘pozitif’’ iplik, eşi ‘‘negatif’’ ipliğin sadece %50-80’i uzunluğundadır. Genomun sirküler yapısı, bir uçta ipliklerin biraraya gelmesi ile sürdürülür (4).

Viral DNA tarafından dört protein kodlanmaktadır. Bunlar kor proteini, zar proteini, birden fazla işlevli revers transkriptaz/DNA polimeraz ve X proteini (4).

Zar proteini glikoprotein yapısındadır. Revers transkriptaz/DNA polimeraz kapsit içerisindeki DNA genomu ile bileşik bir haldedir. X proteini yapısal bir protein değildir. Düzenleyici bir protein olarak görev yapmaktadır (4).

Hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanılan bazı testler vardır. Bunlar HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM ve G’dir. HBsAg pozitif bulunanlarda HBV enfeksiyonu ile ilgili diğer testlere (HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HDV total) başvurulur (48). Bu testler şu şekilde tanımlanır (49);

Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg), HBV yüzeyinde mevcut olan bir proteindir; akut veya kronik HBV enfeksiyon sırasında yüksek seviyelerde bulunabilir. HBsAg’nin pozitif bulunması hastanın bulaştırıcılığın bir göstergesidir. HBsAg, HBV ile kişi karşılaştıktan sonra enfekte olan vakanın kanında yaklaşık 4 hafta (1-9 hafta arasında) sonra tespit edilebilir. HBsAg pozitifliği Akut Hepatit B (AHB) yada KHB enfeksiyonunun bir göstergesidir; bunların ayrımının yapılabilmesi için anti-HBc IgM değerlerine bakılmalıdır. AHB enfeksiyonunda klinik, HBsAg’nin serumda ortaya

ıkmasından yaklaşık 4-10 hafta sonra belirginleşir. Enfekte olan kişi enfeksiyona karşı immün sistemin bir parçası olarak HBsAg'ye karşı antikor oluşturmaya başlar. Altı aydan uzun süre HBsAg'nin pozitifliğini sürdürmesi, KHB'nin bir göstergesidir (49).

Hepatit B Yüzey Antikoru (anti-HBs); HBV enfeksiyonunda iyileşme ve bağışıklığın bir göstergesidir. Hepatit B'ye karşı yapılan başarılı aşılama için bakılan parametre de anti-HBs düzeyleridir (49).

Total Hepatit B Kor Antikoru (anti-HBc Total) AHB semptomlarının ortaya çıkmasıyla tespit edilebilir ve genellikle yaşam boyu pozitif kalır. Anti-HBc'nin pozitif saptanması geçirilmiş veya devam eden HBV enfeksiyonunun göstergesidir (49).

HBc Antijenine Karşı IgM Antikoru (Anti-HBc IgM) pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş olan (yaklaşık olarak ≤ 6 ay) HBV enfeksiyonunun işaretidir. Akut HBV enfeksiyonunu gösterir. Akut enfeksiyonda ilk saptanan antikordur, enfeksiyondan sonra yaklaşık 6-8 hafta içerisinde oluşmaktadır (49).

Hepatit Be Antijeni (HBeAg) HBV nükleokapsid geninin bir ürünüdür. Hem akut hem de kronik enfeksiyon sırasında saptanabilir. Pozitifliği virüsün replike olduğunu gösterir, enfekte kişilerde yüksek seviyelerde HBV bulunduğunu gösterir. Akut olgularda HBsAg ile neredeyse aynı dönemde ortaya çıkar ve ondan daha önce kaybolmaktadır (49).

Hepatit Be Antikoru (HBeAb veya Anti-HBe) AHB enfeksiyonu esnasında geçici olarak saptanabileceği gibi ayrıca viral replikasyon sırasında veya viral replikasyon sonlandıktan sonra, daimi olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. Antiviral tedavi alanlarda HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine serokonversiyon uzun süre HBV'nin baskılanacağına bir işarettir (49).

HBV DNA PCR (Kantitatif), kandaki HBV düzeyini ölçer (viral yük açısından). AHB enfeksiyonunda serumda HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftadan itibaren bulunabilir. HBV DNA, inaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastalarının ayırt edilmesinde yardımcı olur (49).

2.2.2. HBV Bulaşı ve Korunma

İnfeksiyöz HBV, enfekte bireylerin tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır. Kan, semen, tükürük, anne sütü gibi vücut sıvıları enfeksiyona sebep olabilir. Akut enfekte hasta kanındaki virüs titresi diğer vücut sıvılarına göre oldukça fazladır (4).

HBV'nin 4 temel bulaşma yolu bulunmaktadır. Bunlar perkütan bulaşma, cinsel yolla bulaş, perinatal bulaş ve horizontal bulaştan oluşmaktadır (50).

Perkütan bulaş yolu, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından bir tanesidir. Perkütan bulaşmada, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, akupunktur, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanılması ve dövme yaptırmak sorumlu tutulabilir. Jilet, havlu, diş fırçası, tıraş makinesi ve banyo malzemeleri gibi günlük rutin kullanılan eşyaların kanla kontamine iken ortak kullanımı da perkütan bulaşmanın nedenlerinden biri olabilir. Çok nadir olarak da olsa HBsAg negatif olan kanlarla da post transfüzyon hepatit B oluşabilmektedir (50).

HBV'nin bulaşında diğer önemli yollardan bir tanesi cinsel yolla bulaştır. Heteroseksüel yolla gerçekleşen bulaşta, HBV ile enfekte bireylerin cinsel partnerlerinde risk oldukça yüksektir. Birden daha fazla heteroseksüel partner veya cinsel yolla bulaşabilen ek başka bir hastalığı olanlarda bulaş riski çok daha fazladır (50).

Perinatal bulaş, HBV ile enfekte annelerden dünyaya gelen bebeklerin perinatal dönemde enfekte olabilme ihtimali vardır. Bu olasılık, HBeAg pozitif, serum HBV DNA düzeyi yüksek olan anne bebeklerinde daha yüksektir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde veya postpartum ilk iki ay içinde AHB enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinin de enfekte olma riski yüksektir. İntrauterin bulaş görülmesi ise çok nadirdir. Perinatal bulaşın en çok dikkat edilmesi gereken özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşmesinin yüksek oranda olmasıdır (50).

Horizontal bulaş: Parenteral bulaş, cinsel bulaş ya da perinatal bulaşın olmadığı, bulaş yolunun net ve kesin tanımlanmadığı bulaş tipidir. Özellikle aile içinde görülen bulaştan sorumludur. Kalabalık yaşam şartları, hijyenik koşulların iyi olmaması ve sosyo-ekonomik düzeyin düşük olması, HBV'nin bulaşma ihtimalini arttırmaktadır (50).

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler, bulaşma için ana rezervuardır, ancak HBsAg için pozitif test veren herhangi bir kişi, hem ev hem de cinsel temas için

potansiyel olarak bulaşıcıdır. HBV çevresel yüzeylerde en az 7 gün bulaşıcı kalabildiğinden, kontamine yüzeyler ve diğer nesneler yoluyla dolaylı olarak bulaşma meydana gelebilir (6).

Afrika gibi yüksek endemik bölgelerde, hastaların büyük bölümü kronik infekte anneden doğan bebeklere kısa süre sonra anneden yada daha önce infekte olan kardeşten hastalık bulaşabilmektedir. Bu şekilde bulaş ile erken yaşlarda enfekte olan bireylerde ileri yaşlarında hepatosellüler karsinoma gelişme riski yüksektir. Avrupa ülkelerinde taşıyıcılık oranı Afrika ülkelerine göre çok düşüktür ve yenidoğanlarda primer enfeksiyon nadiren görülür. Bu nedenle hepatit B, gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan için öncelikli bir hastalık iken Batı ülkelerinde çoğunlukla cinsel temas veya intravenöz ilaç kullanımıyla ortak kullanılan enjektörden bulaşmaktadır (4).

Türkiye, HBV görülme sıklığı açısından orta derecede endemik ülkelerden bir tanesidir, bu nedenle herkesin taranması yerinde gözükmektedir. Bununla birlikte aşağıda tanımlanan grupların yüksek risk taşımaları nedeniyle daha öncelikli olarak taranması önerilir (51).

-HBsAg pozitif kişilerin 1. Derece yakınlığa sahip akrabaları (aynı evde yaşamasalar dahi)

- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşamakta olan kişiler
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel birliktelikte bulunmakta olan kişiler
- İntravenöz ilaç kullanmakta olan kişiler
- Dövme veya piercing yaptıran kişiler
- Kan kardeşliği öyküsü olan insanlar
- Alın kestirme, dilaltı kestirme, ense kestirme ve hacamat öyküsü olan kişiler
- HBV açısından yüksek endemik bölgelerden gelenler ve göçmen insanlar
- Birden çok cinsel partneri bulunan ve cinsel yolla geçirilmiş hastalık öyküsü bulunan kişiler
- Hapishanelerde bulunan mahkumlar ve buralarda çalışan kişiler
- Homoseksüeller
- Kronik AST ve ALT yüksekliği olan kişiler
- HCV veya HIV enfeksiyonu olanlar
- Diyaliz hastaları

-Gebeler (Ülkemizde gebelerin taranması henüz zorunlu değildir; sadece tavsiye niteliğindedir ancak zorunlu hale getirilmesi için sürdürülen çalışmalar vardır.)

- Kan veya kan ürünleri alan kişiler
- Riskli diş tedavisi gören kişiler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleğinden ötürü sık temas etmek zorunda olanlar
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve/veya gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri

Bu yüksek riske sahip grupların dışında ayrıca operasyon öncesi opere edilecek hastaların taranması önerilmektedir (HBV hastalarının yakalanması için önem arz etmektedir.).

HBV enfeksiyonu yayılımını durdurmadaki amaçlardan bir tanesi AHB vakalarını önlemektir. Diğer bir amaç ise karaciğer kanseri ve siroz için bir risk faktörü olan KHB vakalarını azaltmaktır. Ayrıca kronik hastalar, bulaştırmacılık açısından da bir rezervuar oluşturmaktadır. Korunma açısından aşılama dikkat edilmesi gereken önemli gruplar şunlardır;

-Meslek yada yaşam biçimlerinden kaynaklanan bulaş riski yüksek erişkinlerin korunması

-HBV pozitif anneden dünyaya gelen çocuklar (yüksek oranda kronikleşme ihtimali nedeniyle önemlidir.)

-Kronik infekte aile bireyleri olan kişiler (4).

Aktif bağışıklamada aşı kullanılır. HBV aşısı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen aşıdır, HBV'nin majör yüzey antijenini içerir (4). Genellikle 0, 1 ve 6. aylar olmak üzere 3 dozda uygulanır. Bu uygulama şemasıyla 3 dozdan sonra %90-95 koruyuculuk sağlanmaktadır (50). Yenidoğan döneminde aşılanmamış bireylere erişkin dönemde aşılanmaları tavsiye edilmektedir (4).

Ülkemizde Hepatit B aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine eklenmiş olup o tarihten itibaren 3 doz olarak yapılmaya başlanmıştır. 1998-2001 yılları arasında ilk doz aşı doğumdan sonra 2. ayın sonunda yapılmakta iken 2003 yılından itibaren doğumda uygulanmaya başlanmıştır (48). Tablo 4'de ülkemizde senelere göre Hepatit B rutin aşı takvimi gösterilmiştir (48).

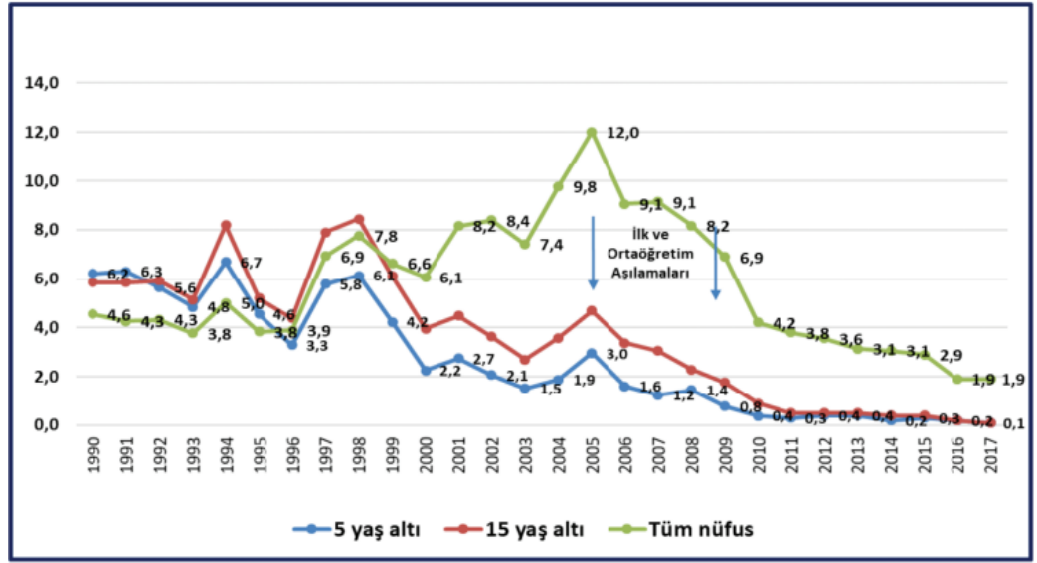
Tablo 4. Senelere Göre Hepatit B Rutin Aşı Takvimi

	Doğum	1.Ayın Sonu	2.Ayın Sonu	3.Ayın Sonu	4.Ayın Sonu	6.Ayın Sonu	9.Ayın Sonu
1998- 2002				x	x		x
2003- Ekim 2006	x		x				x
Kasım 2006- 2017	x	x				x	

Ülkemizde hepatit B aşısı çocukluk çağı dışında aşağıda yer alan bazı risk gruplarına da ücretsiz olarak uygulanmaktadır;

- Hemodiyaliz ile tedavi olan hastalar
- Solid organ veya kemik iliği nakli adayları ve alıcıları
- Sık kan veya kan ürünü kullanmak zorunda kalanlar
- Madde kullanan bağımlılar
- Hepatit B taşıyıcılarıyla aile içi temas öyküsü olup aşısız olanlar
- Çok sayıda cinsel partneri olan ve para karşılığı cinsel birlikteliği olan kişiler
- Eşcinsel erkekler ve biseksüel erkekler
- Ceza evlerinde ve ıslahevlerinde bulunan mahkumlar ve burada çalışanlar
- Hepatit B dışında kronik karaciğer rahatsızlığı olan kişiler
- Berberler-kuaförler
- Manikür-pedikürcüler
- Piercing veya kalıcı dövme yaptırmayı düşünen kişiler
- Zihinsel engelliler, bakımevlerinde yaşayan kişiler
- Yetiştirme yurtlarında bulunanlar
- Güvenlik personelleri

Ülkemizde 1999’da %64 olan aşılama hızları, 2016 yılına gelindiğinde %98’e yükselmiştir. Bu durum yeni gelişen KHB enfeksiyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır. 5 yaş altında hepatit B hastalığı insidansı yüzbinde 1’in altına inmiştir (48).



Şekil 3. Türkiye’de senelere ve yaş gruplarına göre AHB insidansı (yüzbinde)(48).

Pasif bağışıklamada Hepatit B İmmünglobulin (HBIG) kullanılır. HBIG yüksek titrede, anti-HBS antikorları içeren donörlerin kanlarından hazırlanır (4). HBV ile perkütan temas sonrası profilakside uygun immünprofilaktik tedavi ile etkin korunma sağlanabilmektedir. HBsAg pozitif bir annenin bebeğine uygulanacak profilaksi ile perinatal enfeksiyon geçişi engellenebilir (4,50). Böyle vakalarda Hepatit B aşısı ile aktif immünizasyon ile HBIG ile pasif immünizasyon birlikte yapılması gerekir. Yenidoğanlarda bu yöntem ile % 85 başarı sağlanabilmektedir. Perinatal bulaş dışındaki maruziyet sonrasında, mümkünse ilk 24 saat içerisinde 0.06 mL/kg dozda yapılacak intramüsküler HBIG ve aynı zamanlı ancak immünglobülinden farklı yerden yapılacak hepatit B aşısı ile profilaksi sağlanması gerekmektedir. Yedi günden sonra yapılan HBIG’nin etkinliği kesin değildir (50).

2.2.3. Epidemiyoloji ve Patogenez

Hepatit B aşısının yaygın kullanımı dünyada çocuklarda önemli ölçüde kronik hastalık insidansını azaltmıştır. HBV enfeksiyonları aşı öncesi dönem ile aşı sonrası dönem arasında 5 yaşından küçük çocukların oranı %4,7’den %1,3’e düştü. Kalan enfeksiyonlarda sıklıkla doğum sırasında anneden bulaşmaktadır (7).

2015 yılında HBV enfeksiyonunun dünyadaki prevalansı %3,5’idi. 2015 yılında yaklaşık olarak 257 milyon insan KHB enfeksiyonu ile hayatına devam etmekteydi. Prevalansı en yüksek bölgeler Afrika (%6,1) ve Batı Pasifik’dir (%6,2). Diğer

bölgelerin prevalansları sırayla Doğu Akdeniz bölgesi (%3,3), Güneydoğu Asya bölgesi (%2,0), Avrupa bölgesi (%1,6), Amerika bölgesi (%0,7)'dir. Tablo 5'de Dünya'da bölgelere göre HBV enfeksiyonu dağılımı gösterilmiştir (7).

Tablo 5. Bölgelere Göre HBV Enfeksiyonu Dağılımı

Bölgeler	HBV prevalansı (%)	Yaklaşık olarak HBV enfeksiyonu ile yaşayan insan sayısı(milyon)
Batı Pasifik	6,2	115
Afrika	6,1	60
Doğu Akdeniz	3,3	21
Güneydoğu Asya	2,0	39
Avrupa	1,6	15
Amerika	0,7	7

Hepatit B aşısı kullanıma sunulmadan daha önce doğanlar arasında KHB enfeksiyonu oranı sunulduktan sonra doğanlardan çok daha yüksektir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %25'inin üreme çağındaki kadınlardan oluştuğunu varsayarsak, 257 milyon kronik HBV hastasının, yaklaşık 65 milyonunu üreme çağındaki kadınlar oluşturmaktadır. Bu bize doğabilecek bebeklerine HBV bulaştırma potansiyeline sahip, 65 milyon anne adayı olduğunu gösterir (7).

Ülkemizde genel HBsAg seropozitifliği %4'tür. Ancak coğrafi bölgeler arasında önemli değişkenlik vardır. Bölgerimize göre sıralama şu şekildedir. Güneydoğu Anadolu (%7,3), Karadeniz Bölgesi (%6,1), İç Anadolu Bölgesi (%4,3), Marmara Bölgesi (%3,8), Doğu Anadolu Bölgesi (%3,4), Akdeniz Bölgesi (%3,1) ve Ege Bölgesi (%2,3)'dir. Tablo 6'da ülkemizde bölgere göre HBV enfeksiyonu dağılımı gösterilmiştir (8).

Tablo 6. Ülkemizde Bölgere Göre HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Bölgeler	Seroprevalans
Güneydoğu Anadolu	%7,3
Karadeniz Bölgesi	%6,1
İç Anadolu Bölgesi	%4,3
Marmara Bölgesi	%3,8
Doğu Anadolu Bölgesi	%3,4
Akdeniz Bölgesi	%3,1
Ege Bölgesi	%2,3

HBV esas olarak hepatosit hücrelerini enfekte eder. Karaciğer hücre yıkımının birincil nedeni, inflamasyon ve nekroz ile sonlanan hücresel immün yanıt olarak

görülür. İnfekte hepatositin yüzeyine eksprese olan nükleokapsit proteinleri (HBcAg, HBeAg) nin fragmanları ile spesifik reaksiyonlara giren sitotoksik T hücreleri, virüs üreten hücreleri elimine ederek enfeksiyonun kontrolünü sağlar. Artmış doğal ölümcül hücre (natural killer) aktivitesi ve alfa interferon yapımı da enfeksiyonun sınırlanmasında rol oynamaktadır. Bu antijenleri nötralize eden humoral antiHBsAg antikorları, konvelasan dönemde ortaya çıkar. Bu antikorların amacı, sirkülasyonda serbest virüs kalmasını önlemektedir. Daha önemlisi, bu antikor reinfeksiyona karşı koruma sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu humoral antikorların, hastaların %10-%20 kadarında HBsAg/antiHBsAg antikor immun kompleksini oluşturup depolayarak ve komplemanı aktive ederek ekstrahepatik hasara neden oldukları düşünülmektedir (4).

2.2.4. Akut HBV Enfeksiyonu

Çoğu hastada HBV enfeksiyonu asemptomatik seyreder ve sonuçta etkili bağışıklık oluşur (4). Akut viral hepatitlerde klinik bulgular genellikle spesifik değildir ve bir virüsü diğerinden ayırmada yardımcı olmamaktadır. Tipik olarak klinik belirti ve bulgular dört ayrı dönemde incelenir (50);

Enfekte olunmasında itibaren HBV 45 ile 120 gün arasında değişen bir kuluçka dönemini izlemektedir. Bu dönemden sonra birkaç gün veya bir haftada sonlanabilen pre-ikterik döneme geçirilir. Bu evrede hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı ve mide bulantısı görülür. Pre-ikterik evreyi ikterik evre izler. Bu evrede bilirubinemiye bağlı olarak koyu renkli idrar ve deri, konjuktiva, mukoz membranların sarı renk almasıyla oluşan sarılık görülür. Genellikle karaciğer büyümüş olarak bulunur. Bir ile iki ay içerisinde sonlanır. Erişkinlerin büyük bölümünde birkaç aylık nekahat dönemini, sonrasında tam bir iyileşme dönemi takip eder (4). Bu bahsedilen dört dönem sırasıyla şu şekildedir (50);

İnkübasyon dönemi: Etkenle temas ile kliniğin ortaya çıktığı ilk gün arasındaki geçen süredir. AHB viral enfeksiyonu için bu süre 28 ile 160 gün arasında değişmektedir (50).

Prodromal (Pre-ikterik) dönem: Bu dönemde hastada kolay yorulma, halsizlik, anoreksi, baş ağrısı, artralji, miyalji, fotofobi, bulantı, kusma, sigara içenlerde sigaraya tiksinti gibi nonspesifik bulgular vardır. Vital bulgular genellikle normaldir. Bununla birlikte düşük düzeyde ateş hastalarda görülebilmektedir. Bu dönem klinik olarak sarılık

döneminin başlamasından öncedir ve bu dönem biterken dışkı renginde hafif açılma, idrar renginde koyulaşma gözlenebilir (50). AHB viral enfeksiyonunda bu süre birkaç gün ile bir hafta arasında değişmektedir. (4).

Klinik (İkterik) dönem: Bu dönemde kaşıntı, karın ağrısı, karında hassasiyet bulguları vardır. Skleralar, muköz membranlar ve ciltte gözlenen sarılık yaklaşık 2 hafta kadar sürmektedir. Bradikardi, özellikle ikterik hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Bradikardi serum bilirubin düzeyi ile korelasyon göstermektedir ve safra tuzlarının sinoatriyal noda etkisiyle açıklanmaktadır. Sarılık erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Akut viral hepatitlerde spider anjiyomlar nadiren görülür. Ürtiker ve dermatografizm de görülebilmektedir. Lenfadenopati %5, splenomegali %15 ve hepatomegali %85 hastada gözlenmektedir (50). AHB enfeksiyonunda bir ay ile iki ay arasında bu süre değişmektedir (4).

İyileşme dönemi: Bu dönemde bulgulara azalma gözlenir. Palpasyonda karaciğerdeki büyümenin azaldığı saptanır. İyileşme dönemi 2-12 hafta arasında sürebilir (50).

Tanı serolojik olarak konmaktadır. HBsAg, HBV enfeksiyonunda önemli göstergelerden olup bulaştan yaklaşık 1-10 hafta sonra, semptomlar başlamadan 2-7 hafta önce serumda pozitifleşebilmektedir. Hastaların %95'inde sarılık varlığında HBsAg pozitif olarak saptanmaktadır. HBV enfeksiyonunu geçirenlerin büyük bölümü 6 ay içinde HBsAg'yi vücutlarından atmaktadır. HBsAg pozitifleştikten sonraki 1 ay içinde antiHBc ortaya çıkmaktadır. HBsAg klirensi, genellikle anti-HBs oluşumu ile birlikte gerçekleşir. Ancak bazı hastalarda HBsAg kaybından haftalar, aylar sonrasına kadar anti-HBs oluşmamaktadır ki, bu döneme pencere dönemi denmektedir. Bu dönemde akut enfeksiyonu gösteren tek gösterge anti-HBc IgM'dir. Ancak anti HBcIgM'nin KHB'nin akut ataklarında da pozitifleşebildiği unutulmamalıdır. Akut enfeksiyonu geçiren ve iyileşen kişilerde, anti HBc IgM negatifleşirken, anti HBc IgG oluşur. Anti-HBc ve antiHBs varlığı geçirilmiş hepatit B enfeksiyonunu gösteren parametrelerdir (50).

Akut enfeksiyonun erken dönemlerinde, viral replikasyonun göstergeleri olan HBeAg ve HBV DNA da serumda saptanabilir durumdadırlar. Akut enfeksiyon boyunca HBeAg hızla temizlenmekte ve HBsAg kaybından önce serumda

kaybolmaktadır. KHB enfeksiyonlarında ise HBeAg yıllarca, hatta on yıllarca pozitif kalabilmektedir (50).

Karaciğer enzim değerleri, viral hepatitlerin tamamında en önemli klinik göstergelerden bir tanesidir. Enfeksiyon sırasında kandaki viriyon ve viriyon komponentlerinin ortaya çıkışı ile kaybolmaları ve de onlara karşı oluşan antikorlar hastalığın evrelerini ve sonrasını belirlemede önemli markerlardır (4).

HBsAg ve Hepatit B e antijen (HBeAg)'nin kanda ortaya çıkması, HBV enfeksiyonunun ilk göstergeleridir. Bu antikorların varlığı aktif enfeksiyonu gösterir. Ama akut ve kronik enfeksiyon ayrımını göstermez. Sonrasın da viral DNA, viral DNA polimeraz ve tam viriyon belirlenebilir. Hastaların kanında yüksek titrede infeksiyöz virüs bulunması akut hastalık döneminde artarak devam eder (4).

HBeAg'ye karşı oluşan antikorlar, serumda karaciğer enzimleri ile uyumlu olarak artar. Oysa anti-HBeAg antikorları ve sonrasında anti-HBsAg antikorları konvelasan döneme kadar görülmez. İlgili antijenler kayboluktan sonra görülemeye başlarlar. İyileşen hastalarda anti-HBeAg ve anti-HBsAg antikorları yeniden enfekte olmaya karşı immünite oluşturarak hayat boyu kalır (4).

HBsAg'nin 6 aydan daha uzun sürelerde kanda bulunması ve Anti-HBsAg'nin bulunmaması enfeksiyonun kronik hale geldiğini göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan bir hasta HBsAg'ye karşı immun bir yanıt ortaya koyabilirse de anti-HBs antikor düzeyi, saptanamayacak kadar düşüktür. Oluşan antikorların tamamı HBsAg ile kanda kompleks oluşturur (4).

Akut semptomatik vakaların çok az bir kısmında ilk sekiz hafatalık süreçte karaciğerin yaygın nekrozu görülebilir. Yüksek ateş, karın ağrısı, renal disfonksiyon, koma ve nöbetlerin eşlik ettiği fulminan hepatit tablosu görülebilmektedir. Fulminan hepatit gelişen hastaların yaklaşık yüzde sekizinin ölüm ile sonuçlandığı saptanmıştır. Akut HBV enfeksiyonun nasıl fulminan hepatite sebep olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. HBV'nin çok yüksek virulan suşları, HDV ve diğer hepatit virüsleri ile ko-enfeksiyon veya hastada oluşan kontrolsüz immun yanıt buna sebep olabilir (4). Tablo 7'de serolojik HBV'de klinik formlar ve serolojik test sonuçları gösterilmiştir (49).

Tablo 7. HBV’de Serolojik Test Sonuçları ve Klinik Formlar

Serolojik Testler	Aşılanmış	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif taşıyıcı	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti-HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-	-	-
Anti-HBc Total	-	+	+	+	+	+/-
HBeAg	-	+	-	+/-	-	+/-
Anti-HBe	-	-	+	+/-	+	+/-
HBV DNA	-	+	-	>2000 IU/ml	<2000 IU/ml	<2000 IU/ml

2.2.5. Kronik HBV Enfeksiyonu

AHB geçiren bir hastada beklenmekte olan iyileşme süresi 6 aydan daha kısadır. 6 ayın sonunda HBsAg pozitifliğinin sürmesi halinde enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. AHB geçiren bir hastada iyileşme yerine kronikleşmenin ortaya çıkmasındaki mekanizmanın IFN yetersizliği, antijen sunumunda yetersizlikler, HBV spesifik CD8 T hücrelerinin dokuda veya kanda az miktarda bulunuyor olması ve var olan CD4 T LY’lerindeki aktivasyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (52).

KHB genellikle asemptomatiktir. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, karında rahatsızlık hissi ve düşük dereceli ateş gibi semptomlar görülebilir. Sarılık genellikle yoktur. Fizik muayenede karaciğer, dalak büyüklüğü tespit edilebilir. Dekompanse siroz olgularında ise sarılık, splenomegali, asid, periferik ödem ve ensefalopati saptanabilir. Sirozun diğer (periferik) bulguları; ciltte solukluk, dilde atrofi, parotiste büyüme, spider anjiyom, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, jinekomasti, kıllanmada azalma ve hipotansiyondur (53).

KHB enfeksiyonunun tanısı biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit yapan nedenlerin dışlanması ile koyulmaktadır (51).

-Biyokimyasal testlerden AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albumin, globulin, kan sayımı ve protrombin zamanı/INR testlerine ilk olarak bakılması gerekenlerdir.

-Replikasyon göstergeleri olarak HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA (IU/ml) incelenmelidir.

- Ko-enfeksiyonlar (HDV, HCV ve HIV) ve komorbid durumlar (alkolizm, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) değerlendirilmelidir. KHB olgularında; anti-HAV IgG bakılmalı, negatif olanlar aşılmalıdır.

-Karaciğer biyopsisi, nekroinflamasyon ve fibrozu değerlendirmede önerilmektedir. Genellikle güvenli bir girişim olarak kabul edilse de ancak bazı ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisinde örneklem hatası ve değerlendirmeler arasında farklar olabilir. Tekrarlanması zor olan, invaziv bir işlemdir.

-Non-invaziv fibroz değerlendirme yöntemleri karaciğer sertliğini ölçen yöntemlerdir (transient elastografi, MR elastografi). Karaciğer fibrozunu değerlendirmede en duyarlı noninvaziv testlerdir. Bu testler fiziksel temele dayalı testlerdir. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı transient elastografidir. Karaciğerde fibroz ve nekroinflamasyonu değerlendirirken direkt ve indirekt serum belirteçleri bakılmalıdır.

- Radyolojik incelemede batın USG, transient elastografi (Ülkemizde geri ödemesi tanımlanmamıştır) ve MR elastografi (Ülkemizde geri ödemesi tanımlanmamıştır.) yöntemleri kullanılır.

KHB enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi gösteren dinamik bir süreçten oluşmaktadır. KHB enfeksiyonlu tüm hastalarda kronik hepatit olmak zorunda değildir. KHB enfeksiyonunun doğal seyri; HBeAg varlığı, HBV DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğerde inflamasyonun varlığı veya yokluğu değerlendirilerek beş aşamaya ayrılmıştır (54).

Yeni terminoloji, kronikliğin iki temel özelliğinin tanımına dayanmaktadır: Enfeksiyon ve enfeksiyonun oluşturduğu hepatit. Bununla birlikte, bu sınıflandırmaya rağmen, birçok hastada, HBV replikasyon belirteçlerinin yanı sıra hastalık aktivite

belirteçlerinin tek bir tespiti, fazlardan birinin hemen sınıflandırılmasına izin vermez. Çoğu durumda serum HBeAg, HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri olarak izlenmesi gerekmektedir. Ancak tam bir değerlendirmeden sonra bile bazı vakalar belirsiz bir alanda yer alır ve yönetimin hastaya göre yapılması gerekir. Kronik HBV enfeksiyonunun evreleri mutlaka sıralı şekilde seyir etmez (54).

Faz 1: HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu, daha önce “immün toleranslı” faz olarak isimlendirilmiştir (54). Genellikle perinatal yolla bulaşan HBV enfeksiyonu sonrasında görülür. HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi çok yüksektir. Aktif karaciğer hastalığını gösteren bulgu ve belirtiler yoktur. Olgular asemptomatiktir ve ALT değerleri normaldir. Karaciğer biyopsisinde hafif değişiklikler saptanabilmektedir. Faz 1 yaklaşık olarak 10 ile 30 yıl arasında sürer ve HBeAg negatifleşmesi genelde bu hastalarda görülmemektedir (53).

Faz 2: Bu faz önceden immunklirens faz olarak isimlendirilmiştir (55). Birinci fazdan ikinci faza genellikle 20-30. yaşlarda geçilmektedir. Olgularda HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi yüksektir. ALT yüksekliği görülebilmektedir. İmmunklirens fazında HBeAg her yıl spontan olarak %10-20 oranında negatifleşebilir. HBeAg serokonversiyonu sırasında ALT yükselmesi ile karakterize biyokimyasal alevlenme görülebilmekte ve sıklıkla HBV DNA düzeyinde yükselme alevlenmeye eşlik eder. Hepatik alevlenme genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olgular akut hepatite benzer bir tablo gösterebilir, Bu dönemde AntiHBc IgM düzeyinde artış olması klinik tablonun AHB ile, serum alfa-fetoprotein düzeyinde artış olması hepatosellüler kanser ile karıştırılmasına neden olabilir. Hepatik alevlenme sırasında nadiren dekompanseasyona bağlı ölüm görülebilir (53).

Faz 3: Önceden 'inaktif taşıyıcı' faz olarak isimlendirilmekte olan HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu fazıdır (54). Düşük replikatif fazdaki olgularda HBeAg negatif ve antiHBe pozitifdir. ALT sürekli olarak normaldir. HBV DNA negatif veya 2.000 IU/ml'den azdır (53).

Faz 4: HBeAg negatif KHB fazıdır. HBeAg negatif, ALT düzeyi genellikle yüksektir. HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml'den fazladır. Karaciğer biyopsisinde kronik enflamasyon bulguları saptanır. Prekor veya kor promoter varyantı HBV virüsü HBeAg oluşturmaz. HBeAg negatif KHB olguları genellikle yaşlı kişilerdir. Bu olgularda siroz ve hepatosellüler karsinom görülme olasılığı daha fazladır (53).

Faz 5: HBsAg-negatif faz, HBsAg'ye (anti-HBs) karşı saptanabilir antikorlar olsun veya olmasın, serum negatif HBsAg ve pozitif HBcAg antikorları (anti-HBc) ile karakterize edilir. Bu aşama “gizli HBV enfeksiyonu” olarak da bilinir (54). Yıllık HBsAg negatifleşme oranı % 0.5-2 civarındadır. HBsAg negatifleşmesine karşın, özellikle ilk 10 yılda HBV DNA pozitifliği devam edebilir. Bu olgularda özellikle immünsüpresyon durumunda reaktivasyon görülebilir (53). Tablo 8’de KHB enfeksiyonun fazlarına göre değerlendirilmesi gösterilmiştir (54).

Tablo 8. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Değerlendirilmesi

	<u>HBeAg pozitif</u>		<u>HBeAg Negatif</u>	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/ Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2.000 IU/ml	>2.000 IU/ml
ALT Değeri	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Tutulumu	Yok/Çok az	Orta/Yüksek	Yok	Orta/Yüksek
Eski Terminoloji	İmmüntolerans	İmmunklirens	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif KHB

2.2.6. Komplikasyonlar

KHB’nin başlıca komplikasyonları; siroz, hepatik dekompanse, hepatosellüler karsinom ve ekstrahepatik bulgulardan oluşmaktadır. Beş yıl içinde kronik hepatitten siroza geçiş %12-20, kompanse siroz olgularında hepatit dekompanseasyonu %20-23, hepatosellüler karsinom gelişimi % 6-15’dir. Uzun süren replikasyon fazı, uzun süren nekroenflamasyon nedeniyle kötü prognoza neden olur. Alkol kullanımı karaciğer hasarını hızlandırarak, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesine neden olmaktadır. Tekrarlayan hepatit atakları da siroz ve hepatosellüler karsinom riskini artırmaktadır. HBV DNA düzeyinin yüksekliği de siroza ilerleme oranı ile ilişkilidir. HBV replikasyonunun baskılanması, komplikasyonların gelişmesini önlemekte ve karaciğer hasarında düzelme sağlamaktadır (53).

Ekstrahepatik bulgulara AHB'de çok daha sık rastlanılmakla birlikte, KHB enfeksiyonunda da ekstrahepatik tutulum görülebilmektedir. Bu duruma örnek olarak poliarteritis nodoza (PAN), membranoproliferatif glomerülonefrit, mikst esansiyel kriyoglobulinemi, Guillain Barre sendromu, polinöropati, perikardit ve pankreatit örnek gösterilebilir(52).

PAN: HBV'ye bağlı PAN'da karaciğer lezyonları genellikle siliktir. Ayrıca PAN'ın şiddeti ile karaciğer lezyonlarının şiddeti birbiriyle orantılı değildir. PAN'da hastalığın ciddiyeti genellikle hastada nekrotizan vaskülitin tuttuğu yerlere bağlıdır. Santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumu olduğu zaman mortalite yüksektir. HBV ile oluşan PAN patogenezinin, HBsAg içeren immün komplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Vaskülit oluşan damarlardan biyopside HBsAg IgM, IgG ve C3 depolanması olduğu gösterilmiştir. HBV pozitif PAN ile HBV işaretleri negatif PAN'nin prognozunda çok fark görülmemiştir. HBV'ye bağlı PAN görülme oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Avrupa'da ve Amerika'da daha yüksek iken, HBV enfeksiyonunun epidemik olduğu Uzakdoğu'da çok daha düşüktür. Türkiye'de PAN'da HBV enfeksiyon belirteçlerinin %40-60 oranlarında pozitif olduğu bildirilmektedir (52).

HBV'ye bağlı glomerülonefrit: HBV'ye bağlı glomerülonefrit özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görülmektedir. Daha çok membranöz glomerülonefrit tipindedir. Glomerül kapillerlerinde HBV antijenlerinden en çok HBeAg depolanması ile birlikte görülür. Bu olgularda karaciğer lezyonları ikinci planda seyretmektedir. Hastaların serumlarında HBsAg, HBeAg pozitif bulunmaktadır. C3, C4 düzeyleri ise düşük bulunur. Çocuklarda membranöz glomerülonefrit hemen her zaman 6 ay ile 2 yıl arasında değişen sürelerde düzelir. Erişkinlerde çocuklarda olduğu kadar benign olması beklenmez. Geniş serilerde membranöz glomerülonefrit olgularının 5 yıl içinde %95'inin spontan remisyona girdiği gösterilmiştir. Düzelmeye HBeAg serokonversiyonu ile birlikte olmaktadır. Membranoproliferatif glomerülonefrit daha çok erişkin yaş grubunda olmaktadır. HBsAg kapiller duvarlarında ve mezengiumda depolanmaktadır. Daha uzun sürmektedir. Tedaviye daha dirençlidir (52).

HBV'ye bağlı esansiyel mikst kriyoglobülinemi: HCV'ye bağlı olanlara göre daha nadirdir. HBV'de esansiyel mikst kriyoglobülinemi, immün kompleks vaskülit ya

da membranoproliferatif glomerülonefrit ile birlikte görülen nadir bir komplikasyondur (52).

HBV'ye bağılı bir diğerk sendrom da Guillain-Barre sendromudur. HBV'ye bağılı olarak görülebilmektedir. Bu olgularda serumda ve serebrospinal sıvıda HBsAg içeren immün kompleksler olduğu gösterilmiştir (52).

2.2.7. Tedavi

AHB için özel bir tedaviye, erişkinlerin yaklaşık % 95'inde enfeksiyon immün sistemin kontrolünde olduğu ve yaklaşık 6 ayda elimine edilebileceğı için, gereksinim duyulmaz. Genellikle kronik hepatitte tedaviye gerek duyulur. Ancak AHB'de fulminan hepatit ile birlikte ağır karaciğerk yetmezliğı olursa tedavi gerekebilir (4).

Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımının önüne geçilmesi gerekir. İmmün yetersizliğı olmayan, AHB enfeksiyonlu hastalarda nükleoz(t)id analogları kullanımı hastaya göre ele alınmalıdır. HBsAg pozitifliğı ve akut hepatit tablosu olan hastalarda AHB ile KHB'nin akut alevlenmesi arasında ayırıcı tanı dikkatle yapılması gerekmektedir. Akut alevlenme, immünsüpresif tedaviyi izleyen dönemde veya spontan olarak da (özellikle HBeAg-negatif kronik HBV hastalarında) görülebilmektedir. Ayrıca HBV-HCV koenfeksiyonu olan hastalarda, HCV'nin direk etkili antivirallerle tedavisi sonrası HBV alevlenmesi görülebilmektedir (51).

Pik ALT ve AST değerklerine ulaşıldığı durumda dahi HBV DNA baskılanması görülmeyen hastalarda nükleoz(t)id analogu tedavisi başlanabilir (51).

Kronik hepatitli hastalarda tedavinin hedefi, kronik karaciğerk hastalığı gelişmesini, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi kronik HBV'ye bağılı gelişebilecek komplikasyonların riskinin azaltılmasıdır (4).

KHB enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken durumlar ve hastalar Tablo 9'da gösterilmiştir (51).

Tablo 9. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Durumlar ve Hastalar

Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan veya hepatoselüler karsinom riski olan vakalar
İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg pozitif ve/veya antiHBc-IgG pozitif hastalar (İmmünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması durumunda)
KHB enfeksiyonundan dolayı karaciğer nakli olan hastalar
İlerleyici karaciğer hastalığı riski olan hastalar

KHB enfeksiyonunda tedavinin derhal uygulanması gerekmeyen ve biyokimyasal ve klinik belirtilere göre izlenmesi gereken hastalar Tablo 10'da gösterilmiştir (51).

Tablo 10. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavinin Derhal Uygulanması Gerekmeyen, Biyokimyasal ve Klinik Belirtilere Göre İzlenmesi Gereken Hastalar

İmmüntoleran hastalar (HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu)
İnaktif HBV taşıyıcıları
İzole Anti-HBc IgG pozitifliği bulunan hastalar
Gizli (Occult) HBV enfeksiyonu olan hastalar

HBeAg pozitif yada negatif olsun KHB enfeksiyonunda tedavi endikasyonları için bakılan 3 kriter şu şekildedir.

- Serum HBV DNA düzeyi
- Serum ALT düzeyi
- Karaciğer hastalığının şiddeti

Tedavi seçiminde mevcut ilaçlar Pegile interferon ve oral anvirallerdir. Oral antiviraller grubu lamivudin, telbivudin, adefovir, tenofovir, entekavir, tenofovir alafenamidden oluşmaktadır (51).

Naiv hastalarda pegile interferon ve nukleoz(t)id analogu arasındaki seçim hastanın özellikleri ve kişisel tercihi de dikkate alınarak yapılmalıdır. Nukleoz(t)id analogu olarak öncelikle Entekavir veya Tenofovir tercih edilmelidir. Halen diğer nukleoz(t)id analogu ile tedavi almakta olan hastalardan, HBV DNA negatifliği devam etmekte olanlara kullanılan ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon oluşmadıkça

tedaviye aynı şekilde devam edilebilir. Ancak diğer nukleoz(t)id analoglarını kullanan sirotik hastalarda tenofovire geçiş yapılması önerilmektedir (51).

2.3. Hepatit C Virüsü

2.3.1. Tanım

HCV, flaviviridae ailesinden tek zincirli 9379 baz çiftine sahip bir RNA virüsüdür (50). Flavivirüs ailesinin üyeleri üç yapısal protein ve tek iplikli RNA genomu içeren zarflı viruslardır. Kapsid (C) protein ve viral RNA, ikozohedral nükleokapsiti oluşturur. Diğer iki protein ise zarfla ilgilidir. Günümüzde Flavivirus ailesi üç cinse bölünmüştür. Flavivirus, Hepatit C virüsü ve Pestivirüs. Pestivirüs cinsi içindeki viruslar (klasik domuz ateşi virüsü ve sığır diyare virüsü) veteriner hekimlerin ilgili olduğu konuların içindedir (4).

Hepatit C virüsü 1988 yılında, transfüzyonla bulaşan ancak hepatit A veya hepatit B viruslarına bağlı olmayan hepatitlerin nedenini araştırmak için yapılan çalışmalar sırasında keşif edilmiştir. Hepatit C virüsünün nonA ve nonB hepatit vakalarının yüzde doksanından sorumlu olduğu bildirilmiştir (4).

Hepatit C virüsleri oldukça heterojendir (4). HCV, aralarında genotip 1'in dünya çapında en yaygın olduğu yedi ana genotipe sahiptir. HCV genotiplerinin dağılımı coğrafyaya göre değişmektedir. Ayrıca her genotipin interferon tedavisine karşı farklı bir duyarlılığı vardır (56).

HCV enfeksiyonu tanısında serolojik testlerden Anti HCV ve virolojik testlerden HCV-RNA (RT-PCR) kullanılır (51);

Anti HCV, tarama testi olarak kullanılmaktadır. Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak “Enzyme Immunoassay” (EIA) testleri kullanılması gerekir. Bu test virus alındıktan sonraki 3-4 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olan hastalarda negatif saptanabilir. HCV-RNA testinin, bu nedenle şüpheli hastalarda HCV enfeksiyonunu göstermek için çalışılması gerekebilmektedir. Tedaviye bağlı olarak veya kendiliğinden viral klirens gerçekleştikten sonra da anti-HCV pozitifliği devam edebilir. Ancak bazı hastalarda kaybolabilmektedir. Anti-HCV taramasının tanımlanmış risk faktörü olan olgularda yapılması önerilmektedir (51).

HCV-RNA, çoğunlukla virüsün alınmasını takiben 1-2 hafta içinde saptanabilir. Viremiyi göstermek için kalitatif RNA testleri kafi olmakla birlikte, tedavi planlanan

hastalarda ve tedavi takibinde HCV RNA'nın kantitatif olarak belirlenmesi gerekmektedir. Kantitatif HCV-RNA testlerinde bakılan alt sınır < 15 IU/mL olarak kabul edilmektedir (51).

2.3.2. HCV Bulaşı ve Korunma

HCV testlerinin zaman içinde artan duyarlılığına ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak, daha fazla sayıda HCV ile enfekte hasta saptanabilmektedir. Başlıca bulaşma yolu da zaman içinde farklılaşmış ve ülkelere göre değişiklikler göstermektedir. HCV tarama testleri kullanılmaya başlamadan önce baskın bulaşma yolu kan transfüzyonu ve damar içi ilaç kullanımı olarak kabul edilmekteydi. Bazı gruplar özellikle yüksek bulaşma riskiyle karşı karşıyadır. Bunlar hemofiliaklar ile hemodiyaliz ve çoklu transfüzyon tedavisi alan hastalarıdır (57).

Günümüzde gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde damar içi ilaç kullanımı, en önemli bulaşma yolu olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bütün yaş grupları ele alındığında; geleneksel medikal prosedürler, güvenli olmayan enjeksiyonlar, kontamine medikal araç ve gereçlerin kullanımı HCV enfeksiyonunun yayılmasında en önemli bulaşma yollarıdır (57). Başlıca Hepatit C bulaşma yolları aşağıdaki Tablo 11'de gösterilmiştir (57).

Tablo 11. Başlıca HCV Bulaşma Yolları

Parenteral (İntravenöz ilaç bağımlıları, güvenli olmayan enjeksiyonlar, transfüzyon, hemodiyaliz, plazma ürünleri alıcıları)
Nozokomiyal (hastalardan hastalara, hastadan sağlık çalışanına yada sağlık çalışanından hastaya)
Vertikal bulaşma (anneden çocuğa)
Cinsel yollarla bulaşma
Ev içi bulaşma
Diğer (İntranazal kokain kullanımı, kozmetik ve “piercing”, kesme ve sünnet gibi işlemler, akupunktur, dövme, önleyici sağlık kampanyaları)

Akut HCV enfeksiyonuna sahip hastaların çoğu parenteral olarak enfekte olmaktadır (50). Günümüzde görülen transfüzyon ilişkili olgular ise, genellikle enfekte

ama henüz anti-HCV pozitifliği oluşmamış pencere dönemindeki hastalardan alınan kan ile bulaşma neticesinde olmaktadır (57).

Hemofilyaklardaki HCV prevalansı, transfüze edilen toplam kan ürünü miktarına ve türüne bağlı olarak değişmektedir. Kriyopresipitatla tedavi edilenlerde %66'dır ama inaktive koagülasyon bileşenleriyle tedavi edilenlerde ve tek donör kriyopresipitatla tedavi edilenlerde genellikle anti-HCV negatiftir ve hemen hemen risk hiç yoktur (57).

Hemodiyaliz ünitelerindeki yüksek HCV prevalansı yalnızca kan transfüzyonu sıklığına bağlı değildir. Hemodiyalizin süresi, diyaliz ünitelerinde hasta ve sağlık personeli ile temasa bağlı bulaşma ve ayrıca yetersiz enfeksiyon kontrolü de diğer nedenler arasındadır (57). Ülkemizde Anti-HCV antikor pozitifliği prevalansı, kronik hemodiyaliz hastalarında %5,2 olarak bildirilmiştir (58).

Nozokomiyal bulaşta, HCV bulaşının ana mekanizması hastadan hastaya bulaşmadır. İnsidansı yüksek olmadığı ve enfeksiyon genellikle asemptomatik olduğu için, hastane kaynaklı HCV enfeksiyonu genellikle tanımlanmaz ve muhtemelen hafife alınır. Uzun veya sık hastaneye yatış gerektiren hastaların HCV edinme riskinin daha yüksek olduğu kuvvetle gösterilmektedir (59).

Damar içi ilaç kullanımının gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde en önemli bulaşma yolu olduğu bildirilmektedir (57). Avrupa Birliği ülkelerinde HCV prevalansı damar içi ilaç kullananlar arasında ülkeden ülkeye %30 ile %98 arasında değişmektedir (60).

AHC, gebelikte oldukça nadir görülür. Kronik Hepatit C (KHC) gebelikte AHC'ye göre çok daha yaygındır. Genel olarak hamileliğin hepatit C enfeksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Ayrıca kronik hepatitin hamileliğin seyri veya yeni doğan bebeğin doğum ağırlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu düşünülmemektedir. Annenin anti-HCV pozitif olduğu biliniyorsa, HCV için anneden çocuğa bulaşma oranı genel olarak %3-%5 civarındadır (61).

HCV cinsel ilişki yoluyla bulaşabilir, ancak HIV ve HBV gibi cinsel yolla bulaşan diğer virüslerden çok daha az bulaşıcıdır. HCV RNA, genital sıvılarda saptanabilir, ancak bulaşıcılığına dair henüz hiçbir kanıt bulunamamıştır. HCV'nin cinsel yolla bulaşı, genital eroziv lezyonlarla birlikte cinsel yolla bulaşan diğer

enfeksiyonlar veya genital mukozanın aşınması ile travmatik cinsel ilişki yoluyla artış gösterebilir (62).

Yapılan bir meta-analizde, HCV pozitif bir kişiyle aynı evde yaşamının HCV enfeksiyonu yönünden bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (63).

Hastanelerde ve diğer sağlık merkezlerinde saptanabilir HCV RNA'sı pozitif olan bireylere ait iğnelerin sağlık çalışanlarına saplanması sonrası bulaşma oranı yaklaşık %6,1 olarak bulunmuştur. Sağlık çalışanları ile normal popülasyon incelendiği zaman iki grup arasındaki HCV prevalansı hemen hemen aynı bulunmuştur (57).

HCV enfeksiyonundan korunmaya yönelik çalışmaların amacı, HCV enfeksiyonu sıklığını azaltmaktır. Günümüzde etkili bir aşısı bulunmayan HCV enfeksiyonu bulaşımının önlenmesi için, risk faktörlerinin azaltılması ya da ortadan kaldırılması gerekir. Buna yönelik faaliyetleri kapsayan, primer korunma önlemleri ile HCV ile enfekte hastaların erken yakalanması ve tedavilerinin planlanmasını kapsayan sekonder önlemler etkili bir şekilde uygulanmalıdır (64).

Hepatit C virüsü enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi için stratejiler ve tavsiyeler Tablo 12'de gösterilmiştir (64).

Tablo 12. HCV Enfeksiyonu Önlenmesi

Primer Önlemler
Plazma, kan, meni ve organ vericilerinde tarama testlerinin yapılması
Plazmadan elde edilmekte olan ürünlerin virüs inaktivasyonu
Risk azaltmak için danışmanlık hizmetleri verilmesi
Enfeksiyon kontrol uygulamaları başlatılması ve devam ettirilmesi
Sekonder Önlemler
Risk altındaki kişilerin saptanması, danışmanlık hizmeti verilmesi ve testleri yapılması
Enfekte kişilerin tıbbi takiplerinin yapılması

2.3.3. Epidemiyoloji ve Patogenez

DSÖ'ne göre, 2015 yılında 71 milyon kişi HCV enfeksiyonu ile yaşıyordu. Bu sayı yaklaşık dünya nüfusunun yüzde 1'ini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonu, heterojen bir şekilde dağılmıştır. Avrupa ve Doğu Akdeniz bölgelerinde daha yaygındır ama ülkeler ve bölgeler arasındaki yaygınlığı da değişiklik göstermektedir (7).

DSÖ'ne verilerine göre, HCV virüsü prevalansında yükseklik olarak ilk sırada Doğu Akdeniz Bölgesi gelmektedir. Bu bölgeyi Avrupa Bölgesi takip eder. Bölgelere göre HCV enfeksiyonu yaklaşık prevalansı ve nüfus dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir (7).

Tablo 13. HCV Prevalansı ve Nüfus Dağılımı

Bölgeler	HCV enfeksiyonu yaklaşık prevalansı (%)	HCV enfeksiyonu ile yaşayan yaklaşık nüfus (milyon kişi)
Doğu Akdeniz Bölgesi	2,3	15
Avrupa Bölgesi	1,5	14
Afrika Bölgesi	1,0	11
Amerika Bölgesi	0,7	7
Batı Pasifik Bölgesi	0,7	14
Güneydoğu Asya Bölgesi	0,5	10
Toplam	1,0	71

Ülkemizde anti-HCV seropozitifliği yaklaşık % 1'dir. Yapılan bir çalışmada artan HCV prevalansı ile ilişkili tek risk faktörünün 50 yaşından büyük olmak olduğu gösterilmiştir (8).

Enfekte kişilerde viral replikasyon, hepatositlerde ve muhtemel olarak mononükleer hücrelerde (LY'ler ve makrofajlar) oluşmaktadır. Karaciğer hücrelerinin harabiyeti, viral gen ürünleri aktivitesinin direkt etkisi ve sitotoksik T hücreleri dahil konak immün yanıtının sonunda oluşmaktadır (4).

Genel olarak DNA virüsleri, kronik infeksiyonlarda malignite oluşumu ile ilişkilendirilmekte ise de genelde RNA virüslerinde bu durumdan bahsedilmez. Ancak HCV virüsünün bazı suşları siroz olmaksızın hepatosellüler kanser gelişmesi ile bağlantılı bulunmuştur. HCV'nin kor geni özel alelleri, hepatosellüler karsinoma gelişmesi ile çok yakın ilişkilidir. Variyant kor gen alelleri, interferon- γ tedavisine yanıt alınamadığı durumlarda karşımıza çıkabilmektedir.

2.3.4. Akut HCV Enfeksiyonu

AHC tanısı 2 şekilde konulabilir. Bunlardan bir tanesi; daha önceden Anti HCV bakılmış olup sonucu negatif olan ve son altı ay içerisinde semptomlu yada semptomsuz anti HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılır. HCV-RNA test sonucu

pozitif gelirse AHC tanısı konulur. Eğer Anti HCV pozitif olduğu halde HCV-RNA negatif ise üç ay sonra HCV-RNA yeniden bakılması önerilmektedir.

Diğer yöntem ise Anti-HCV pozitiflik yada negatiflik öyküsü bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalar ($ALT > 10$ kat artmış ve sarılık), diğer akut hepatit nedenleri ekarte edildikten sonra, Anti HCV pozitif veya negatif olması farketmeksizin HCV-RNA pozitif ise AHC tanısı alır (51).

HCV'ye maruziyet öyküsü olan bir hasta varsa ilk 2 hafta içerisinde anti HCV negatif saptanabileceğinden en geç 12. haftada Anti HCV ile HCV-RNA'ya birlikte bakılması önerilir (51).

AHC enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %15-25'inde sarılık görülmektedir, çoğu kişi hastalığı subklinik olarak geçirmektedir. Genel olarak ortalama inkübasyon periyodu 50 (14-120) gündür. İkter öncesi dönemde iştahta azalma, yorgunluk, sağ üst kadranda ağrı ve 2-10 gün kadar süren hafif ateş olabilmektedir. Sarılık 1-2 haftada kaybolur ve sarılık hikayesi olan hastaların oldukça azı kronikleşebilir. HCV enfeksiyonundan günler sonra, HCV RNA pozitifleşmekte ve yaklaşık olarak 8 haftaya kadar pozitif kalabilmektedir. HCV RNA, sarılık ortaya çıkmadan önce serumda pozitifleşmekte ve hastalık süresince dalgalı bir seyir izlemektedir. Anti-HCV testi bulaştan sonra 8 haftada pozitifleşmektedir. Semptomatik akut enfeksiyonlu hastaların hemen hemen yarısında ilk muayenede anti-HCV pozitif olarak saptanabilmektedir. Ancak subklinik hastalarda anti-HCV pozitifleşmesi gecikebilmektedir (50).

AHC enfeksiyonu tanısı yüksek şüphe gerektiren bir tanıdır. Hastalığın erken dönemlerinde HCV RNA testi pozitif bulunur ve tekrarlayan antikor testleri ilerleyen dönemde pozitif saptanabilmektedir. Bulaştan 6-12 hafta (1-26 hafta arası) sonra serum aminotransferaz düzeyleri yükselir ve düzey değişken olarak saptanmaktadır (50).

AHC enfeksiyonu ile yeni tanı konmuş KHC enfeksiyonu her zaman birbirinden ayırt edilemeyebilir, çünkü her iki durumda da HCV RNA ve anti-HCV antikor testleri pozitif bulunabilir. Yakın zamanda bulaş hikayesi, antikor testi negatifken HCV RNA'nın pozitif olması, akut enfeksiyonu düşündüren semptomlar ve serum aminotransferaz düzeyleri yol gösterici olur. Karaciğer biyopsisinde belirgin fibröz görülmesi kronik hastalığın lehinedir (50).

Akut enfeksiyon semptomlarının olmaması ve kronikleşme olasılığının oldukça yüksek olması (%85) sebebiyle HCV enfeksiyonu bir kişide uzun bir süre boyunca

pozitif olabilir ve sessiz kalıp yıllar sonra son dönem karaciğer hastalığı şeklinde karşımıza gelebilir. Bu nedenle, riskli kişilerde enfeksiyon taraması yapılması gerekir. Fulminan karaciğer yetmezliği, AHC enfeksiyonuna bağlı nadir olarak görülür ama altta yatan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık olarak görülmektedir (50).

2.3.5. Kronik HCV Enfeksiyonu

En az 6 ay boyunca anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği devam eden kişilere KHC tanısı konulmaktadır. Bazı KHC vakalarında tek başına HCV-RNA pozitifliği görülebilir (51).

KHC'yi tek başına bir hastalık olarak tanımlamamak gerekmede daha çok klinikopatolojik bir sendrom olarak tanımlanmalıdır. Karaciğerde histopatolojik olarak nekroenflamasyon ve fibrozla karakterize değişiklikler olmaktadır (65).

Hepatit C sessiz ve sinsi seyirlidir ve çoğu defa rutin biyokimyasal ve serolojik taramalarda tanı koyulmaktadır. Siroz ve ciddi karaciğer hastalığı gelişmedikçe klinik belirtiler hafif seyreder veya hiç görülmez. HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %15'i spontan olarak iyileşirken, yaklaşık %25'i ise asemptomatik, aminotransferaz seviyeleri normal ve benign histolojiye sahip olgulardan oluşmaktadır. Geri kalan yaklaşık %60 ise kronikleşmektedir. Kronikleşen olgulardan yaklaşık %20-30'u siroz ve terminal dönem karaciğer hastalığına ilerler. KHC enfeksiyonlu olgular arasında siroza ilerleme olasılığının yüksek olduğu durumlar; enfeksiyonun ileri yaşta alınması (daha sık erkek cinsiyet), obezite, alkol kullanımı (>50g/gün), steatoz varlığı ve HIV koenfeksiyonudur. Siroza ilerlememiş olan KHC'de hepatoselüler karsinom gelişme riski daha düşüktür (66). HCV enfeksiyonunun kronikleşmesinde rol oynayan risk faktörleri Tablo 14'de gösterilmiştir (67).

Tablo 14. HCV Enfeksiyonunun Kronikleşmesi ile İlişkili Faktörler

Akut HCV enfeksiyonunun asemptomik seyretmesi
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Siyah ten renginde olmak
Bağışıklıkta baskılanma
Eşlik eden enfeksiyon
HLA-DRB1 ve DQB1 alellerine sahip olmamak
IL28B polimorfizmi (T/T aleli)
Genotip 3 dışındaki diğer genotipler
AHC sırasında; -Yüksek viral yük (ten rengi beyaz olanlarda) -HCV yapısal proteinlerine karşı nötralize eden antikorların düşük düzeyde olması -HCV bağlandıktan sonra hücreye girişini nötralize edecek konak yanıtının olmaması -HCV-özgü CD4 T-hücreyi yanıt sürekliliğinin olmaması

2.3.6. Komplikasyonlar

KHC’de esansiyel miks kriyoglobülinemi, vaskülit, membranoproliferatif glomerülonefrit, monoklonalgamopati, sjögren sendromu ve porfiriya kutanea tarda gibi ekstrahepatik sendromlar görülebilmektedir (66).

Tablo 15’de HCV enfeksiyonunda görülen ekstrahepatik bulgular gösterilmiştir (65).

Tablo 15. Hepatit C Enfeksiyonunun Görülen Ekstrahepatik Bulgular

Halsizlik ve fibromiyalji
Kriyoglobülinemi
Lenfoma
Otoimmün sitopeni
Porfiri kutena tarda
Liken planus
Vaskülit
Glomerülonefrit
Otoimmün bozukluklar

Halsizlik, KHC enfeksiyonu taşıyan hastaların yaklaşık olarak %53’ünde saptanmaktadır ve bunların yaklaşık %17’sinde şiddetli şekilde seyretmektedir. Ayrıca KHC enfeksiyonu taşıyan hastaların %19’unda fibromiyalji saptanmıştır (68).

Mikst kriyoglobülinemi HCV enfeksiyonunun en sık görülen karaciğer dışı bulgularından bir tanesidir. Mikst kriyoglobülinemi immün komplekslerin oluşması ile karakterize bir bulgudur. KHC enfeksiyonuna sahip hastaların % 54’ünde görülmektedir (69).

HCV enfeksiyonu olan hastalarda farklı tipte ve klinik olarak anlamlı immün aracılı sitopeniler olabilir. Hemolitik anemi ve şiddetli trombositopeni en sık gözlenen sitopenilerdir (70).

HVC enfeksiyonu böbrekleri etkileyebilir ve hasara sebep olabilir. Membranoproliferatif glomerulonefrit, hasar olan hastaların %85’inde olan en yaygın böbrek lezyonuydu ve bunu Membranöz Nefrit ve mesangioproliferatif glomerülonefrit izler (71).

2.3.7. Tedavi

AHC tanısı konulur konulmaz, hemen direkt etkili antiviraller ile tedavi başlanmalıdır.

Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte olanlarda Sofosbuvir + Ledipasvir tedavisi 8 hafta

Genotip 1b ile enfekte olanlarda Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir tedavisi 8 hafta kullanılabilir. Alternatif olarak diğer tedaviler

Bütün genotiplerde Glecaprevir + Pibrentasvir tedavisi 8 hafta

Sofosbuvir + Velpatasvir tedavisi 8 hafta

Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir tedavisi 8 haftadır (72).

KHC enfeksiyonunda tedavi almamış veya deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV-RNA pozitif hastalar tedavi adayı olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer veya karaciğer dışı herhangi bir sebeple yaşam beklentisi sınırlı olan (bir yıldan daha kısa) hastalarda tedavi önerilmemektedir. Ancak bu durumlar hasta bazında ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir (51).

Tedavi öncesinde değerlendirme tüm hastalara yapılması gerekmektedir. Hepatit C virusu ile enfekte olan her hasta tedavi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle yada nakil dışı hepatoselüler karsinom nedeniyle yaşam beklentisi 1 seneden daha az olan hastalar dışındaki bütün hastaların tedavi edilmemesinin haklı bir gerekçesi bulunmamaktadır (51).

-Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılması gerekir. Tedavinin şekli ve tedavinin süresi genotip ve subtipten değişir.

-Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir. Çünkü ileri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini, rejimini ve tedavi sonrasında görülen prognoz ve takibi belirlemektedir.

-Korbid durumların araştırılması gerekir. Hepatit B ve HIV koinfeksiyonu yönünden özellikle araştırma yapılması gerekir. Alkol kullanımının sorgulanması önemlidir, varsa kullanımı azaltılması gerekmektedir.

-Hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar hastalığın bulaş yolları ve korunma konusunda aydınlatılmalıdır. Tedavi sırasında gebeliğin önlenmesi konusunda bilgilendirilmelidirler.

-Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirilmeli ve ilaç etkileşimleri irdelenmelidir.

-Tedavi verilemeyen hastaların izlenmesi önemlidir. Eğer hiçbir hastaya tedavi verilemiyorsa, tedavi alamayan hastalar en geç 6 ayda bir karaciğer hastalığının durumu bakımından değerlendirilmelidir (51).

Tedavi sonunda beklenen yanıt, tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir. Kalıcı virolojik yanıt ise tedavi bittikten sonraki 12. haftada veya 24. haftada serumda araştırılan HCV RNA'nın saptanamamasıdır. Relaps ise tedavi sonrasında virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir(51).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Modeli

Bu çalışma kesitsel nitelikte bir prevalans bir çalışmasıdır.

3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil/Enfeksiyon polikliniğine COVID-19 şüphesi ile başvuran, COVID-19 PCR testi uygulanan ayrıca rutin kan tetkiki istenen hastalardan PCR test sonucu pozitif çıkan ve PCR pozitifliği nedeni ile COVID-19 servisine yatan hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem

Çalışmanın evrenini, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil/Enfeksiyon polikliniğine 1 Ocak 2021-30 Haziran 2021 tarihleri arasında 6 ayda başvuran COVID-19 hastaları oluşturmaktadır. Çalışma periyodu süresince gelen çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların tamamı sıra ile çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 1026 hasta ile sonlandırılmıştır.

3.4. Çalışmanın Tekniği

COVID-19 polikliniğine başvuran, 18 yaş üzerinde olan her hastaya çalışma hakkında önce bilgi verilmiş, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı ve sözlü onamları alınarak bir tüp kan alınmış ve yüz yüze görüşülerek hazırlanan olgu bilgi formu araştırmacı tarafından hemen poliklinikte uygulanmıştır. PCR sonuçları pozitif gelenler çalışmaya dahil edilmiştir. PCR sonucu negatif gelenlerin ise doldurulmuş olan anket formları ve kan numuneleri çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların sonuçları nükleus sisteminden kontrol edilmiştir.

Olgu bilgi formu; cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, tanı alınan hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, sarılık risk faktörleri, hastaneye geliş şikayeti, akciğer tomografisi çekilip çekilmediği, COVID-19 için tedavi alıp almadığı, tedavi

olarak ne verildiği gibi sosyodemografik bilgiler ve komorbidite ile alakalı 14 sorudan oluşmuştur.

Çalışmaya katılan hastalardan hepatit markerları olan HBsAg, anti-Hbs, anti-Hbc IgG, anti HCV düzeylerini ölçmek amacıyla steril şartlara uygun olarak kolun antecubital bölgesinden bir tüp venöz kan numunesi (3-5 cc) alınmıştır. Bu işlem bireylerin hayati fonksiyonlarını tehlikeye atmamıştır. Alınan numuneler araştırmacı tarafından saklama kaplarına konulacak ve aynı gün içinde değerlendirilmek üzere laboratuvara teslim edildi.

Labaratuvara gönderilen kan numuneleri, 10000 devir/dk da 10 dk santrifüj edilerek -20 derecede çalışılacağı güne kadar saklandı. HbsAg, anti-Hbs, anti Hbc IgG, anti HCV düzeyleri Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Roche firmasının Cobas e 601 cihazıyla elektrokemiluminesan immunolojik test yöntemiyle çalışıldı.

Hepatit B enfeksiyonu tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır. HBV antijen ve antikorlarını saptamak üzere farklı duyarlılık ve özgüllükte serolojik testler geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ve duyarlılık /özgüllüğü en yüksek olanlar RIA ve EIA'dır. Bu yöntemlerle kanda 0.25-0.5 ng/mL HBsAg ve 1 mIU/mL anti-HBs saptanabilir. Bu testlerin çalışma prensibi sandviç veya kompetitif bağlanma temeline dayalıdır.

Bizim çalışmamızda, Roche Elecsys® Anti-HBs II kullanılarak, insan serumu ve plazmasında bulunan anti- HBs kantitatif olarak belirlendi. Test elektro kemiluminesan immunolojik test teknolojisi kullanan iki adımlı bir immunolojik tetkiktir. İlk adımda, örnek, biotinli HBsAg ve ruthenium kompleks etiketli HBsAg sandviç kompleksi oluşturmak üzere birleştirilir. İkinci inkübasyonda streptavidin kaplı mikropartiküllerin eklenmesiyle biotin ve streptavidin birleşerek solid faza bağlanır. Bağlı partiküller manyetik olarak elektrod yüzeyine tutunur. Bağlı olmayanlar ise yıkama basamakları ile ortamdan uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması ile ortaya çıkan kemiluminesan emisyon ölçülür (photomultiplier ile). Örnekteki anti-HBs miktarı ve ölçülen emisyon arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Örnekte bulunan anti-HBs'nin konsantrasyonu, önceden oluşturulmuş Anti-HBs kalibrasyon eğrisi kullanarak belirlenmiştir. Numunedeki konsantrasyon 10.0 mIU/mL'den büyük veya eşit ise, numune anti-HBs için reaktif olarak değerlendirilir. 10.0 mIU/mL'den düşük anti-HBs

konsantrasyonuna sahip numuneler Anti-HBs tetkiki ile nonreaktif olarak değerlendirilir. Genel spesifiklik %99,00 ile %99,78, hassasiyet ise %100 olarak tahmin edildi.

Hepatit C enfeksiyonu tanısında kullanılacak olan Roche, Elecsys Anti-HCV II kiti, insan serumu ve plazmasında bulunan anti-HCV'nin kalitatif tayini için elektrokemiluminesan immünolojik tetkik teknolojisini kullanan iki adımlı bir immünolojik tetkiktir. Numunede anti-HCV yokluğu veya varlığı, reaksiyondaki kemiluminesan sinyal aktif bir kalibrasyonla belirlenen cut-off sinyaliyle kıyaslanarak tespit edilir. Reaksiyondaki kemiluminesan sinyal, cutoff sinyali seviyesinde veya üstündeyse, numune anti-HCV için reaktif kabul edilir. Genel spesifiklik, %99,66 ila 99,85 arası hassasiyet %99,61 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca COVID-19 PCR pozitif vakalardan başvuru sırasında COVID-19 polikliniğinde rutin olarak istenen testler içinden AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek bilirubin ve Hemogram test sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece HBs Ag, Anti HBs, Anti HBc IgG, Anti HCV testleri için hizmet satın alınmıştır.

3.5. Çalışmanın Etik yönü ve Onamı

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Tarih: 04.12.2020, Karar No: 2020/14 sayı, etik kod: 2011-KAEK-2) (Ek-1). Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Konusunda Bilimsel Araştırma Çalışmaları'ndan bu çalışmayı yapmak için izin alınmıştır. Ayrıca Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Başhekimliği'nden COVID-19 polikliniği ve servisinde çalışma yapmak için onay alınmıştır. Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 20.TUS.011 kodlu proje ile desteklenmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler için sayı ve yüzde gösterimi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ya da medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Veriler normal dağılıma uygun

dağılmadığından 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 3 ve daha çok grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. İki faktörlü varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırılmasında Bonferroni testi kullanıldı. Tüm analizler için yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçildi. Tüm analizlerin değerlendirilmesinde SPSS 20 paket programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Sosyo-Demografik Özellikleri

Çalışma, yaşları 18 ile 80 arasında olan 1026 COVID-19 hastası ile yapıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $45,11 \pm 16,12$ bulundu. Çalışmamızda medyan yaş 44 (18-80)'dir.

Demografik özellikler cinsiyet, meslek, medeni durum, eğitim durumu ve yaşadığı yer olarak değerlendirilmiştir.

Cinsiyet: Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %46,4'ü (n=476) erkek ve %53,6'sı (n=550) kadındır.

Meslek: Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %25,7'si (n=264) ev hanımı, %15,8'i (n=162) memur, %13,6'sı (n=140) serbest meslektir.

Medeni durum: Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %67,4'ü (n=692) evlidir.

Eğitim durumu: Çalışmaya katılan COVID-19 hastaları eğitim durumuna göre 6 grupta değerlendirilmiştir. Katılımcıların %30,0'u (n=308) lise mezunudur.

Yaşadığı yer: Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %67,4'ü (n=692) il merkezinde yaşamaktadır.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Sosyo-Demografik Özellikleri

Özellikler	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	476	46,4
Kadın	550	53,6
Meslek		
Ev hanımı	264	25,7
Memur	162	15,8
Serbest Meslek	140	13,6
İşçi	164	16
Emekli	143	13,9
Çiftçi	67	6,5
Öğrenci	60	5,8
İşsiz	26	2,5
Medeni durum		
Evli	67,4	692
Bekar	21,0	215
Dul	7,3	75
Boşanmış	4,3	44
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	80	7,8
İlkokul	243	23,7
İlköğretim/Ortaokul	194	18,9
Lise	308	30,0
Üniversite	201	19,6
Yaşadığı yer		
Köy	210	20,5
İlçe	124	12,1
İl	692	67,4
Sigara Kullanımı		
Evet	321	31,3
Hayır	705	68,7
Alkol Kullanımı		
Evet	209	20,4
Hayır	817	79,6

4.2. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Komorbid Hastalıkları

Çalışmamıza katılan hastalardan bilinen hastalığı olmayanların oranı %55,4 (n=568)’dir. Çalışmamıza katılan hastaların en sık eşlik eden hastalığı %19,3 (n=198)

ile hipertansiyon, %13,5 (n=139) ile diyabetes mellitus ve %13,3 (n=137) ile obezite olarak bulundu. Katılımcıların komorbid hastalıkları Tablo 17’de özetlenmiştir.



Tablo 17. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Komorbid Hastalıkları

Komorbid Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon		
Var	198	19,3
Yok	828	80,7
Diyabetes Mellitus		
Var	139	13,5
Yok	887	86,5
Obezite		
Var	137	13,4
Yok	889	86,7
Kronik Akciğer Hastalığı		
Var	100	9,7
Yok	926	90,3
Kronik Kalp Hastalığı		
Var	57	5,6
Yok	969	94,4
Tiroid Hastalığı		
Var	45	4,4
Yok	981	95,6
Hiperlipidemi		
Var	40	3,9
Yok	986	96,1
Kanser		
Var	24	2,3
Yok	1003	97,7
Romatolojik Hastalıklar		
Var	15	1,5
Yok	1010	98,4
Kronik Böbrek Hastalıkları		
Var	13	1,3
Yok	1013	98,7
Nörolojik Hastalıklar		
Var	12	1,2
Yok	1014	98,8
Hematolojik Hastalıklar		
Var	4	0,4
Yok	1022	99,6

4.3. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Şikayetleri

Çalışmamıza katılan hastaların %4,8'inin (n=49) temaslı oldukları için kontrol PCR test sonuçları pozitif çıkmıştır. Ancak aktif şikayetleri yoktur.

Aktif şikayeti bulunan hastalar arasında ise en fazla öksürük %39,9 (n=409), halsizlik %34,3 (n=352), ateş %26,1 (n=267) şeklinde sıralanmaktadır. COVID-19 hastalarında başvuru sırasında bulunan şikayetler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. COVID-19 Hastalığında Görülen Şikayetler

Şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Öksürük	409	39,9
Halsizlik	352	34,3
Ateş	267	26,1
Nefes Darlığı	206	20,1
Kas Ağrısı	202	19,6
Boğaz Ağrısı	179	17,4
Eklem Ağrısı	145	14,2
Baş Ağrısı	110	10,7
Tat ve Koku Kaybı	100	9,7
İshal	42	4,1
Burun Akıntısı	39	3,8
Mide Bulantısı	38	3,7

4.4. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların %49,9'una (n=512) Toraks BT çekilmiştir. Toraks BT çekilen hastaların yaş ortalaması $51,07 \pm 15,55$ 'dir. Toraks BT çekilen hastaların %53,7'si (n=275) kadın, %46,3'ü (n=237) erkektir. Toraks BT çekilen hastaların %60,5'inde (n=310) COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusu vardır. Toraks BT çekilen hastaların %39,5'inde (n=202) COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusunun olmadığı belirlenmiştir.

4.5. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaları Tarafından Alınan Medikal Tedaviler

Hastaların %6,1'i (n=61) herhangi bir tedavi almamıştır. Favipiravir tedavisi alanlar %89,9'unu (n=921) oluştururken, hidroksiklorokin alanlar %4,1'ini (n=42) oluşturmaktadır.

4.6. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaların Hepatit B ve Hepatit C Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan COVID-19 hastalarının Hepatit B ve Hepatit C risk faktörleri bulundurması açısından ilk sırada diş tedavisi almış olmak %57,8 (n=593), gelmektedir. Enkefte edebilecek delici veya kesici alet tarafından yaralanmak %54,3 (n=557) ve cerrahi müdahale/ameliyat öyküsü %50,2 (n=515) olarak tespit edilmiştir. Viral hepatit enfeksiyonları risk faktörleri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sarılık Öyküsü		
Var	327	31,9
Yok	699	68,1
Yaşadığı Evde Hepatit B veya Hepatit C Taşıyıcısı		
Var	76	7,4
Yok	950	92,6
Kan Nakli		
Var	57	5,6
Yok	969	94,4
İnfekte Edici/Delici Alet Yaralanması		
Var	557	54,3
Yok	469	45,7
Dövme, Piercing, Hızma, Kulak/Cilt Delme		
Var	502	48,9
Yok	524	51,1
Birden Çok Cinsel Partner		
Var	92	9,0
Yok	934	9,1
Diş Tedavisi		
Var	593	57,8
Yok	433	42,2

4.7. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Bilinen Hepatit B ve Hepatit C Yönünden İncelenmesi

COVID-19 hastalarının % 2,2'sinde (n=23) daha önceden bilinen Hepatit B ve Hepatit C öyküsü vardır.

HBV enfeksiyonu ile enfekte olup iyileşen sayısı %1 (n=10), HBV taşıyıcısı %0,8 (n=8), kronik HBV %0,4 (n=4) ve kronik HCV ile enfekte olan %0,1 (n=1) şeklindedir.

Tablo 20'de çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının bilinen Hepatit B ve Hepatit C öyküleri gösterilmiştir.

Tablo 20. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Bilinen Hepatit B ve Hepatit C Öykü Durumu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilinen Hepatit Öyküsü Yok	1003	97,8
Bilinen Hepatit Öyküsü Var	23	2,2
HBV Geçirmiş	10	1
HBV Taşıyıcısı	8	0,8
Kronik HBV	4	0,4
Kronik HCV	1	0,1

4.8. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Ailede Bilinen Karaciğer Hastalığı Yönünden İncelenmesi

Ailesinde bilinen karaciğer hastalığı veya viral hepatit olan hastalar çalışmamıza katılan hastaların %9,9'unu (n=102) oluşturmakta iken ailesinde bilinen karaciğer hastalığı veya hepatit öyküsü olmayan hastalar %90,1'ini (n=924) oluşturmaktadır. Ailesinde bilinen karaciğer hastalığı ve hepatit öyküsü olan hastalardan anne/baba karaciğer kisti %2,3 (n=23), anne/baba karaciğer yağlanması %2,0 (n=21), anne/baba siroz % 1,3 (n=13), anne/baba kronik HBV % 1,2 (n=12)'dir.

4.9. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda HBsAg seroprevalansı %1,4 (n=14); AntiHbs seroprevalansı %48,5 (n=498); AntiHbc IgG seroprevalansı %18,2 (n=187); Anti HCV seroprevalansı %0,5 (n=5) saptanmıştır.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının hepatit seroloji sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında sadece AntiHbs sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Kadınlarda AntiHbs negatif olma durumu erkeklerden daha yüksek bulundu (p=0,034).

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının hepatit seroloji sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında HBsAg, AntiHbc IgG, AntiHCV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,785; p=0,716; p=0,774).

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının cinsiyete göre hepatit seroloji sonuçları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Hepatit Seroloji Sonuçları

		Toplam		Kadın		Erkek		X ²	p
		n	%	n	%	n	%		
HBsAg	Pozitif	14	1,4	7	1,3	7	1,5	0,074	0,785
	Negatif	1012	98,6	543	98,7	469	98,5		
AntiHbs	Pozitif	498	48,5	250	45,5	248	52,1	4,512	0,034
	Negatif	528	51,5	300	54,5	228	47,9		
AntiHbc IgG	Pozitif	187	18,2	98	17,8	89	18,7	0,132	0,716
	Negatif	839	81,8	452	82,2	387	81,3		
Anti HCV	Pozitif	5	0,5	3	0,5	2	0,4	0,083	0,774
	Negatif	2021	99,5	547	99,5	474	99,6		

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının hemogram değerlendirmesi Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. COVID-19 Hastalarının Hemogram Değerlendirmesi

Değişken	n	%
WBC	1026	100
Azalmış	63	6,1
Normal	825	80,4
Artmış	138	13,5
NEU/LY	1026	100
≥3,2	284	72,3
≤3,2	742	27,7
NEU	1026	100
Azalmış	23	2,2
Normal	788	76,8
Artmış	215	21,0
LY	1026	100
Azalmış	243	23,7
Normal	772	75,2
Artmış	11	1,1
HGB	1026	100
Azalmış	531	51,8
Normal	458	44,6
Artmış	37	3,6
PLT	1026	100
Azalmış	110	10,7
Normal	845	82,4
Artmış	71	6,9

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının biyokimyasal bulgularının değerlendirmesi Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. COVID-19 Hastalarının Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirmesi

Değişken	n	%
AST	1026	100
Normal	929	90,5
Artmış	97	9,5
ALT	1026	100
Normal	897	87,4
Artmış	129	12,6
GGT	1026	100
Normal	953	92,9
Artmış	73	7,1
Total Bilirubin	1026	100
Normal	996	97,1
Artmış	30	2,9
Direk Bilirubin	1026	100
Normal	919	89,6
Artmış	107	10,4
İndirek Bilirubin	1026	100
Normal	1005	98,0
Artmış	21	2,0
CRP	700	100
Normal	301	43,0
Artmış	399	57,0
Ferritin	421	100
Normal	200	47,5
Artmış	221	52,5

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları cinsiyete göre karşılaştırıldığında hemogram değerleri NEU/LY, WBC, NEU, HGB, PLT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,032$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,001$). Erkeklerde NEU/LY, WBC, NEU, HGB sayısı yüksek; PLT sayısı düşük saptandı. LY açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,387$).

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal testler olan AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek Bilirubin, CRP, Ferritin açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$). Erkeklerde AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek Bilirubin, CRP, Ferritin sayısı yüksek saptandı.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının cinsiyete göre laboratuvar bulguları Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Laboratuvar Bulguları

	Toplam Mean±SS Medyan (min-max)	Kadın Mean±SS Medyan (min-max)	Erkek Mean±SS Medyan (min-max)	p
NEU/LY	3,46±6,84 2,2 (0,46-177)	3,03±3,47 2,1 (0,46-41,50)	3,95±9,30 2,30 (0,50-177)	0,032
WBC	7,31±2,86 6,80 (0,10-26,00)	7,11±2,95 6,50 (1,90-26,00)	7,54±2,73 7,20 (0,10-24,40)	0,001
NEU	4,67±2,56 4,05 (0,12-24)	4,53±2,62 3,85 (0,60-24,00)	4,82±2,48 4,3 (0,12-20,60)	0,002
LY	1,80±0,86 1,80 (0,05-10,00)	1,84±0,85 1,80 (0,30-10,00)	1,88±0,88 1,80 (0,05-7,80)	0,387
HGB	13,72±2,04 13,90 (4,40-19,30)	12,83±1,65 13,00 (4,40-16,50)	14,75±1,95 15,10 (5,60-19,30)	0,001
PLT	246,77±81,59 239 (3,80-647)	255,70±80,75 249 (3,80-627,0)	236,45±81,43 228 (3,90-647,00)	0,001
AST	26,56±35,85 20 (4-830)	24,51±21,05 19 (4-276)	28,92±47,44 22 (8-830)	0,001
ALT	26,49±37,60 19 (1-840)	21,73±23,29 16 (1-291)	31,98±48,65 24 (5-840)	0,001
GGT	29,91±36,43 20 (2-411)	24,65±31,20 17 (2-411)	35,98±40,85 25 (4-358)	0,001
Total Bilirubin	0,48±0,48 0,40 (0,06-12,60)	0,41±0,27 0,35 (0,06-3,70)	0,55±0,63 0,450 (0,09-12,60)	0,001
Direk Bilirubin	0,18±0,31 0,15 (0,01-9,50)	0,16±0,13 0,14 (0,00-2,20)	0,21±0,44 0,17 (0,01-9,50)	0,001
İndirek Bilirubin	0,29±0,23 0,24 (0,01-3,1)	0,25±0,18 0,21 (0,01-1,55)	0,34±0,27 0,28 (0,01-3,10)	0,001
CRP	2,16±4,17 0,66 (0,01-39,8)	1,83±3,81 0,59 (0,01-32,00)	2,53±4,52 0,80 (0,01-39,80)	0,004
Ferritin	269,55±364,83 139 (1-2001)	194,27±347,39 77 (1-2001)	352,74±366,41 226 (4-2001)	0,001

4.10. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Yaş Aralıklarına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre AntiHbs ve AntiHbc IgG seroloji sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. ($p=0,001$; $p=0,001$). ≤ 25 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre AntiHbs değeri yüksek saptandı. 26-35 yaş aralığında ise 36-45, 46-55, 56-65 yaş aralıklarına göre AntiHbs değeri yüksek saptandı. ≥ 66 Yaş ve 56-65 Yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre AntiHbc IgG değeri yüksek saptandı.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre HBsAg, AntiHCV seroloji sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,462$; $p=0,270$).

Tablo 25’de yaş aralıklarına göre hepatit seroloji sonuçları gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hemogram değerleri NEU/LY, NEU, LY, HGB, PLT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $P=0,028$).

NEU/LY, NEU sayısı ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre yüksek saptanmıştır. LY sayısı ≥ 66 yaş aralığında; 36-45, 26-35, 46-55 yaş aralıklarına göre düşük bulunmuştur. HGB sayısı ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre düşük, 36-45 yaş aralığında; 26-35 ve ≤ 25 yaş aralıklarına göre düşük saptanmıştır. PLT sayısı 56-65 yaş aralığında; ≤ 25 ve 36-45 yaş aralıklarına göre düşük bulunmuştur.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre karşılaştırıldığında WBC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,173$).

Tablo 26’da yaş aralıklarına göre hemogram bulguları gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında biyokimyasal testler AST, ALT, GGT, Direk Bilirubin, CRP, Ferritin açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,013$; $p=0,001$; $p=0,001$).

AST değeri ≥ 66 , 56-65, 46-55 yaş aralıklarında; diğer yaş aralıklarına göre yüksek saptanmıştır. ALT değeri 56-65 ve 46-55 yaş aralıklarında diğer yaş aralıklarına göre yüksek saptanmıştır.

GGT değeri ≥ 66 , 56-65 ve 46-55 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre yüksek; 36-45 yaş aralığında ise ≤ 25 aralığına göre yüksek saptanmıştır.

Direk bilirubin değeri ≥ 66 yaş aralığında; diğer yaş aralıklarına göre yüksek; 56-65 aralığında ise ≤ 25 aralığına göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının Total Bilirubin, İndirek Bilirubin değerleri açısından yaş aralıklarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,297$; $p=0,772$).

CRP değeri ≥ 66 ve 55-65 yaş aralıklarında diğer yaş aralıklarına göre yüksek; 46-55 yaş aralığında ≤ 25 ve 26-35 yaş aralıklarına göre yüksek; 36-45 yaş aralığında 26-35 yaş aralığına göre yüksek saptanmıştır.

Ferritin değeri ≥ 66 yaş aralığında diğer bütün yaş aralıklarına göre yüksek; 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35 yaş aralıklarına göre yüksek; 36-45 yaş aralığında 26-35 yaş aralığına göre yüksek saptanmıştır.

Tablo 27’de yaş aralıklarına göre biyokimyasal testler gösterilmiştir.

Tablo 25. Yaş Aralıklarına Göre Hepatit Seroloji Bulguları

		≤25 Yaş		26-35 Yaş		36-45 Yaş		46-55 Yaş		56-65 Yaş		≥66 Yaş		X ²	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
HBsAG	Pozitif	3	2,2	2	0,9	3	1,5	0	0	0	0	2	1,5	4,636	0,462
	Negatif	131	97,8	211	99,1	203	98,5	171	100	172	100	128	98,5		
AntiHbs	Pozitif	102	76,1	128	60,1	72	35	71	41,5	67	39	58	44,6	77,919	0,001
	Negatif	32	23,9	85	39,9	134	65	100	58,5	105	61	72	55,4		
AntiHbc IgG	Pozitif	14	10,4	26	12,2	25	12,1	28	16,4	53	30,8	41	31,5	49,882	0,001
	Negatif	120	89,6	187	87,8	181	97,9	143	83,6	119	69,2	89	68,5		
AntiHCV	Pozitif	0	0	2	0,9	0	0	0	0	1	0,6	2	1,5	6,392	0,270
	Negatif	134	100	211	99,1	206	100	171	100	171	99,4	128	98,5		
Toplam		134	100	213	100	206	100	171	100	172	100	130	100		

Tablo 26. COVID-19 Hastalarının Yaş Aralıklarına Göre Hemogram Bulgularının Değerlendirilmesi

	≤25 (n=134) Mean±SS Medyan (min-max)	26-35 Yaş (n=213) Mean±SS Medyan (min-max)	36-45 Yaş (n=206) Mean±SS Medyan (min-max)	46-55 Yaş (n=171) Mean±SS Medyan (min-max)	56-65 Yaş (n=172) Mean±SS Medyan (min-max)	≥66 (n=130) Mean±SS Medyan (min-max)	p
NEU/LY	3,01±3,36 1,98 (0,5-26,5)	2,56±1,84 2,0 (0,5-14,4)	2,58±2,02 2,1 (0,46-14,2)	3,28±4,02 2,1 (0,46-37,3)	3,44±4,49 2,3 (0,59-50,0)	7,03±16,86 3,2(0,50-177)	0,001
WBC	7,45±2,54 7,3(3,0-16,0)	7,04±2,69 6,7(0,1-24,4)	6,98±2,31 6,7(2,3-15,8)	7,22±2,86 6,6(2,4-16,7)	7,66±3,41 6,85(2,1-19,6)	7,79±3,28 7,15(2,5-26,0)	0,173
NEU	4,67±2,45 4,15(1,40-13,20)	4,34±2,27 3,9(0,12-20,60)	4,26±1,93 3,8(0,60-10,8)	4,62±2,62 3,9(0,83-13,90)	4,99±2,96 4,15(0,90-17,40)	5,48±3,08 4,7(1,2-24,0)	0,001
LY	1,95±0,71 2,0(0,37-4,40)	1,93±0,77 1,90(0,20-4,00)	1,93±0,72 2,0(0,5-3,8)	1,82±0,77 1,8(0,30-4,2)	1,89±1,09 1,8(0,20-10,0)	1,56±1,06 1,4(0,05-7,8)	0,001
HGB	14,19±2,24 14,55(5,6-18,4)	14,12±1,99 14,30(9,0-18,6)	13,55±1,87 13,5(8,4-18,4)	13,91±1,83 14,0(4,7-18,20)	13,70±1,88 13,7(6,0-17,5)	12,65±2,19 12,9(4,4-19,30)	0,001
PLT	254,71±76,63 242,5(3,9-526)	244,70±63,11 240,0(104,0-511,0)	255±81,59 247,0(13,7-573)	249±87,74 239,0(14,9-575,0)	234,36±85,13 223,5(13,6-647,0)	241,15±97,62 233,5(3,8-627,0)	0,028

Tablo 27. COVID-19 Hastalarının Yaş Aralıklarına Göre Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

	≤25 Yaş (n=134) Mean±SS Medyan (min-max)	26-35 Yaş (n=213) Mean±SS Medyan (min-max)	36-45 Yaş (n=206) Mean±SS Medyan (min-max)	46-55 Yaş (n=171) Mean±SS Medyan (min-max)	56-65 Yaş (n=172) Mean±SS Medyan (min-max)	≥66 Yaş (n=130) Mean±SS Medyan (min-max)	p
AST	22,13±12,52 19(9-130)	21,81±10,04 19(4-101)	23,04±12,15 20(10-106)	26,09±22,75 22(11-276)	34,55±65,77 23(8-830)	34,51±54,84 22(8-577)	0,001
ALT	21,92±19,98 15(5-139)	24,13±24,66 17(1-291)	23,99±15,73 19(7-114)	26,86±19,16 21(6-119)	31,96±67,28 20(9-840)	31,27±53,29 18(6-449)	0,001
GGT	19,68±13,75 15(2-73)	22,30±15,68 18(2-104)	26,04±27,19 18(3-255)	36,18±42,45 23(6-304)	38,41±55,89 23(4-411)	39,53±42,23 25(8-280)	0,001
Total Bilirubin	0,46±0,28 0,395(0,09-2,00)	0,46±0,30 0,41(0,08-2,08)	0,44±0,26 0,39(0,06-1,66)	0,46±0,28 0,38(0,09-2,05)	0,48±0,32 0,39(0,11-2,95)	0,61±1,12 0,44(0,12-12,60)	0,297
Direk Bilirubin	0,17±0,10 0,15(0,02-0,77)	0,16±0,09 0,15(0,01-0,70)	0,16±0,08 0,15(0,02-0,48)	0,16±0,09 0,15(0,01-0,64)	0,17±0,15 0,14(0,01-1,28)	0,29±0,84 0,17(0,01-9,5)	0,013
İndirek Bilirubin	0,29±0,21 0,255(0,01-1,57)	0,30±0,23 0,24(0,01-1,60)	0,28±0,19 0,235(0,01-1,18)	0,28±0,19 0,24(0,04-1,00)	0,30±0,23 0,265(0,06-2,55)	0,31±0,32 0,25(0,04-3,10)	0,772
CRP	1,91±5,86 0,35(0,01-39,8)	0,87±1,75 0,32(0,01-13,0)	1,30±2,25 0,6(0,01-13,57)	2,09±4,58 0,59(0,01-32,00)	3,17±4,31 1,22(0,01-23,0)	3,87±5,17 1,41(0,01-26,9)	0,001
Ferritin	143,5±256,28 91(4-1533)	125,13±149,32 70(6-1014)	271,08±381,21 140(6-2001)	262,66±400,59 103(1-2001)	323,70±408,51 178(7-2001)	429,43±402,36 294(25-2001)	0,001

4.11. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastalarının Cinsiyete Göre Komorbid Hastalıklarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan COVID-19 hastaları cinsiyete göre kronik hastalığı bulunmaması durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. COVID-19 hastalığına yakalanan, kronik hastalığı olmayan erkeklerin oranı hastalığı bulunmayan kadınlardan daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının cinsiyete göre komorbid durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Hipertansiyon ve Tiroid hastalığı bulunması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,041$). Hipertansiyon ve Tiroid hastalığı olan PCR pozitif olan kadınların oranı erkeklerden yüksek bulundu.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastaları cinsiyete göre sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Sigara içen erkeklerin oranı kadınlardan daha yüksek saptandı.

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarında cinsiyete göre Toraks BT tutulumu sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Erkek hastalarda Toraks BT tutulumu kadın hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarında cinsiyete göre görülen komorbid hastalıkları Tablo 28’de özetlenmiştir.

Tablo 28. Cinsiyete Göre COVID-19 Hastalarında Görülen Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımı, Toraks BT Bulgularının Değerlendirmesi

Komorbid Hastalık	Toplam		Kadın		Erkek		X²	p
	n	%	n	%	n	%		
Hastalık Yok	568	55,4	279	50,7	289	60,7	10,299	0,001
Hipertansiyon	198	19,3	119	21,6	79	16,6	4,161	0,041
Diyabetes Mellitus	139	13,9	77	14,0	62	13,0	0,207	0,649
Obezite	137	13,3	83	15,1	54	11,4	3,095	0,079
Kronik Akciğer Hastalığı	100	9,7	59	10,7	41	8,6	1,296	0,255
Kronik Kalp Hastalığı	59	5,9	28	5,0	31	6,5	0,944	0,331
Tiroid Hastalığı	45	4,4	42	7,6	3	0,6	29,867	0,001
Kanser	23	1,7	10	1,8	13	2,7	1,409	0,235
Hiperlipidemi	40	3,9	22	4,0	18	3,7	0,020	0,886
Romatolojik Hastalıklar	16	1,6	9	1,6	7	1,4	0,295	0,587
Kronik Böbrek Hastalıkları	13	1,3	4	0,7	9	1,8	2,761	0,097
Nörolojik Hastalıklar	12	1,1	7	1,2	5	1,0	0,109	0,741
Hematolojik Hastalıklar	4	0,4	3	0,5	1	0,2	0,739	0,390
Sigara Kullanımı	321	31,3	74	13,5	247	51,9	175,349	0,001
Toraks BT Çekilen Hastarda COVID-19 Bulgusu	310	60,5	149	54,2	161	67,9	10,076	0,002

4.12. Çalışmaya Katılan COVID-19 Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımı, Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen bir hastalık bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre hastalık bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45, 46-55 yaş aralıklarına göre hastalık bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında ≤ 25 ve 26-35 yaş aralıklarına göre hastalık bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen hipertansiyon hastalığı bulunması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre hipertansiyon bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre hipertansiyon bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre hipertansiyon bulunması daha yüksek saptandı. 36-45 yaş aralığında ≤ 25 ve 26-35 yaş aralıklarına göre hipertansiyon bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen diyabetes mellitus hastalığı bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre diyabetes mellitus bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre diyabetes mellitus bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre diyabetes mellitus bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen obezite bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre obezite bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre obezite bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre obezite bulunması daha yüksek saptandı. 36-45 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre obezite bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen kronik akciğer hastalığı bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı

($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45 yaş aralıklarına göre kronik akciğer hastalığı bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 ve 26-35 yaş aralıklarına göre kronik akciğer hastalığı bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen kronik kalp hastalığı bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre kronik akciğer hastalığı bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre kronik kalp hastalığı bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen kanser hastalığı bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,007$). 56-65 yaş aralığında 26-35 yaş aralığına göre kanser bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında bilinen hiperlipidemi bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35 ve 36-45 yaş aralıklarına göre hiperlipidemi bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre hiperlipidemi bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında sigara kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≤ 25 yaş aralığında, 46-55 ve 56-65 yaş aralıklarına göre sigara kullanımı daha yüksek saptandı. 26-35 yaş aralığında 36-45, 46-55 ve 56-65 yaş aralıklarına göre sigara kullanımı daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında Toraks BT tutulumu sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarının hepsine göre Toraks BT tutulumu bulgusu bulunması daha yüksek saptandı. 56-65 yaş aralığında ≤ 25 , 26-35, 36-45, 46-55 yaş aralıklarına göre Toraks BT bulgusu bulunması daha yüksek saptandı. 46-55 yaş aralığında, ≤ 25 , 26-35 ve 36-45 yaş aralıklarına göre Toraks BT bulgusu bulunması daha yüksek saptandı. 36-45 yaş aralığında ≤ 25 ve 26-35 yaş aralıklarına göre Toraks BT bulgusu bulunması daha yüksek saptandı. 26-35 yaş aralığında ≤ 25 yaş aralığına göre Toraks BT bulgusu bulunması daha yüksek saptandı.

Yaş aralıklarına göre COVID-19 hastalarında Tiroid Hastalıkları, Romatolojik Hastalıklar, Kronik Böbrek Hastalıkları, Nörolojik Hastalıklar, Hematolojik Hastalıklar

bulunması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,615$; $p=0,417$; $p=0,328$; $p=0,086$; $p=0,551$).

Yaş aralıklarına göre çalışmamıza katılan COVID-19 hastalarında komorbid hastalıklar, sigara kullanımı ve Toraks BT tutulumu bulguları değerlendirilmesi Tablo 29’da gösterilmiştir.



Tablo 29. Yaş Aralıklarına Göre Komorbid Hastalıklar, Sigara Kullanımını ve Toraks BT Bulgularının Değerlendirilmesi

Komorbid Hastalık	≤25 Yaş		26-35		36-45		46-55		56-65		≥66 Yaş		X ²	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hastalık Yok	115	85,8	164	77,0	127	61,7	86	50,3	56	32,6	20	15,4	215,983	0,001
Hipertansiyon	0	0	2	0,9	15	7,3	39	22,8	62	36,1	80	61,5	278,508	0,001
DM	2	1,5	4	1,9	11	5,3	25	14,6	44	25,6	53	40,8	156,924	0,001
Obezite	4	3	17	8	24	11,6	30	17,6	27	15,7	35	27	42,382	0,001
Kronik Akciğer Hastalığı	7	5,2	7	3,3	5	2,5	20	14,1	28	16,2	43	33	44,399	0,001
Kronik Kalp Hastalığı	0	0	1	0,5	1	0,5	10	5,8	10	5,9	37	28,8	149,939	0,001
Tiroid Hastalığı	5	3,7	7	3,3	12	5,8	10	5,8	5	2,9	6	4,6	3,554	0,615
Kanser	1	0,7	1	0,5	2	1	5	2,9	9	5,2	6	4,6	15,944	0,007
Hiperlipidemi	0	0	3	1,4	3	1,5	12	7	15	8,7	7	5,4	28,123	0,001
Romatolojik Hastalıklar	0	0	6	2,8	3	1,5	4	2,3	1	0,6	2	1,5	4,992	0,417
Kronik Böbrek Hastalığı	0	0	2	1	2	1	2	1,2	3	1,7	4	3,1	5,777	0,328
Nörolojik Hastalıklar	0	0	2	0,9	6	2,9	3	1,8	1	0,6	0	0	9,657	0,086
Hematolojik Hastalıklar	1	0,7	2	0,9	1	0,5	0	0	0	0	0	0	3,992	0,551
Sigara Kullanımı	55	41	89	41,8	58	28,2	41	24	40	23,3	38	29,2	27,459	0,001
Toraks BT Çekilen Hastarda COVID-19 Bulgusu	5	17,2	22	32,4	51	52,0	62	62,0	81	71,1	89	86,4	82,556	0,001

5. TARTIŞMA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Acil Enfeksiyon/COVID-19 polikliniğine 1 Ocak 2021-30 Haziran 2021 tarihlerinde başvuran hastalar üzerinde yapılan çalışmamızda HbsAg seropozitifliği %1,4; Anti-HBs seropozitifliği %48,5; AntiHbc IgG seropozitifliği %18,2 saptanmıştır.

Afyonkarahisar ilinde Altındiş ve ark.'nın Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nde, 2001-2010 tarihleri arasında, 37343 donörle yaptıkları çalışmada katılımcıların %89,9'u (n=33577) erkek, %10,1'i (n=3766) kadındır. HBsAg seropozitifliği %1,38 bildirilmiştir (73). Aşçı'nın Afyon Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde, 2012-2013 yıllarında 275 sağlık çalışanıyla yaptığı çalışmaya katılanların %16,36'sı erkek (n=45), %83,63'ü kadındır (n=230). HBsAg seropozitifliği %1,1; Anti-HBs seropozitifliği %84 bildirilmiştir (74). Mıngır ve ark.'nın Afyonkarahisar Merkez okullarda, 2016 yılında, 13 ve 17 yaşındaki öğrencilerle yapılan çalışmasında %56'sı (n=454) kız %44'ü (n=349) erkek öğrencilerden oluşmaktadır. HBsAg seropozitifliği %0,4; Anti-HBs seropozitifliği %70,5; anti-HBc IgG seropozitifliği %0,2 bildirilmiştir (75). Gürkan ve ark.'nın Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 2012 yılında, retrospektif olarak yaptığı farklı polikliniklere başvuran 61786 hastanın dahil edildiği çalışmada HBsAg seropozitifliği 61786 örnekte %5,5; 23453 hastanın Anti-HBs seropozitifliği ise %42,64 olarak bildirilmiştir (76). İnci ve ark.'nın İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesine Eylül 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında başvuran hastalarda retrospektif olarak yaptığı çalışmada 22351 hastada HBsAg seropozitifliği %4,05; 21054 hastada Anti-HBs seropozitifliği ise %38,42 bildirilmiştir (77). Dede ark.'nın Bitlis Devlet Hastanesi ve Tatvan Devlet Hastanesinde 1 Aralık 2012 ve 30 Kasım 2013 tarihleri arasında yaptıkları retrospektif çalışmada 20.484 hastada HBsAg seropozitifliği %4,5; 16.695 hastada Anti-HBs seropozitifliği ise %34,4 olarak bildirilmiştir (78). Tozun ve ark.'nın Türkiye geneli popülasyonda 23 ilin kentsel ve kırsal kesimlerinde yaşayan 5533 gönüllünün katıldığı 2009-2010 yıllarında yapılan çalışmasında yaş ortalaması $40,8 \pm 14,7$ ve katılımcıların %50,9'u kadındır. Bu çalışmada HBsAg seropozitifliği %4,0; Anti-HBs seropozitifliği %31,9 ve AntiHbc IgG seropozitifliği %30,6 bildirilmiştir (8). DSÖ'nün 2017 yılında yayınladığı rapora göre 2015 yılında Dünya'da HBsAg seropozitifliği %3,5'dir (7).

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda; Altındiş ve ark.'nın çalışması ile bizim çalışmamız sonucundaki HBsAg seropozitifliği benzerdir (73). Aşçı'nın çalışmasıyla bizim çalışmamızda HBsAg seropozitifliği benzer, Anti-HBs seropozitifliği bizim çalışmamızda daha düşüktür. Bu farklılık sağlık çalışanlarında aşılamanın önemi ve aşıya teşvikten kaynaklanıyor olabilir (74). Mıngır ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre çalışmamızda HBsAg seropozitifliği daha yüksek, Anti-HBs seropozitifliği daha düşük, AntiHbc IgG seropozitifliği daha yüksektir. Ülkemizde Hepatit B aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine eklenip 3 doz olarak yapılmaya başlanmasından bu farklılık kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak bizim çalışmamızdaki 25 yaş altındaki sonuçlar Mıngır ve ark.'nın sonuçları ile benzerdir (75). Gürkan ve ark. yaptığı çalışmaya göre çalışmamızda HBsAg seropozitifliği düşük, Anti-HBs seropozitifliği daha yüksektir. İnci ve ark. yaptığı çalışmaya göre çalışmamızda HBsAg seropozitifliği düşük, Anti-HBs seropozitifliği daha yüksektir. Dede ve ark. yaptığı çalışmaya göre çalışmamızda HBsAg seropozitifliği düşük, Anti-HBs seropozitifliği daha yüksektir. Bu çalışmalar ile olan farklılık bizim çalışmamızın daha yeni bir çalışma olması ve Hepatit B aşısının etkisinin görülmesinden kaynaklanıyor olabilir (76-78). Tozun ve ark. yaptıkları çalışmaya göre çalışmamızda HBsAg seropozitifliği düşük, Anti-HBs seropozitifliği daha yüksek, AntiHbc IgG seropozitifliği daha düşüktür. Bu farklılık bizim çalışmamızın daha yeni olmasından dolayı aşılamanın etkisinden ve Türkiye'nin bölgeler arası farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir (8). DSÖ raporunda açıkladığı HBsAg seropozitifliği sonucu bizim çalışmamızdan yüksektir. Bu farklılık Dünya'nın bölgeleri arasındaki farklılıklar, aşıya ulaşım imkanlarındaki farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir (7).

Çalışmamızda Anti HCV seropozitifliği %0,5 saptanmıştır. Altındiş ve ark.'nın çalışmasında Anti HCV seropozitifliği %0,35 bildirilmiştir (73). Aşçı'nın yaptığı çalışmada Anti HCV seropozitifliği yüzde sıfır olarak bildirilmiştir (74). Mıngır ve ark.'nın araştırmasında Anti HCV seropozitifliği %0,6 olarak bildirilmiştir (75). Gürkan ve ark. Anti HCV seropozitifliğini %0,33 bildirilmiştir (76). İnci ve ark. çalışmasında Anti HCV seropozitifliğini %0,66 bildirilmiştir (77). Dede ve ark. Anti HCV seropozitifliğini %0,09 bildirmiştir (78). Tozun ve ark. çalışmasında Anti HCV seropozitifliği %1,0 bildirilmiştir (8). DSÖ'nün 2017 yılında yayınladığı rapora göre 2015 yılında Dünya'da Anti HCV seropozitifliği % 1'dir (7) .

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda Altındış ve ark.'nın çalışması, Mingır ve ark.'nın çalışması, Gürkan ve ark.'nın çalışması, İnci ve ark.'nın çalışması, Dede ve ark.'nın çalışması, Tozun ve ark.'nın çalışması ve DSÖ'nün raporu ile çalışmamızın sonucu benzerdir (73,75-78,8,7). Aşıcı'nın çalışmasına göre Anti HCV seropozitifliğimiz daha yüksektir. Bu farklılık sağlık çalışanlarının korunma yöntemlerini daha iyi bilmesinden kaynaklanıyor olabilir (74).

COVID-19 tanılı hastalarda HBV ve HCV seroprevalansları diğer çalışmalarla karşılaştırılarak değerlendirildiğinde; seroprevalansların artmadığı, anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir.

COVID-19 hastalığı tanı, tedavi şartlarındaki gelişmelere ve aşı çalışmalarındaki ilerlemelere rağmen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak etkisi sürmektedir. COVID-19 tanısı almış olan hastalarda laboratuvar anormalliklerinin hastalığın prognozunu belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber laboratuvar değerleri normal aralıklarda olup COVID-19 hastalığı tanısı almış hastalar mevcuttur. Hastalarda olan laboratuvar anormallikleri tanı koymaktan daha çok hastanın yatış ve tedavi değişikliği kararında etkili olmaktadır. Hemogram, AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek Bilirubin, CRP, Ferritin COVID-19 hastalığında değerlendirilen laboratuvar testleri arasındadır. Bu araştırmada da bu test sonuçları ele alınmıştır.

Bu çalışmada hemogram parametreleri olan WBC sayısı hastalarımızın %13,5'inde üst sınırın üzerinde, NEU sayısı hastalarımızın %21,0'inde üst sınırın üzerinde, LY sayısı hastalarımızın %23,7'sinde alt sınırın altında, HGB sayısı %51,8'inde alt sınırın altında, PLT sayısı ise hastalarımızın %10,7'inde alt sınırın altında saptandı.

Huang ve ark.'nın Wuhan'da COVID-19 şüphesi ile hastaneye başvuran ve COVID-19 PCR test sonuçları pozitif olan %73'ü erkek (n=30) ve %27'si kadın (n=11) toplam 41 hastanın dahil edildiği araştırmada medyan yaş 49 (41-58) olup hastaların %32'sinde (n=13) komorbidite olduğu bildirilmişti. WBC sayısı %30'unda üst sınırın üzerinde, LY sayısı %63,0'ünde alt sınırın altında, PLT sayısı %5,0'inde alt sınırın altında bildirilmiştir (5). Yue ve ark.'nın Çin'in Gansu eyaletinde bir hastanede yatan hastaları retrospektif olarak inceledikleri çalışmada %44,2'si (n=40) erkek, %55,8'i (n=48) kadın olan 86 katılımcının medyan yaş 41'dir (31-54). Herhangi bir

komorbiditesi olanlar hastaların %16,3'ünü (n=14) oluşturmaktadır. WBC sayısı %5,8'inde üst sınırın üzerinde NEU sayısı %7,0'sinde üst sınırın üzerinde, LY sayısı %67,4'ünde alt sınırın altında, PLT sayısı %10,5'inde alt sınırın altında bildirilmiştir (34). Zhang ve ark.'nın Wuhan'da bir hastaneye yatışı olan 140 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılan çalışmada ise %50,3'ü (n=71) erkek, %49,7'si (n=69) kadın olup medyan yaş 57'dir (25-87). Herhangi bir komorbiditesi olanlar ise hastaların %35,7'sini oluşturmaktaydı. WBC sayısı %12,3'inde üst sınırın üzerinde, LY sayısı %60'ında alt sınırın altında bildirilmiştir (79). Xu ve ark.'nın Çin'in Zhejiang eyaletinde retrospektif olarak yaptıkları hastane yatışı olan hastaları inceledikleri çalışmada %56'sı (n=35) erkek, %44'ü (n=27) kadın toplam 62 hastadan oluşmaktadır. Hastaların medyan yaşı 41 (32-52) olup herhangi bir komorbiditesi olanlar ise hastaların %32'sini (n=20) oluşturduğu belirtilmiştir. WBC sayısı %2'sinde üst sınırın üzerinde, LY sayısı %42'sinde alt sınırın altında, PLT sayısı %5,0'inde alt sınırın altında bildirilmiştir (80). Chen ve ark.'nın Çin'in Wuhan şehrinde aktif şikayet ile hastaneye başvuran ve yatışı yapılan %68'i (n=67) erkek, %32'si (n=32) kadın toplam 99 hastayı retrospektif olarak ele aldıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması $55,5 \pm 13,1$ olup bilinen komorbidite olanların oranı %51 (n=50)'dir. WBC sayısı %24,0'ünde üst sınırın üzerinde, NEU sayısı %38,0'inde üst sınırın üzerinde, LY sayısı %35,0'inde alt sınırın altında, HGB sayısı %51,0'inde alt sınırın altında, PLT sayısı %12'sinde alt sınırın altında bildirilmiştir (81).

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda; Huang ve ark.'nın çalışmasında WBC sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı ve LY sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Bu farklılık erkek hastaların oranının bizim çalışmamızdan daha fazla olmasından ya da medyan yaşın bizim çalışmamızdan daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. PLT sayısı düşük olanların oranı ise bizim çalışmamızla benzerdir (5). Yue ve ark.'nın çalışmasında WBC sayısı ve NEU sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan düşük, LY sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksek, PLT sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızla benzerdir. WBC ve NEU sayısındaki farklılık Yue ve ark.'nın çalışmasında medyan yaşı daha düşük olmasından, eşlik eden komorbiditelerin oranının daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. LY sayısındaki farklılık Yue ve ark.'nın çalışmasının hastanede yatan hastalardan

oluşmasından kaynaklanmış olabilir (34). Zhang ve ark.'nın çalışmasında ile WBC sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı benzer, LY sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksektir. Bu farklılık Zhang ve ark.'nın çalışmasının hastanede yatan hastalardan oluşmasından kaynaklanmış olabilir (79). Xu ve ark.'nın çalışmasında WBC sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan düşük, LY sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksek, PLT sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan düşüktür. WBC ve PLT sayılarındaki bu farklılık Xu ve ark.'nın çalışmasında medyan yaşı düşük olmasından, LY sayısındaki farklılık ise Xu ve ark.'nın hastanede yatan hastaları incelemesinden kaynaklanmış olabilir (80). Chen ve ark.'nın çalışmasında WBC ve NEU sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksek, LY sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksek, HGB ve PLT sayısı alt sınırın altında olanların oranı bizim çalışmamızla benzerdir (81). WBC ve NEU sayısındaki farklılık Chen ve ark.'nın çalışmasının yaş ortalamasının yüksek olmasından, LY sayısındaki farklılık Chen ve ark.'nın ele aldığı bütün hastaların hastane yatış olan hastalar olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların AST %9,5'inde; ALT %12,6'sında; GGT %7,1'inde Total Bilirubin %2,9'unda üst sınırın daha üzerindedir. CRP, çalışmaya katılan 700 hastanın %57,0'sinde; Ferritin ise 421 hastanın %52,5'inde üst sınırdan daha yüksektir.

Huang ve ark.'nın çalışmasında da %37,0'sinde AST üst sınırın daha üzerinde bildirilmiştir (5). Yue ve ark. çalışmasında da AST %3,5'inde; ALT %4,7'sinde; GGT %16,3'ünde; Total Bilirubin %4,7'sinde CRP %50'sinde üst sınırın üzerinde bildirilmiştir (34). Xu ve ark.'nın yaptığı çalışmada AST %16,1'inde üst sınırın daha üzerinde bildirilmiştir (80). Chen ve ark. yaptığı çalışmada AST %35,0'inde; ALT %28,0'inde; Total Bilirubin %18,0'inde; CRP %86,0'sinde; Ferritin %63,0'ünde üst sınırın üzerinde bildirilmiştir (81).

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda Huang ve ark.'nın çalışmasında AST sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Bu farklılık Huang ve ark.'nın çalışmasında medyan yaşı daha yüksek, erkek hastaların sayısının daha fazla ve çalışmaya katılan hastaların tamamının hastaneye yatan hastalarından kaynaklanmış olabilir (5). Sonuç olarak bizim çalışmamızda yaş arttıkça AST değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yue ve

ark.'nın çalışmasında AST ve ALT değeri üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan düşük, GGT değeri üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan düşüktür. CRP ve Total Bilirubin sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızla benzerdir (34). Bu farklıklar bizim çalışmamızda medyan yaş daha düşüktür. Ayrıca bizim çalışmamızda komorbidite eşlik eden hastaların oranı daha yüksektir. Xu ve ark.'nın yaptığı çalışmada AST sayısı üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızla benzerdir (80) Chen ve ark.'nın çalışmasında AST, ALT, Total Bilirubin, CRP, Ferritin üst sınırın üzerinde olanların oranı bizim çalışmamızdan yüksektir. Bu farklılık Chen ve ark.'nın çalışması yaş ortalaması ve eşlik eden komorbiditelerin oranı bizim çalışmamızdan yüksektir. Ayrıca Chen ve ark. çalışmasında bütün katılımcıların hastane yatışı vardır. Bu farklılıklar bundan kaynaklanmış olabilir (81).

Bu çalışmada hastaların %49,9'una (n=512) Toraks BT çekilmiştir. Toraks BT çekilen hastaların yaş ortalaması $51,07 \pm 15,55$ 'dir. Toraks BT çekilen hastaların %53,7'si (n=275) kadın, %46,3'ü (n=237) erkektir. Toraks BT çekilen hastaların %60,5'inde (n=310) COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusu vardır. Toraks BT çekilen hastaların %39,5'inde (n=202) COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusunun olmadığı belirlenmiştir.

Kocaeli Üniversitesi'nde Uslu ve ark.'nın Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında, RT-PCR test sonucu pozitif olan 114 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların yaş ortalaması $46,4 \pm 17,2$ olup katılımcıların %54,4'ü (n=62) erkek; %45,6'sı (n=52) kadındır. COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusu hastaların %35,9'ında (n=41) bildirilmiştir (82). Mersin Üniversitesi Hastanesinde Karvar ve ark.'nın 15 Nisan - 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan 278 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların yaş ortalaması 45.5 ± 17.5 (18-92) olup %54'i (n=150) erkek, %46'sı (n=128) kadındır. COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusu hastaların %42,4 (n=118) bildirilmiştir

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda, bizim çalışmamızda COVID-19'un tipik Toraks BT bulgusu olanların oranı Uslu ve ark. ile Karvar ve ark.'nın çalışmasına göre daha yüksektir (82,83). Bu farklılık bizim çalışmamızda yaş ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamız COVID-19 hastalarının hastaneye ilk başvuru anında şikâyetlerini, laboratuar bulgularını ve radyolojik bulgularını ele alan bir çalışmadır. COVID-19 hastasını değerlendirme ve ilk yaklaşım açısından önemli veriler içermektedir.

COVID-19 ile Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansını birlikte değerlendirerek bu hastalıkların arasında bağlantı olup olmayacağına dair bir değerlendirme içermektedir. Ayrıca Hepatit B aşısının etkinliğini de gösteren bir çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızda ilk defa HBsAg seropozitifliği ve Anti HCV seropozitifliği olan hastalar aranarak bilgilendirilmiş. Hastalar Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine yönlendirilmiştir. Yeni tanılar alınmasına katkı sağlayarak hastaların erken tedavisi ve hastaların çevrelerinin korunma konusunda önlemler almaları konusunda çalışmamızın etkisi olmuştur.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Bu çalışma, COVID-19 şüphesi ile sadece tek bir merkeze gelen hastalar ile sınırlandırılmıştır. Bu sonuçlar farklı COVID-19 yoğunluğuna sahip diğer merkezlerden farklı olabilir. Çalışmamızdaki bir diğer limitasyonda hastalığı asemptomatik geçirip yada aktif şikayeti olduğu halde test vermeyen popülasyondur. Özellikle, COVID-19 prevalansı anlamlı olarak daha yüksek olan kurumlar ile çok merkezli araştırmalar tanısal verimliliği arttırabilir.

COVID-19 pandemi süreci Mart 2020'den beri ülkemizde etkisini sürdürmektedir. Bu süre zarfında tedavilerde çeşitli değişiklikler olmuştur. Ayrıca aşılama süreci başlamış ve farklı aşılar uygulanmıştır. Bu çalışmadaki katılımcıların bir kısmı aşısız bir kısmı tek doz bir kısmı ise iki doz aşıdır. Aşının ve tedavinin COVID-19'da laboratuar ve radyolojik bulguları nasıl etkilediği limitasyonlarımızdan bir tanesidir.

Çalışmamızda olan bir diğer limitasyon ise bu çalışmada sadece hastaların başvuru anındaki şikayetleri, laboratuar ve radyolojik bulguları ele alınmıştır. Hastaların takibi yer almamıştır.

6. SONUÇLAR

Afyonkarahisar ilinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Acil Enfeksiyon/COVID-19 polikliniğine 1 Ocak 2021-30 Haziran 2021 tarihlerinde başvuran hastalar üzerinde yapılan çalışmamızda COVID-19 tanılı hastalarda Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansının değerlendirilmesi için yapılan bu araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Araştırmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş ortalaması $45,11 \pm 16,12$ bulundu. Çalışmamızda medyan yaş 44 (18-80)'dir.
- 2) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %46,4'ü (n=476) erkek ve %53,6'sı (n=550) kadındır.
- 3) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %25,7'si (n=264) ev hanımı, %15,8'i (n=162) memur, %13,6'sı (n=140) serbest meslektir.
- 4) Katılımcıların %31,3'ünün sigara kullandığı ve %20,4'ünün alkol kullandığı belirlendi.
- 5) Çalışmamıza katılan hastalardan bilinen hastalığı olmayanların oranı %55,4 (n=568)'dir. Çalışmamıza katılan hastaların en sık eşlik eden hastalığı %19,3 (n=198) ile hipertansiyon, %13,5 (n=139) ile diyabetes mellitus ve %13,3 (n=137) ile obezite olarak bulundu.
- 6) Çalışmamıza katılan hastaların %4,8'inin (n=49) temaslı oldukları için kontrol PCR test sonuçları pozitif çıkmıştır. Ancak aktif şikayetleri yoktur.
- 7) Aktif şikayeti bulunan hastalar arasında ise en fazla öksürük %39,9 (n=409), halsizlik %34,3 (n=352), ateş %26,1 (n=267) şikayetleri bulunmaktadır.
- 8) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının %6,1'i (n=61) herhangi bir tedavi almamıştır. Favipiravir tedavisi alanlar %89,9'unu (n=921) oluştururken, hidroksiklorokin alanlar %4,1'ini (n=42) oluşturmaktadır.
- 9) Çalışmamıza katılan COVID-19 hastalarının Hepatit B ve Hepatit C risk faktörleri bulundurması açısından diş tedavisi almış olmak %57,8 (n=593), enkefte edebilecek delici veya kesici alet tarafından yaralanmak %54,3 (n=557) ve cerrahi müdahale/ameliyat öyküsü olması %50,2 (n=515) gelmektedir.

- 10) COVID-19 hastalarının %2,2'sinde (n=23) daha önceden bilinen Hepatit B ve Hepatit C geçirme öyküsü vardır.
- 11) Çalışmamızda COVID-19 hastalarında, HBsAg seroprevalansı %1,4; AntiHbs seroprevalansı %48,5; AntiHbc IgG seroprevalansı %18,2; Anti HCV seroprevalansı %0,5 saptanmıştır.
- 12) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre AntiHbs ve AntiHbc IgG seroloji sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. ($p=0,001$; $p=0,001$). ≤ 25 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre AntiHbs pozitif olma durumu yüksek saptandı. ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre AntiHbc IgG pozitif olma durumu yüksek saptandı.
- 13) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre HBsAg, AntiHCV seroloji sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,462$; $p=0,270$).
- 14) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının hepatit seroloji sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında sadece AntiHbs sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Kadınlarda AntiHbs negatif olma durumu erkeklerden daha yüksek bulundu ($p=0,034$).
- 15) Çalışmamızda hemogram parametreleri olan WBC sayısı hastalarımızın %13,5'inde üst sınırın üzerinde, NEU sayısı hastalarımızın %21,0'inde üst sınırın üzerinde, LY sayısı hastalarımızın %23,7'sinde alt sınırın altında, HGB sayısı %51,8'inde alt sınırın altında, PLT sayısı ise hastalarımızın %10,7'sinde alt sınırın altında saptandı.
- 16) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları cinsiyete göre karşılaştırıldığında hemogram değerleri NEU/LY, WBC, NEU, HGB, PLT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,032$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,001$). Erkeklerde NEU/LY, WBC, NEU, HGB sayısı yüksek; PLT sayısı düşük saptandı. LY açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,387$).
- 17) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hemogram değerleri NEU/LY, NEU, LY, HGB, PLT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $P=0,028$). NEU/LY, NEU sayısı ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre

yüksek; LY, HGB sayısı ≥ 66 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre düşük; PLT sayısı 56-65 yaş aralığında düşük saptanmıştır.

18) COVID-19 hastalarında bakılan labaratuvar parametrelerinden AST %9,5'inde, ALT %12,6'sında, GGT %7,1'inde ve Total Bilirubin %2,9'unda üst sınırın daha üzerinde saptandı. CRP, çalışmaya katılan 700 hastanın %57,0'sinde; Ferritin ise 421 hastanın %52,5'inde üst sınırdan daha yüksek saptandı.

19) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal testler olan AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek Bilirubin, CRP, Ferritin açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$). Erkeklerde AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirek Bilirubin, CRP, Ferritin sayısı yüksek saptandı.

20) Çalışmaya katılan COVID-19 hastalarının yaş aralıklarına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında biyokimyasal testler AST, ALT, GGT, Direkt Bilirubin, CRP, Ferritin açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,013$; $p=0,001$; $p=0,001$). ≥ 66 yaş aralığında; diğer yaş aralıklarına göre AST, ALT, GGT, Direkt Bilirubin, CRP, Ferritin sayısı yüksek saptandı.

21) Çalışmaya katılan COVID-19 hastaları cinsiyete göre kronik hastalığı bulunmaması durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. COVID-19 hastalığına yakalanan, kronik hastalığı olmayan erkeklerin oranı hastalığı bulunmayan kadınlardan daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

22) Cinsiyete göre hipertansiyon ve tiroid hastalığı bulunması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$; $p=0,041$). Hipertansiyon ve Tiroid hastalığı olan PCR pozitif olan kadınların oranı erkeklerden yüksek bulundu.

23) Çalışmaya katılıp Toraks BT çekilen hastaların %60,5'inde ($n=310/512$) Toraks BT bulgusu pozitif olarak bulundu.

7. ÖNERİLER

1. HBV ve HCV seroprevalansları diğer çalışmalarla karşılaştırılarak değerlendirildiğinde; seroprevalansların artmadığı, anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Ancak KHB ve KHC enfeksiyonları olan hastalara COVID-19'un klinik ve tedavideki etkileri değerlendirilmelidir.

2. Bölgemiz sosyoekonomik düzeyi yüksek bir bölge olmamasına rağmen çalışma seroprevalans sonuçlarımız diğer bölgeler ve çalışmalar ile karşılaştırıldığında beklenenden düşüktür. Ayrıca HBV bulaşıklığının diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkması aşı çalışmalarının etkisinden dolayı olduğu düşünüldü. Hepatit B enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde bulaşıklanmanın daha yüksek oranda sağlanması için çalışmalara devam edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

3.COVID-19 hastalığı korunma, tanı ve tedavi şartlarındaki gelişmelere ve toplumu aşılama çalışmalarındaki ilerlemelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak etkisini sürdürmektedir. Her ne kadar vaka ve ölüm sayıları düşmüş olsa da yeni ortaya çıkabilecek varyantlar ve sonuçlar açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

4. COVID-19 hastalarının sosyo-demografik özellikleri, geliş şikayetleri, eşlik eden komorbiditeler, laboratuvar değerleri ve Toraks BT bulgularını değerlendirerek tanı, klinik ve tedavi üzerinde dikkat edilmesi gereken bir çok parametre dikkate alınması gerektiğini vurguluyoruz.

5. COVID-19 salgını ve daha önce yaşanan salgınlar dikkate alınarak, yaşanabilecek başka salgınlara karşı hazırlıklı olmak için sağlık sistemi güçlendirilmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153>. Erişim tarihi: 30 Kasım 2021
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim Tarihi: 1 Aralık 2021
3. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim Tarihi: 2 Aralık 2021
4. Harvey RA, Cornelissen CN, Fisher BD. Lippincott'un Şekillerle Açıklamalı Derleme Ders Kitapları: Mikrobiyoloji. In: Anđ Ö. Nobel Tıp, İstanbul, 2017: 273-92.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
6. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-25.
7. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017> Erişim tarihi: 19 Kasım 2021
8. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence Of Hepatitis B And C Virus Infections And Risk Factors In Turkey: A Fieldwork Turhep Study. *Clinical Microbiology And Infection* 2015; 21(11): 1020-6.
9. Avcı İ. Kan ve Vücut Sıvıları İle Bulaşan Enfeksiyonlar, In: Kurt H, Gündeş S, Geyik F (eds), *Enfeksiyon Hastalıkları*, Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 203-5
10. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020; 73(5): 1231-40.
11. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264-6.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8): 727-33.
13. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *Stat Pearls*. 2020.
14. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021; 174(1): 69-79.
15. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020 Aug 4; 324(5): 441-2.
16. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(9): 1156-63.

17. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020; 368(6494): 1016-20.
18. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2020; 37(10): 1055-60.
19. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(8): 1276-88.
20. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020; 41(5): 355-9.
21. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(3): 226-36.
22. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1): 8.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80.
24. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020; 108(1): 17-41.
25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Qulu Z, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020; 172(9): 577-82.
26. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 154-5.
27. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(24): 759-65.
28. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum> Erişim tarihi: 22 Aralık 2021
29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 811-8.
30. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104386.
31. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 209-18.

32. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24; 22(9): 1653-6.
33. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Erişim tarihi: 12 Aralık 2021
34. Yue H, Bai X, Wang J, Yu Q, Liu W, Pu J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Palliat Med.* 2020 Jul; 9(4): 1404-12.
35. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020; 8: 36.
36. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1): 169.
37. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020; 31(4): 490-6.
38. Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 36: 101606.
39. Xu T, Huang R, Zhu L, Wang J, Cheng J, Zhang B, et al. Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 1884-9.
40. Cai SH, Liao W, Chen SW, Liu LL, Liu SY, Zheng ZD. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 80.
41. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4): 332-4.
42. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest.* 2020; 100(6): 794-800.
43. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620937175.
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
45. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 2020; 510: 475-82.
46. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2020; 40(7): 1848-65.
47. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging.* 2020; 64: 35-42.
48. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023.

49. İnan D. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 58-63.
50. Güner R, Keske Ş. Akut Viral Hepatitler. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik F, Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 323-30
51. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017
52. Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar, In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 52-7.
53. Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit B. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik F, Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 331-4
54. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. Journal of Hepatology. 2017; 67(2): 370-98
55. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul; 57(1): 167-85.
56. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. Int J Mol Sci. 2017 Dec 22; 19(1): 23.
57. Bahçecioğlu H. Hepatit C Enfeksiyonunda Bulaşma Yolları, In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 126-32.
58. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017: 26
59. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. Hepatology. 2005 Jan; 41(1): 115-22.
60. Matheï C, Buntinx F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. J Viral Hepat. 2002 May; 9(3): 157-73.
61. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. World J Gastroenterol. 2013 Oct 28; 19(40): 6714-20.
62. Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix ML. Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C [Sexual transmission of hepatitis C virus]. Presse Med. 2005 Aug 27; 34(14): 1034-8.
63. de Waure C, Cefalo C, Chiaradia G, Sferrazza A, Miele L, Gasbarrini G, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Italy: a systematic review. J Epidemiol Community Health. 2010 Oct; 64(10): 843-8.
64. Aydemir S. Korunma, In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 243-54
65. Bahçecioğlu H. Hepatit C Enfeksiyonunun Klinik Bulguları (Akut ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonu, Ekstrahepatik Bulgular), In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 133-42
66. Balık İ. Kronik Hepatit C, In: Kurt H, Gündeş S, Geyik F, Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 335-7

67. Demir M. HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri, In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel. İstanbul, 2015: 143-50
68. Poynard T, Cacoub P, Ratziau V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002 Jul; 9(4): 295-303.
69. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology.* 1994 May; 106(5): 1291-300.
70. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, Trejo O, Forns X, López-Guillermo A, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore).* 2003 Mar; 82(2): 87-96.
71. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA, Kudesia G, Wild G, Fox S, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Nov; 17(11): 1924-30.
72. Hepatit C Tedavi Klavuzu Güncellemesi (2019).
73. Altındış M, Aslan S, Kalaycı R. Kan vericilerde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifilis seroprevalansı. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2011; 1(1): 22-6.
74. Aşçı Z. Afyon Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *Türk Hij Den Biyol Derg,* 2014; 71(2): 61-6.
75. Mıngır S, Hepatit B Aşısının 13 ve 17 Yaş Okulçağı Çocuklarında Etkinliğinin Değerlendirilmesi Hepatit A ve Hepatit C Serolojilerinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar, 2017: 49-57
76. Gürkan Y, Toyran A, Aksoy A, Çoşkun FA, Sezer A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların ve kan donörlerinin hepatit ve HIV seroprevalansının belirlenmesi ve anti-HCV pozitif hastaların HCV RNA seviyelerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi.* 2013; 19(3): 131-5.
77. İnci A, Çavuş E, Altay G, Dardeh F, Kazezoğlu C, Şanlı K, et al. İstanbul'da bir eğitim ve araştırma hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV seroprevalansı. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi.* 2015; 7(1): 22-5.
78. Dede G, Gülen G, Paşa Ö, Çanak F, Solay AH. Bitlis ve Tatvan devlet hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015; 16(2): 122-5.
79. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul; 75(7): 1730-41.
80. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368: m606.
81. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13.

82. Uslu H, Tosun M, Doğan S. Kocaeli Üniversitesi'ndeki COVID-19 Hastalarının Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2021; 7 (1): 78-82 .
83. Karvar Ş, Gülbudak H, Görgülü Y, Tezcan Ülger S, Ersöz G, Çalıkoğlu M ve ark. SARS-CoV-2 pozitif hastaların klinik olarak sınıflandırılması; laboratuvar ve radyolojik bulgularının değeriendirilmesi. FLORA 2021; 26(3): 401-9.



EKLER

EK 1: Olgu Bilgi Formu

COVID-19 TANILI HASTALARDA HEPATİT B VE HEPATİT C SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

OLGU BİLGİ FORMU

1. Anket No/Dosya No:
2. Doğum tarihi:
3. Yaşadığınız yer: 1)köy 2)kasaba 3)ilçe 4)il
4. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
5. Medeni durumu? 1. Evli 2. Bekar 3.Dul 4.Boşanmış
6. Mesleğiniz nedir? 1) Ev Hanımı 2) Memur 3) Serbest Meslek 4) İşçi
5)Emekli 6) Çiftçi 7) Diğer.....
7. Eğitim durumunuz nedir? 1. Okuryazar değil 2. Okuryazar 3. İlkokul
4. İlköğretim/ortaokul 5. Lise 6. Üniversite 7. Yüksek lisans
8. Tanı Aldığınız hastalıklar:
1. Diyabetes Mellitus 2. Hipertansiyon 3. KOAH 4.
Obezite
5. Koroner Arter Hastalığı 6. İmmün Yetmezlik 7.Diğer.....
9. Sigara kullanıyor musunuz? 1)Evet (.....paket/yıl) 2)Hayır
10. Alkol kullanıyor musunuz? 1)Evet (.....) 2)Hayır
11. Aşağıdaki risk faktörleri sizde var mı?
Sarılık öyküsü 1)Var 2) Yok
Yaşadığı evde Hepatit B ya da C taşıyıcısı 1)Var 2) Yok
Cerrahi müdahale /Ameliyat öyküsü 1)Var 2) Yok
Kan nakli 1)Var 2) Yok
İnfekte kesici / delici alet yaranlanması 1)Var 2) Yok
Dövme, piercing, hızman, kulak/cilt delme 1)Var 2) Yok
Birden çok cinsel partner 1)Var 2) Yok
Diş tedavisi 1)Var 2) Yok
Bilinen bir kronik hepatit öyküsü (Hepatit B ya da C) var mı? 1)Var
2) Yok
Ailenizde karaciğer hastalığı veya kronik hepatit öyküsü var mı? 1)Var.....
2) Yok
12. Hastaneye geliş şikayetiniz nedir?
.....
.....
13. Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulgusu: 1)Var 2)Yok
14. Aldığı Tedavi: 1) Favipiravir 2) Hidroksiklorokin 3)
Diğer.....
15. Laboratuvar testleri:

AST:

HBs Ag:

ALT:

Anti HBs:

GGT:

Anti HBc IgG:

Total Bilirubin:

Anti HCV:

Direk Bilirubin:

İndirek bilirubin:

CRP:

Ferritin

Hemogram:

NEU#/LY#:

WBC:

NEU#:

LY#:

HGB:

PLT:

