

## Bölüm 9

### HEPATİT B ENFEKSİYONU

Sultan PALANTÖKEN<sup>1</sup>

Sıddıka ERSOY<sup>2</sup>

Şükran ÖZKAHRAMAN-KOÇ<sup>3</sup>

#### GENEL BİLGİLER

##### Hepatit B Virüsünün Tarihsel Gelişim

Yunancada 'hepa' (karaciğer) ve 'itis' (inflamasyon) sözcüklerinin kombinasyonu olan hepatit hastalığı akut viral hepatit olarak çok eskiden beri bilinmektedir. Eski Babil kaynaklarında hastalıktan bahsedilmiştir M.Ö. 375- 460 yılları arasında Hipokrat bu hastalığı sarılık olarak tanımlamıştır. (43,15). Mac Callum ve Bauer 1947 yılında, Epstein-barr virüslü hepatite Hepatit A, serum hepatiti içinse Hepatit B ifadelerini kullanmışlardır. (19). 1950'lerde karaciğer iğne biyopsisinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin tanı ve takipte kullanılması ile akut viral hepatitlerin kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde rolü fark edilmiştir. Bu tarihlerden sonra gönüllüler üzerinde araştırmalara başlanmış 1960'larda, yapılan bir araştırmada MS-1 ve MS-2 ismi ile ifade ettikleri virüslerden ilkinin kuluçka süresi 30-38 gün ve ikincisinin kuluçka süresi 41-108 gün olan iki virüs tanımlamışlardır (19). ve bu buluşların en önemlisi, ilk defa 1963 yılında Nobel Ödüllü de alan Baruch S. Blumberg Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini bildirmiş ve bundan birkaç yıl sonra AuAg, viral hepatitin ilk ayırıcı olan HBV yüzey antijeni (HBsAg) olarak kabul edilmiştir (25).Magnus ve Espmark 1972'de virüsün "e antijeni"ni tanımlanmışlardır. 1973 yılında Hepatit A ve Hepatit B terimi farklı iki enfeksiyon ajanı olarak DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından benimsenmiştir. HBV DNA imse, 1979'da klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (56,57).

<sup>1</sup> YL. Öğrencisi, Süleyman Demirel Üniversitesi, palantokensultan@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, siddikaersoy@gmail.com

<sup>3</sup> Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik AD, sukranozkahraman@gmail.com

## Hepatit B Virüsünün Yapısal Özellikleri

Zarflı DNA virüsleri arasında yer alan Hepatit virüsü Hepadnaviridae familyasının Orthohepadnavirus genusundadır. Hepatit B hastalığına Hepatit B virüsü neden olmaktadır. (22,30). Zarf yapıda bir virüs çeşidi olsa da eter, düşük pH, sıcaklık, soğukluk ve ayrışmaya karşı baya bir güçlüdür. Bu nitelikleri virüsün yayılımını kolaylaştırır. (56). HBV stabil bir virüstür ve oda sıcaklığında 6 aydan daha fazla süre canlı kalabilmektedir. – 20°C 20 yıldan fazla canlı kalabilmektedir. (15). Hepatit virüsünün mikroskop altında incelenmesi ile bazı özellikleri keşfedilmiştir. En dışında yağ proteinleri, (SHBs, MHBs, LHBs) şekilde bir zarflı kısım bulunduğu incelenmiştir. Virüsün gen haritasında, kor proteinlerinin (HBcAg) meydana getirdiği ikozahedral şeklindeki nükleokapsid içerisinde ters transkriptaz (RT, revers transkriptaz) özelliğine sahip olan DNA polimeraz (Pol) ile yer almaktadır. (15; 55).3200 bazdan oluşur. 42 nm çapındadır. HBsAg; küçük (S), orta (M) ve büyük (L) glikoproteinlerinden meydana gelmektedir. Asıl bileşen S glikoproteinidir ve 22 nm’lik küresel enfektif olmayan HBsAg partiküllerini oluşturur. Filamentöz ve enfektif olmayan HBsAg partikülleri ise S, M ve L glikoproteinleri ile diğer protein ve lipidleri içerir (2).

## Hepatit B Virüs Antijen ve Antikorları

**Tablo 1. HBV’ne ait antijenler ve buna karşı hostta ortaya çıkan antikorlar**

Antijen ve antikorlar	Açıklama
HBs Ag	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatit B yüzey antijeni İlk saptanan viral göstergedir.</li><li>• Temastan 1-2 hafta sonra kanda ortaya çıkabilir.</li><li>• HBsAg pozitifleştikten yaklaşık olarak dört hafta (1-7 hafta) sonra hepatit enfeksiyonun septomları meydana gelir.</li><li>• Tablo gerilese ve bağışıklık sağlansa bile 1-6 hafta kanda pozitif kalır.</li><li>• Virüs vücuda girdikten sonra 6 ay geçmesine rağmen hala varlığını gösteriyorsa pozitif olduğu kabul edilir.</li></ul>
Hbc Ag	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dolaşımda saptanamaz ancak bulaş olan karaciğer dokusunda saptanabilir.</li><li>• Hepatit B kor antijenine karşı oluşan antikordur.</li><li>• Akut enfeksiyolarda, kronik enfeksiyonlarda ve taşıyıcılarda pozitifdir.</li><li>• Ömür boyu pozitiflik devam eder.</li></ul>
HBcAg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Virüsün üremeye başladığını gösterir. Pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonu gösterir.</li><li>• Alınan kan örneğinde bu antijenin varlığı hala virüsün çok fazla olduğunu kanıtlar.</li><li>• Bundan dolayı birey virüsün yayılıp bulaşmasını kolaylaştırır.</li></ul>

<b>AntiHBs</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBsAg'nin varlığına karşılık oluşan antikorlardır.</li><li>• HbsAg yüzey antijeni eski haline döndükten 2-3 ay sonra varlığı ortaya çıkar. Bu durumda birey hepatit b virüsüne karşı bir bağışıklık geliştirmiştir. Geçirilmiş enfeksiyonu gösterir</li><li>• Ömür boyu kalıcıdır.</li><li>• Aşılanan kişilerde de pozitifdir.</li></ul>
<b>Anti HBc Ab</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBcAg' yüzey antijenine karşılık olarak ortaya çıkar. HbsAg yüzey antijenin varlığından den 1-2 hafta içinde varlığını gösterir. Hastalığın ilk döneminde bütün bireylerde görülür.</li><li>• AntiHBc IgG, hepatit B'li bireylerde ya çok uzun bir dönem ya da yaşam boyu pozitif olarak devam eder.</li></ul>
<b>AntiHBe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. AntiHBe antikorlarının oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir.</li></ul>

### **HBV Genotipleri**

Hepatit b virüsünün soy yapısı yapılan incelemeler sonucunda 7 tane genetik bileşim bulunmuş ve bu genetik bileşimler bölgeden bölgeye farklılık göstermiştir. A,B,C,D,E,F,G olarak adlandırılmış.

Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık A, Asya ülkelerinde B,C Akdeniz ülkelerinde D, Afrika Bölgesinde E, Orta Amerika'da F ve yapılan araştırmalar sonucunda ise G ile ilgili yeterli veri elde edilmemiştir. Türkiye'de ise en fazla D genotip bulunmuştur. (24,30,9).

### **Hepatit B Virüsünün Bulaşma Yolları**

HBV sadece insanlara bulaştığından dolayı virüsün doğadaki kaynağı Hepatit B bulaşmış kişilerdir. (52). Hepatit B virüsünün temel bulaşma yolları dört şekilde belirtilmiştir. (57,50).

1. Perkütan (Parenteral) temas
2. Perinetal temas (enfekte anneden yeni doğana)
3. Horizontal temas
4. Cinsel temas

#### ***Perkütan (Parenteral Temas)***

HBV virüsünün bulaş yollarından en önemli olanlardan biridir. Özellikle düşük endemisite bölgelerinde, kanla, vücut sıvılarıyla mukoza sıvılarıyla veya perkütan bulaş sonucunda enfekte olunabilmektedir. Diyaliz, akupunktur, dövme,

piercing, manikür, pedikür, diş fırçası, iğne, enjektör ile bulaşabilmektedir. Ayrıca sağlık çalışanları ve berber/kuaför, güzellik salonu çalışanları gibi meslek gruplarında virüs bulaşma açısından yüksek risk altında yer almaktadır. Bu yolla bulaşma açısından tehlikede olan hastalar, pıhtılaşmama hastalığı olanlar, çok fazla kan veya kan ürünleri alan ya da kan hastaları, kanser hastaları veya böbrek yetmezliği olan hastalardır. Damar içi madde bağımlıları da yüksek risk altındadır. (23,12).

### ***Perinetal Temas***

HBV virüs prevalansının yüksek olduğu yerlerde perinatal bulaş sık görülen bir bulaşma şeklidir. HBV, vajinal salgılarda, amniyon sıvısında, anne sütünde, kordon kanında ve bebeğin mide içeriğinde de bulunmaktadır. Taşıyıcı anneden bebeğe HBV geçişi üç ayrı dönemde olabilir. Bunlar, intrauterin dönem, doğum sırası veya doğumdan sonraki dönemdir ( 47). Hepatit B prevalansının yüksek olduğu yerlerde yaygın bulaşmada perinatal yol önemli bir yere sahiptir. İntrauterin dönemde HBV'nin bulaşma riski doğum sırası ve sonrasına göre düşüktür. Çünkü plasenta bariyer görevi görmektedir. İntrauterin dönemde olan bulaşma aşı ve immünglobulin ile engellenememektedir. Anneden bebeğe virüsün geçmesi en sık doğum anında meydana gelmektedir. Genellikle erken membran yırtılması, gelişiminden önce doğma riski, plasantanın erken ayrılması, annenin vajina sıvıları ile temas HBV enfeksiyonuna yakalanma faktörleridir. Doğumdan sonraki dönemde Hepatit ile enfekte olmada en sık fikir ayrılığına neden olan sorun emzirmedir. Enfeksiyonun bulaşmasında en çok tartışılan konu emzirmedir. Emzirme döneminde Hepatit virüsü ile enfekte olma annenin meme başında olan çatların bebeğin yakın teması ve bebeğin ağzında meydana gelen yaraların sonucu horizontal yola enfekte olduğu ileri sürülmektedir. (55).

### ***Horizontal Temas***

Horizontal temas, hayatları boyunca enfeksiyon riski orta ve yüksek olan ülkelerde yaşayan çocuklar ve gençler içinde en sık olan bulaşma şeklidir. Tükürük gibi vücut sekresyonlarının yaralanmış deri ile teması sonucunda bulaşma olabilmektedir. Horizontal temas özellikle aile içerisinde önemli bir yere sahiptir. Hastalığı taşıyan ailelerde hastalığın arttığı, 1.ve 2. derece yakınlarına hastalığı geçirdiği görülmüştür. Hepatit B virüsünün zihinsel engelli yurtları öncelikli olarak, anaokulu, pansiyonlu okullarda, askeri kışla, yurt, mahkumların kaldığı yerler ve orda çalışanlar gibi yerlerde de kolay şekilde bulaştığı saptanmıştır. (19, 16). Kalabalık yaşam koşulları, düşük hijyen ve düşük sosyoekonomik se-

viye hastalığın bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak Türkiye’de hijyene fazla önemiyet 10 verilmediğinden ötürü bu bulaşma şeklinin en çok bulaşma şekli olduğu sonucuna varılabilir. ( 54).

### ***Cinsel Temas***

Cinsel yolla enfekte olma genellikle Hepatit B virüsün az ya da orta endemik olduğu yerlerde daha fazladır. Erkek eşcinseller, ticari anlamda seks yapanlar, çok partnerli heteroseksüeller ve korunmasız cinsel ilişki yaşayanlar yüksek risk altındadır (33,13). HPV taşıyıcıları cinsel ilişki yaşadıkları insanlara da enfeksiyon bulaştırmaktadır. Eşcinseller çok fazla risk altındadır. Anüs ve rektumda yer alan çatlaklar hastalık bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Travma yaşanan durumlarda, ikinci bir cinsel hastalığın olması halinde hastalığın bulaşması daha kolay olmaktadır. (14).

### ***Hepatit B Virüsünün Bulaşmadığı Durumlar***

Hepatit B virüsü ortak alanlarda yiyecek, içecek ve gıda tüketmekle bulaşmaz,

Hepatit ile enfekte bireye sarılma, öpme, el sıkışma, ortak alanları kullanma, öksürmek. (10,11)

### ***HBV Enfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar***

- Hastanede çalışan personeller
  - Böbrek yetmezliği olan bireyler, organ ve doku transplantasyonu adayları ve donörleri
  - Sürekli kan ve kan ürünü takılan bireyler
- Uyuşturucu ve türevlerini sürekli kullananlar
- Daha önce virüse maruz kalmış anneler
- Heteroseksüeller, çok sayıda kişi ile cinsel birlikteliği olan bireyler
- Eşcinsel/biseksüel erkekler,
  - karaciğer hastalığı 6 aydan fazla süren hastalar
  - Yurt, cezaevi, askeri kışla, anaokulu, bakımevleri gibi kalabalık yerde yaşayan bireyler ve çalışanlar
  - Önemli bir diş hastalığı öyküsü olanlar
  - Berberler-kuaförler, güzellik merkezleri,
  - Sağlıksız ortamda yapılan piercing, dövme ve akupunktur yerleri
  - Hepatit B virüsü hastalığının çok fazla olduğu yerden gelen bireyler

## **Hepatit B Virüsünün İnkübasyon Dönemi**

- Virüs vücuda girdikten sonra karaciğerde 3 gün içinde çoğalmaya başlar.
- Virüse ait belirti ve bulguların meydana gelmesi 6 ayı bulabilir.
- Belirtilerin ortaya çıkmasındaki süreyi bireyin virüse maruz kalma şekli, virüsün vücuda giriş yolu gibi durumlar etkiler
- İlk zamanlarda hücreye zarar verme yeteneği de belirtileri etkiler.
- Meydana gelen zarar karaciğerin ana parankim hücrelerinin oluşturduğu immün hasar ile bağlantılıdır
- Bu durumda taşıyıcılık söz konusu olur. (10,11, 44)

## **Hepatit B Virüsünün Sıklığı**

Hepatit B virüs enfeksiyonunun önemli olmasının nedenleri, ilk evrede veya ilk kızışma, tekrar ortaya çıkma evrelerinde akut karaciğer yetmezliğine neden olması, 6 aydan daha uzun sürem bir karaciğer hastalığına, siroza ve karaciğer kanserine kadar ilerlemedir (13, 15, 30,38, 63).

Verilere göre Hepatit B virüsü, sigaradan sonra kansere ikinci sırada sebep olmakta ve karaciğer kanserinin en önemli nedeni Hepatit B bulaşmış kişilerdir. Hepatit B taşıyıcıları ve Hepatit B bulaşmış kişiler normal bireylere göre 200 kat daha fazla karaciğer kanserine yakalanmaktadır. (20,30, 42).

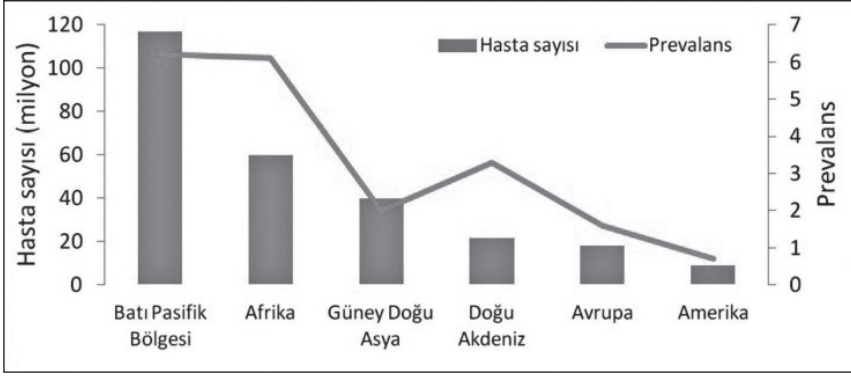
Hepatit B virüs hastalığı siroz hastalığının %30- 40'ına, karaciğer kanserinin %40-50'sine neden olmayı hala sürdürmektedir. (62,63). Global hepatit raporuna göre tahmini olarak 2 milyar kişi Hepatit B virüsünü geçirmiş veya Hepatit B virüsü bulaşmıştır. (27,9)

Global bir sorun olan Hepatit B virüsünün görülme sıklığı genel nüfusta global sıklığı %3,5 olarak bulunmuştur. Global Hepatit raporuna göre bu sıklık Afrika'da (%6,1) ve Asya-Pasifik, Batı Pasifik Okyanusu'nda veya yakınına kapsayan bölgede (%6,2) oranı ile hepatit B virüsü yaygınlık oranı çok büyük yaygınlık göstermektedir. (27,18).

Batı Pasifik ve Afrika'da virüsün fazla olmasından dolayı virüs bulaşmış kişilerin % 68'i bu bölgelerden oluşmuştur. (27 ).

Dünya üzerinde hemen hemen 257 milyon Hepatit B virüsü ile enfekte olmuş ve yaşamını sürdürmektedir. Dünya genelinde 250 milyon birey hepatit b virüsü ile enfekte yaşamını sürdürmektedir. Global popülasyonun yaklaşık %25,3'ünün doğurganlık sürecindeki kadınlardan meydana geldiği tahmin edil-

mekte ve bu dönemde olan 65 milyon kadının Hepatit B virüsü ile çocuklarını enfekte etme olasılığı vardır. (62,63).



Şekil 1. Dünyada farklı coğrafi Bölgelerde HBV Prevalansı, DSÖ. 2015

HBV bulaşmış bireylerin %15- 40'ında siroza, karaciğer yetmezliğine veya karaciğer kanserine yakalandığı ve %15- 25'inin Hepatit B ile ilgili karaciğer hastalığına yakalanıp ölüm riskinin olduğu saptanmıştır. Her sene Hepatit B virüsünü ile enfekte olan 600.000'den fazla hasta ilerleyen hastalığın akut veya kronik evresinde yaşamını yitirmektedir. (35,61). HBV seroprevalansı ve taşıyıcıların oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün araştırmalarına göre ülkemizde Hepatit B taşıyıcılığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde daha yüksek olmakla beraber ortalama %2-7 civarında olup, yapılan sınıflandırmada ülkemizin orta seviyede endemik ülkeler kategorisine girdiği saptanmıştır. (39, 12). Sağlık bakanlığı raporuna göre 2012-2016 tarihleri aralığında yapılmış olan karaciğer nakillerinde fulminan, kronik karaciğer hastalıkları ve karaciğer yetmezliğinin %40-50 gibi bir oranının Hepatit B ile enfekte olmuş kişilerden oluştuğu raporlanmıştır. (40). HBV seroprevalansı ve taşıyıcıların oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü araştırma sonuçlarına göre yaklaşık 2 milyar kişi Hepatit B ile enfekte olmuş ve 370 milyon kişinin 6 aydan uzun süre hepatit B hastası olduğunu saptamıştır. Her sene Hepatit B kaynaklı 1 milyon kişinin öldüğü düşünülmektedir. (61).

Hepatit B virüsünün 6 aydan uzun zaman alması bakımından üç sınıfa ayrılmıştır.

1. Hepatit virüsünün % 8 ve fazlası olduğu kronik HBV hastalığına sahip bireylerin çok fazla olduğu endemik bölgeler,
2. % 8-2 civarında olan endemik alanlar
3. son olarak da % 2 ve daha az sıklıkta olan düşük endemik alanlar

Amerika'nın kuzeyi Avrupa'nın batısı ve kuzeyi Avusturalya gibi yöreler düşük endemik alanlar olarak kategorilendirilmiş. Asya'nın batısı ve güneyi, Pasifik yöresinin belli bir bölgesi dışındaki yerler, yüksek endemik yöreler kategorisine girmiştir. Akdeniz bölgesinde olan ülkeler, Rusya Amerika'nın orta ve güney bölgeleri, orta dereceli yöreler kategorisine girmiştir. (WHO 2000). Ülkemizde Akdeniz ülkeleri kategorisine göre orta düzeyde bir bölgedir. Ülkemizde yapılan araştırmalarla 4-4.6 milyon civarında 6 aydan uzun süreli hepatit b ile enfekte kişi olduğu saptanmıştır. (34). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün araştırmalarına göre ülkemizde Hepatit B taşıyıcılığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde daha yüksek olmakla beraber ortalama %2-7 civarında olup, yapılan sınıflandırmada ülkemizin orta seviyede endemik ülkeler kategorisine girdiği saptanmıştır. (39, 12).

### **Hepatit B Enfeksiyonunda Semptomlar**

Hepatit B enfeksiyonunda ortaya çıkan belirtiler değişkendir. Semptomlar akut bir tablo gibi ortaya çıkabilirken, fulminan hepatit, siroza ve hepatosellüler karsinomaya sebep olan daha ağır klinik seyirlerde de ilerleyebilir. Ayrıca, Hepatit B enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinin ve histolojisinin normal olduğu 'inaktif taşıyıcılık' olarak adlandırılan bir tabloya da yo açabilir (26, 46). Birçok hasta bireyde akut enfeksiyon döneminde herhangi bir belirti bulunmaz. Bununla birlikte, bazı hastalarda şu belirtiler görülebilmektedir.

- Yorgun düşme ve kas kaybı
- Halsizlik
- İştahsızlık
- Mide bulantısı veya kusma
- Beden kitle indeksinde düşme
- Batının sağ bölgesinde ağrı ve dokunma ile acı
- Vücutta kaşıntı
- El içinde kırmızımsı lekelenmeler
- Vücutta gözle görülebilen ince damarlar



- Koyulaşmış idrar/ soluk gri dışkı
- Cinsel performansta azalma
- Günlük uyku döngüsünün değişmesi
- Deride ve gözle gözle görülebilen sararma
- Karında şişkinlik
- Ayak bilekleri, bacaklar ve ayakların şişmesi
- Ateşin yükselmesi
- Hemoptizi
- Siyah renkli gaita
- Soluk alıp verme zorluğu
- Ensefalopati. ( 10,11).

### **HBV Enfeksiyonunda Tanı**

Hepatit B virüsünün ortaya çıkması ile birlikte vücutta çeşitli değişimler meydana gelmekte ve antijene karşı antikor oluşmaktadır. Hepatit virüsünün varlığını tespit etmek için vücutta olan aniten ve antikorlara bakılmaktadır (58).

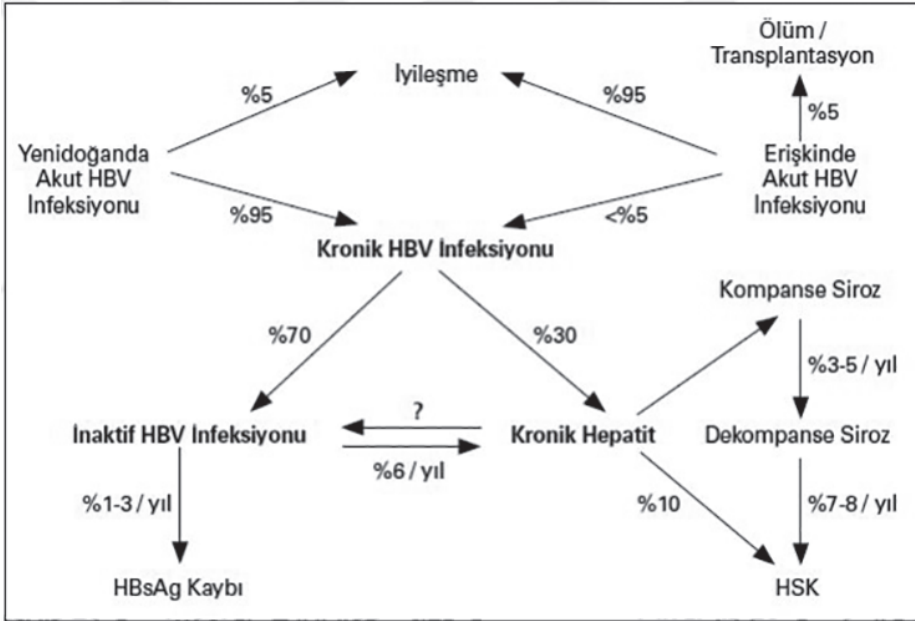
Antikor ve antijenin varlığına şu anda kullanılmakta olan ELISA yöntemi (enzyme-linked immunosorbent assay) ile sağlanmaktadır. (45). Hepatit B enfeksiyonunun Hepatit B yüzey antijeni olup kuluçka döneminde oluşmaktadır. Kanda ilk belirti HBsAg pozitifliği belirtisidir. Virüse maruz kalmış karaciğer dokusunda, HBsAg çok fazla üretilip oradan da kana gönderilmektedir. Hepatit B virüsünün vücuda girişi ile birlikte hemen hemen HbsAg 'nin varlığı 6 hasta vücutta bulunmaktadır. (45). Hasta bireyde HbsAg'nin pozitif olarak bulunması, virüsün meydana geldiğini göstermektedir; ancak var olan enfeksiyonun kısa süreli mi yoksa uzun süreli mi olduğu hakkında bilgi verememektedir. Eğer hasta birey akut dönem hepatit ise 6 aydan önce iyileşmesi beklenmektedir. Eğer 6 aya kadara bireyde iyileşme görülmemişse o zaman hepatitin kronikleştiği söylenir. Sonuç olarak, HBsAg pozitifliği bireyin ya ilk defa karşılaşmış akut dönemde ya da vücudun yeterince bağışıklık oluşturmadığı kanısına varılır. (45, 47).

### **HBV Enfeksiyonunda Klinik Dönemler**

#### ***Akut Hepatit B Enfeksiyonu Dönemi***

HBsAg, virüsün alınmasından ortalama 6 hafta sonra serumda ortaya çıkar. Akut Hepatit B'nin klinik seyri kuluçka dönemi ile başlar. Bu dönem 45-

120gün arasında değişmektedir. Belirti vermeyen enfeksiyondan fulminan hepatite kadar değişen farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Eş zamanlı olarak biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik septomlar da ortaya çıkmaktadır (4). Akut hepatitin ilk belirtileri spesifik değildir. Virüs bulaşmış olan erişkinlerin %25'inde genellikle net olarak akut Hepatit B septomları görülür. Bu belirtiler; halsizlik, yorgunluk gibi tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma şeklindedir. İleri dönemde ise sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Nadiren hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, kanama diyatezi ve fulminant hepatit gelişir. Sitotoksik T lenfositleri yanıtı HBV enfeksiyonunun seyri için asıl belirleyicisidir. Bu nedenle karaciğer enzimlerinden olan ALT değeri yüksek olması hastalığın evresi konusunda yol gösterici olmaktadır. Vücudun verdiği bağışıklık savaşını sonucunda eğer yeterli bağışıklık oluşmuşsa iyileşme görülürken, yeterli olmadığı durumlarda ise hastalık iyileşmemiştir ve kronik döneme geçmiştir. (4).



### **Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Dönemi**

Akut enfeksiyondan sonra HBV'nin karaciğerden temizlenemediği vakalarda, HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması durumuna kronik hepatit B enfeksiyonu

olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri beş evreye ayrılmaktadır ( 36,37).

1. HBeAg pozitif kronik hepatit B ,
2. HBeAg pozitif kronik hepatit B,
3. HBeAg negatif kronik hepatit B ,
4. HBeAg negatif kronik hepatit B,
5. HBsAg negatif faz İnaktif Taşıyıcılık HBeAg yüzey antijeninin olmaması ve anti-HBe var olması HBV DNA 2000 IU/ml'nin altında ya da negatif olduğu dönem olarak tarif edilir.Hastaların çoğu uzun yıllar bu dönemde kalırlar. Karaciğerde az olsa da bağ doku ve hepatit tablosu hafif ve şiddeti azdır, bu dönemde karaciğer histolojisi genellikle iyidir. (4, 57).

### **Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi**

Hepatit B virüs hastalığının kesin bir tedavisi olmamakla birlikte HBV-DNA düzeyi, karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği ve karaciğerin hastalık durumuna göre hastanın tedavisine başlanır. HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV-DNA < 2.000 IU/ml ve serum karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerler arasında kronik HBV varlığı ile enfekte olan bireyler antiviral tedavi için bir endikasyona sahip değildir. (55).

### ***Pasif Profilaksi ( Hepatit B Hiperimmünglobülin: HBIG)***

Hepatit B pasif profilaksisinde seçilmesi lazım olan hazırlanmış ilaç Hepatit B immünglobulini (HBIG)'dir. Bu ilaç, B tipi hepatite karşı immunité kazanmış kişilerin veya hastalığın iyileşme döneminde olanların serumlarından elde edilir. Hepatit B hastalığı bulunan kişiyle teması olanlarda, temastan sonra üç gün içerisinde yüksek yoğunlukta Anti-HBs bulunan HBIG uygulanması hastalığı yakalanmayı engellemede önemlidir (56).

Hepatit B virüsüne maruz kalma ve virüs ile temas ettikten sonra

- Var olan hepatit aşısı ile birlikte kiloya göre hesap yapılıp
- HBIG
- Subkutan olarak intramüsküler olarak yapılır.
- Yeni doğmuş ve 24 saatini doldurmamış bir tüm bebeklere
- Hepatit B aşısı + HBIG uygulanması %85-95 etkili
- Sadece hepatit B aşısı %70-95 etkili

- Temastan sonra pasif profilaksi uygulanması yapılacak yapılması gereken haller:
  1. Daha önce hepatit virüsü ile enfekte olan annelerden doğan çocuklar
  2. Enfekte bir bireyin vücut sıvıları ile temas etmek ve bulaşa maruz kalmaz.
  3. HBV ile enfekte bir materyalin
- Deri aracılığıyla inokülasyonu
- Oral alınması
- Direkt vücutta açık alana temas etmesi
- 4. Cinsel ilişkide enfekte partnerin olması
- Önemli bir yan etkisi olmamakla birlikte uygulamayı izleyerek 1-2 gün içinde nadir olarak ateş veya alerjik döküntüler görülebilir.

### ***Aktif Profilaksi***

HBV'den korunmak için temastan önce yüksek risk grubunda bulunanlara, yeni doğanlara ve ergenlik döneminde bulunanların aşılınması önemlidir. (17). Neredeyse 20-30 yıldan daha uzun süredir kullanımda olan Hepatit B yüzey antijeninden elde edilen aşı tüm ülkelerde ve tüm aşı programlarında koruyuculuğu %95 olan hepatit aşısı bugünde sık kullanılan aşılarda yer almaya devam etmektedir. (29). Son zamanlarda genetik mühendisliği teknolojisinin gelişmesi ile birlikte geliştirilen Hepatit B aşılarda kullanılmaktadır. (19). Antijen genelde Hepatit B virüsüne ait olan üç yüzey antijenden S HbsAG antijenine ait olan ve bu geni sırtlayan maya hücrelerinden (*saccharomyces cerevisiae*) gelişen teknolojik yöntemlerle elde edilip üretilmektedir. Maya hücrelerinde bulunan yüzey antijen HbsAg, farklı yöntemler vasıtasıyla hücre saflaştırılıp, herhangi bir virüsün yapısını bozacak bir işlem yapılmadan saflaştırılma işlemi gerçekleştirilip HbsAg 20 nm uzunluğundaki dairesel partiküllere dönüştürülür. Elde edilen bu partiküller glikozilleşmemiş Hbsag polipeptidlerini ve başlıca fosfolipidlerden oluşan bir lipid matriksi taşır. (49,57).

2019 yılında yayınlanan Aşı Takvimine göre 0, 1. ve 6. aylarda ya Hepatit B aşısı; yapılmakta olup, doğum zamanı aşısı yapılmayan yenidoğanlara ilk seferde birinci doz, birinci dozdan en az 30 gün sonra 2. Doz, 2. dozdan 150 gün sonra 3. doz Hepatit B aşısı yapılmaktadır (41). Aşının önemli bir yan etkisi yoktur fakat nadiren ateş ya da alerjik döküntüler görülebilmektedir (56).

## Hepatit B Aşısı

Neredeyse 20-30 yıldan daha uzun süredir kullanımda olan Hepatit B yüzey antijeninden elde edilen aşı tüm ülkelerde ve tüm aşı programlarında koruyuculuğu %95 olan hepatit aşısı bugünde sık kullanılan aşılarda yer almaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1992 senesinden itibaren tüm yeni doğmuş bebeklerin aşılmasını önermiştir. (35). Aşı uygulamasına ülkemiz 1998 yılında başlamış ve rutin aşı programına dahil etmiştir. (6,7). Virüse karşı aşı geliştirme çalışmaları HBsAg'ye karşı oluşan antikoru virüse karşı koruma etkisinin ortaya çıkışından sonra başlanmıştır. 1969 tarihinde aşının öncülüğünü yapan Blumberg ve ark HBsAg yüzey antijenin hepatit B taşıyıcılarının kanın santrüfjü edilerek elde edilen plazma sıvısının saflaştırarak virüse karşı koruma özelliğini göstermişler ve antijeni saflaştırma metodları ilk yaptıkları için 1972 yılında bunu kendileri oluşturduğunu belgeler ile kanıtlamışlardır. Maalesef evre çalışmalarının uygulanması ve maddi gelir getirmeye başlaması 1982 yılını bulmuştur. (40). Virüsü taşıyanların plazmalarından saflaştırılan HBsAg ile yapılan bu aşılarda ilk rejenerasyon aşısı ismini almışlardır. (29,60). Gen teknolojisinin ilerlemesi ve gen teknolojisindeki metodların kullanılması ile HBsAg'ye ait gen mayalarda klonlanmış ve mayalarda sentezlenen HBsAg saflaştırılarak Hepatit B aşılarda kullanılmıştır. Bu teknolojik metod ile elde edilen aşılarda hazırlanan aşılarda ikinci rejenerasyon aşısı olarak isimlendirilmiştir. İkinci rejenerasyon aşılarda birinci rejenerasyon aşılarda göre sonuçları daha iyi bulunmuş ve güvenilirlik oranları yüksek bulunmuştur. Bu yüzden birinci rejenerasyon aşısının yapımında kullanılan HBsAg antijeni plazma sıvısından sterilizasyon için süzgeçten geçirilse de HIV virüs enfeksiyonunu barındırabilir. (38). İkinci nesil aşılardaki HBsAg yüzey antijeni ile bulaş şeklinde bulunan glikolizlenme ile meydana gelmektedir. Bu sebepten dolayı üçüncü rejenerasyon aşılarda, memeli hücre güzergahı olan (CHO)'larına klonlanmış S geni materyali glikolizlenmiş HBsAg kullanılmaktadır. (38). Laboratuvar koşullarında üretilen memeli hücre hattı HBsAg'yi hücre kültür muhitine salgılamaktadır ve antijen bümühitte saflaştırılmaktadır. İkinci rejenerasyon aşılarda ise HBsAg maya hücreleri içinde uer almakta ve mayalar fiziksel veya kimyevi metotla bölündükten sonra HBsAg saflaştırılmaktadır. Mayaların 14 bölünme işleminin HBsAg'nin veriminin azalmasına sebep olma ihtimali düşünüldüğünden durum üçüncü rejenerasyon aşılarda ikinci rejenerasyon aşılarda göre glikolizlenmeden sonraki diğer bir üstünlük olarak kabul edilmektedir. (37). Kendi içlerinde belirli üstünlükleri ve obstürüksiyon olmasına karşın her üç rejenerasyon hepatit B aşısının koruyuculuğu yetişkinlerde yaklaşık olarak % 95'tir (29).

### ***Hepatit B Aşısı Önerilenler***

- Yeni doğan bütün bebekler
- Daha önce aşısı yapılmayan 19 yaşından küçükler
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklara maruz kalanlar
- HBsAg (+) kişilerin HBV'ye uygun cinsel arkadaşları
- Çok eşli yaşam sürenler
- Cinsel yol hastalığı olan ve tedavi görenler
- Biseksüeller
- Vücut sıvılarına maruz kalma riski taşıyan kişiler
- Damardan madde bağımlıları
- Enfekte birey ile aynı evde yaşayan diğer aile fertleri
- Hastanede çalışan sağlık personelleri
- Kronik böbrek hastaları
- Mental geriliği olan bireyler ve bakım vericiler
- Yetişkin dönemdeki diyabetes mellitus hastaları
- Diyabetli bireye tedavi veren 60 yaş üstü sağlıkçılar
- Hepatit b virüsünün fazla olduğu yerlere yolculuk yapanlar
- Hepatit b virüsünün fazla olduğu ülkelerden evlat edinenler
- Hepatit C ile enfekte kişiler
- HIV bulaşmış kişiler
- Tutuklu evleri
- Uzun süreli karaciğer hastaları
- INR bozuk bireyler ve kan almak zorunda olanlar
- Hastalığından dolayı hastanede ortamlarında fazla kalmak. ( 35).

### ***Hepatit Aşının Korunma Şartları***

- Soğuk bir yerde buzdolabı gibi
- 2–8°C arasındaki uygun sıcaklıkta
- Ve derin dondurucuya konulmadan saklanmalıdır. Aksi takdirde aşının verimi azalır.

### **Hepatit B Aşısının Verimliliği**

- Aşının etkinliği anti-HBs oluşması ile takip edilmekte
- Aşının verimli olup olmadığı kandaki Anti Hbs antikorunun varlığı ile belirlenip takibi yapılır.
- 10 IU/L üzerinde ise aşının koruyucu olduğu bilinir. (35).

### **Aşının Veriminin Azaldığı Durumlar**

#### **Aşıdan Kaynaklı Durumlar**

- Uygun olmayan koşullarda muhafaza etmek
- Uygulama yolu, uygulayan kişi, ve uygulanan dozdan kaynaklı durumlar
- Konakçı faktörleri
- Yaşın ilerlemesi
- Erkek olmak
- Aşırı kilolu olmak
- Tütün ve türevlerini kullanmak
- Birden fazla hastalığa sahip olmak
- Bağışıklık sisteminin bozulması (38).

### **HBV Aşısının Komplikasyonları**

- Aşı uygulanan vücudun bölgesinin kızarması, şişmesi ve ağrı varlığı (%3-29)
- Vücut sıcaklığının artışı (%1-6)
- Halsiz düşme
- Baş ağrısı
- Mide Bulantı/kusma
- ishal
- Artralji
- Kas ağrısı
- Vücutta kaşıntı ve döküntü
- Karaciğer enzimlerinin yükselmesi (56)

## **Hepatit B Virüsünden Korunmanın Yolları**

Virüsün bebeklere bulaşmasını engellemek için gebelik öncesi Hepatit B taraması yapılması

Enfekte annelerin çocuklarına doğumdan sonraki dönemde ilk 24 saat içinde pasif profilaksi ile hepatit aşısını aynı anda uygulamak (35)

Horizontal yolla enfekte olmayı engellemek için riskli kişilerin ve yakın temaslıların aşılması

Hepatit B bulaşmış enfekte bireyleri bilgilendirmek

Hepatit virüsünün uyum sağlama yeteneği fazla olduğu için 18 yaş alındaki bireylerin yaralanmaları sonucu bulaşı engellemek için dikkatli olmak

Ortak malzeme kullanımına dikkat edilmesi gerekir. (49).

## **Hastanede ve Riskli Ortamlarda Çalışan Bireylerin Dikkat Etmesi Gereken Unsurlar**

- El yıkama endikasyonuna uyum sağlanmalı ve uygulanmalı
- Eldiven, maske-gözlük, önlük kullanımına dikkat edilmeli,
- Hastane atıklarının atık yönetimine göre ayrıştırılması
- Kesici delici alet seçimine dikkat edilmeli
- Yetişmiş personel seçimi
- Ortamın temizliğinin uygun koşullarda yapılması (35)

2009 yılında 18 yaşından büyük bireylerle yürütülen bir araştırmada, Türkiye'de HBsAg yüzey antijeninin kanda pozitif olması %4 ve AntiHBC'nin varlığı ise %30,6 bulunmuştur. (51, 42). Türkiye'de 18 yaşını geçmiş üç kişiden biri Hepatit B virüs enfeksiyona maruz kalmış ve ergin dönemde olan 2 milyondan fazla bireyin de Hepatit B yüzey antijeni olan HBsAg kanda pozitif olduğu tahmin edilmektedir. Virüs ile enfekte olan bireylerin sadece tahmini olarak %12'si Hepatit B virüsüne maruz kaldığını bilmekte olduğu ön görülmektedir. (52). Bu hal Türkiye'de Hepatit B virüsü hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığının ve bireylerin bu durumun farkına varma konusunda son derece geri de olduğu belirtilmiştir. Hepatit B enfeksiyonunun mutlak bir tedavi yöntemi yoktur. Fakat hastalığın önlenabilir bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın önlenmesi aşı ile olmaktadır. (9). Hepatit B tedavi edilmemesine rağmen önlenmektedir. Hastalığı önlemekte aşı ile olmaktadır. Ergin dönemde aşısı yapılmamış



bireylerin yapılan taramalarla tespit edilip aşularının uygulanması ile ülkenin ekonomik durumuna katkı sağlanacağı düşünülmektedir. (9). Virüsün görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde daha az iken gelişme gösteren ülkelerde ise daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Gelişmiş bir ülke olan Amerika'da her sene 300.000 yeni enfekte hasta olduğu ve neredeyse bu enfekte kişilerin %70'ini ergenler ve 18 yaş üstündeki erginlerden oluştuğu bildirilmiştir. (15). 1991 tarihinden itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her çocuğun aşı programında yer alan hepatit aşısı olması gerektiğini açıklamıştır. 2006 yılının son ayına kadar 164 ülke Hepatit B aşısı programını uygulamaya başlamıştır. (49). Hepatit B virüs aşısının sık bir şekilde kullanılması ile Hepatit B ile enfekte bireylerin sayısı azalmış ve bu durum akut ve kronik Hepatit B enfeksiyonundan hayatını kaybedenlerin sayısında azalışa gidilmiştir. (49). Bu duruma paralel olarak Afrika'da halen %3'ler civarındadır. Çocuklukta ortaya çıkan kronik Hepatit B virüs hastalığı uzun sürede aşılanmanın yapılması ile Hepatit B ile enfekte olma sıklığında azalma olması beklenmektedir. Bunun yanı sıra aşılanma önceliği olan yeni doğan bebeklere aşı yapılmaması, yüksek riskli yerlerde çalışanlara aşı yapılmaması ve belli aralıklarla antikor titrelerine baktırmaması, aşı kabulünden sonra doğanlara ve Hepatit B virüsüne yakalanıp tedavi olmayan bireyler, Hepatit B virüsünün yaygınlaşmasını ve bu duruma bağlı olarak ölüm oranının tekrar artışına sebep olacaktır. (49). HBV hastalığında enfeksiyonun ilerlemesi bulaşın olduğu yaş ile ilişkilidir. Bu durumda çocukluk zamanında yakalanan enfeksiyonun %90' bir belirti vermezken yaşın ilerlemesi ile birlikte %20-30 sıklıkta belirti vermektedir. (49). Hepatit B virüsü ile enfekte olmakta bireylerin gösterdiği davranışlar önemli bir yere sahiptir. Ergenlik döneminde olan bireylerin virüs ile enfekte olması açısından riskli olduğu (20, 9 57). Horizontal yolla enfekte olma prevalansı okulun ilk yıllarında %2-5, üniversiteye geçişte %7'ye kadar yükseldiği araştırmalarla ortaya saptanmıştır. (15). Bu nedenle yetişkinlik döneminden önceki bireyler arasında bazı davranışlar ve uygulamalar Hepatit B virüsü ile enfekte olmaya zemin hazırlamakta ve bulaş riskini arttırmaktadır. Örneğin; dövme, akupunktur yaptırma, piercing uygulamaları, madde kullanımının artması cinsellik yaşının giderek daha erken başlaması vb. durumlar hepatit B virüsünün yaygınlaşma riskinin günbegün arttırmaktadır. (32). Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik araştırmalar virüsün daha çok çocukluk ve adölesan dönemde olduğu, bulaşmanın ise ülkemizde horizontal şekilde olduğunu saptamışlar. Ayrıca verilere göre 18-20 yaşları arasında toplumun taşıyıcılık oranının arttığını ifade etmişlerdir. (47). Özellikle bulaş yolunun engellenmesi ve için adölesan

dönemde olan bireylere Hepatit B virüsü ve Hepatit B virüsünden korunma yöntemlerinin açıklanması, hastalık durumunda rehber olunması ve önlenebilen bir hastalık olduğu, korunmanın ise aşı ile sağlanabildiği konuları detaylı olarak anlatılarak bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Akın, L. Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan Hastalıkların Kontrolü. Eds: Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. 1. baskı. Ankara. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2006 s. 940-943
2. Akçalı, S. Hepatit virüsleri, Yedinci baskı, Murray, Rosenthal, Pfaller. (Ed.), *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 2016, 583-597.
3. Agarwal, Kosh, et al. "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection." (2017): 370-398.
4. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27 (Özel Sayı 1): 2-18.)
5. Akdemir N, Birol L. İç Hastalıkları Ve Hemşirelik Bakımı. İstanbul Vehbi Koç *Vakfı Sanerc Yayınları*; 245-284, 167-170, 516-518, 2003.
6. Anonim, Hepatit B aşular, 2007. <http://asicalismagrubu.org/hbv.asp>
7. Anonim, Hepatitis B vaccines WHO position paper, 2006. [http://www.who.int/immunization/topics/WHO\\_position\\_paper\\_HepB.pdf](http://www.who.int/immunization/topics/WHO_position_paper_HepB.pdf)
8. Anonim, Hepatitis B, 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.4
9. Arısoy, S A, Dinç, G, Şanlıdağ, T. Tünger, Ö, Özbakkaloğlu, B. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ve Manisa Sağlık Meslek Lisesi son sınıf öğrencilerinin Hepatit B ve AIDS konusundaki bilgi, tutum ve davranışları, "K Kılıçturgay (ed.), *Viral Hepatit Dergisi*, 1. Baskı", C 5, S. 1, s 18-21, Viral Hepatitle Savaşım Derneği,1999 İstanbul.
10. Arslan, B. Hepatit Nedir? Sağlık Dergisi. 2003,10:72
11. Arslan, B. Hepatit B Nedir? Sağlık Dergisi. 2003,10:80
12. Badur, S. "Viral Hepatitler," Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, (Ed: Ustaçelebi, Ş., Abacıoğlu, H. ve Badur, S. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004 183- 189,
13. Barçın, T. Hepatit B ve Aşı Konusunda Üniversite Öğrencilerinin Bilgi, Tutum ve Davranışının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010. Adana
14. Bilgiç, A. ve Özacar, T. Hepatit B Virüsü Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 2, Topçu, A.W., Söyleti, G., ve Doğanay, M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevi, 2002, İstanbul.
15. Bozdemir, N. Akpınar, E. Gereklıoğlu, Ç. Saatçi, E. Adana'da Lise Öğrencilerinde Hepatit B Farkındalık Düzeyi. 2006; 10(1): 25-30

16. Bozkurt, G. Kıvanç, M. Öztürk, A. Karanisoglu, H. İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu 1. sınıf öğrencilerinin Hepatit B virüsü ile karşılaşma ve Hepatit B ile ilgili bilgi durumlarının incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2001,7(3): 397-399.
17. Çavuşoğlu, H. Çocuklarda Hepatit B'nin Yönetimi, C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, Vol. 2002, 6, 21-30
18. Çetin M, Temiz M, Aslan A, Turhan E. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Araştırma Görevlilerinin Hepatit B Virüsü İnfeksiyonuna İlişkin Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2007, 12 (3), 121-127.
19. Candar, A.E. Üniversite Öğrencilerinde Hepatit B Farkındalığının Belirlenmesi Ölçeği, Yüksek Lisans Tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2021, Sivas
20. Çivi, S. Marakoğlu, K. ve Bitirge, M. Viral hepatitin epidemiyolojisi ve maliyet analizi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2006, 10(2), 64-70.
21. Diker, O. Gülşehir Belediyesinde Çalışan Personellerin Hepatit B Bilgi Düzeyleri Ve Aldıkları Önlemlerin Belirlenmesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi 2016, Nevşehir
22. Divrikli, D. K. "İstanbul ilinde çocukluk çağında hepatit B seroprevalansı ve kronik hepatit B insidansı." *Uzmanlık Tezi, TCSB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul* (2006).
23. Fincancı, M. Aşı ile önlenebilen cinsel yolla bulaşan hastalıklar, "Neyzi O, Yolsal N (ed.) Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi", İnsan Kaynaklarını Geliştirme Vakfı, Aşama Matbaacılık, 1997, s 103-107, İstanbul
24. Ghaswalla, P. K., Patterson, B. J., Cheng, W. Y., Duchesneau, E., Macheca, M., & Duh, M. S. Hepatitis A, B, and A/B vaccination series completion among US adults: a claims-based analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2018, 14(11), 2780-2785.
25. Gerlich, W.H. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now, *Virol J*, Vol. 2013,10, 239.
26. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(2):54-
27. Global hepatitis Repor t, 2017. World Health Organization <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-repor t2017/en/>
28. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; March 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1). (Erişim tarihi:10.03.2018)
29. Hatipoğlu, İ. Hepatit B Aşısı Geliştirme ve Hepatit B Aşılarının Etkinliğini Arttırmaya Yönelik Yaklaşımlar (Yayımlanmamış doktora tezi). Anadolu Üniversitesi. (2012). Eskişehir.
30. Karadakovan, A. Hepatit B enfeksiyonu ve koruyucu önlemler. *Aile ve Toplum Dergisi*, 2002, 5(2): 13-21

31. Kartal, ED. Sağlık Personelinde Aşılama ve Kemoprofilaksi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2010, 3(1): 54-61
32. Kayabaş, Ü. Bayındır, Y. Yoloğlu, S. Akdoğan, D.. Kronik Hepatit B Hastalarının Aile Bireylerinde HBsAg Taraması. Viral Hepatit Dergisi, 2007, 12 (3), 128-132
33. Keklik, A.Z. Suriyeli Sığınmacılarda Hepatit B ve C Hastalık Sıklığı ile Bu Hastalıklarla İlgili Bilgi ve Riskli Davranış Düzeyleri, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2016. Şanlıurfa
34. Keskinler, D. Erzurum'da Kızılai Kan Bankasına Başvuran Kan Vericilerinde HBV ve HCV Serolojik Değerlendirmesi. *Annals of Medical Research* , 2021, 10 (4), 0195-0198.
35. Kim, D. K. Riley, L. E. Harriman, K. H. Hunter, P. & Bridges, C. B. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2017, 66(5), 136.
36. Lok ASF, McMahon BJ: AASLD Practice Guidelines; Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;50 (3):1-36.
37. Jones, C.D., Page, M., Bacon, A., Cahil, E., Bentley, M. ve Chatfield, S.N., “T cell and antibody response characterization of a new recombinant Pre-S1, Pre-S2 and SHBs antigen containing hepatitis B vaccine; demonstration of superior anti-SHBs antibody induction in responder mice,” *Vaccine*, 17, 2528-2537, 2000
38. McAleer, W.J., Buynak, E.B, Margetter, R.Z., Wampler, D.E., Miller, W.J. ve Hilleman, M.R., “Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast,” *Nature*, 1984, 307, 178-180,
39. Mıstık R, Balık İ. The epidemiological analysis of viral hepatitis in Turkey. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55
40. Nakil Sayıları- TTDİS KARAR DESTEK SİSTEMİ. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. <https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI> (Erişim tarihi: 11.03.2018).
41. Noyan, N. ve Aycan, S. (2002). Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar, *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı*, 2 (2), 1-8.
42. Oktay, S. Akut Viral Hepatitin Prodromal Dönemin Özellikleri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 1984, s 1-8, 29-41, İstanbul.
43. Oon, G.C. Viral hepatitis-the silent killer, *Ann Acad Med Singapore*, 2012. 41(7), 279- 280.
44. Önal, A.E. Erbil, S. Özel, S. ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi 4. Sınıf Öğrencilerinin Hepatit B Konusunda Eğitimi, *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005, 68(4), 102-104.
45. Özacar T, Sayın A. Hepatit B Virüsü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2017: s: 1670-1688.

46. Özer Etik D. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Kliniği. In: Boyacıoğlu A S. Ed. Kronik Hepatitler B, C, Delta 2014 ve Sonrası 2014: 42-51
47. Pan, C.Q., Duan, Z.P., Bhamidimarri, K.R., Zou, H.B., Liang, X.F., Li, J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(5):452.)
48. Redd, J. T., Baumbach, J., Kohn, W., Nainan, O., Khristova, M., & Williams, I. Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. *The Journal of infectious diseases*, 2007 195(9), 1311-1314.
49. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, Ankara, 2018; 5-7.
50. Sezgin A: Akut Viral Hepatitten Korunma Yolları Hakkında Hemşirelerin Bilgi Düzeyinin Saptanması İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, s 40-45, 1989, İstanbul
51. Tozun, N., et al. "Türkiye'de hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarının seroprevalansı ve risk faktörleri: Bir saha çalışması TURHEP çalışması." *Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon* 21.11 (2015): 1020-1026.
52. Savaşer, S. Yalçın, Z. H. Balcı, S. Ceylan, N. Yalçın, Z. Direk, M. Balcı, F. & Bardak, N. Lise Öğrencilerinin Hepatit B Hastalığı ve Hastalıktan Korunmaya Yönelik Farkındalık Durumu. *Florence Nightingale Journal of Nursing* , 2011,19 (1) , 1-8 .
53. Sezgin A: Akut Viral Hepatitten Korunma Yolları Hakkında Hemşirelerin Bilgi Düzeyinin Saptanması İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, s 40-45, 1989, İstanbul
54. Şeref, Y. Bir Kamu Hastanesinin Bazı Servislerinde Çalışan Hemşirelerin Hepatit B ve C Hastalığı, Korunma Yolları Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007, Ankara.
55. Yardibi, Y.S. "Hepatit B taşıyıcısı annelerden doğan immünize çocuklarda occult hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı." (2019).
56. Tabak, F. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2003. 84–89.
57. Tosun, S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi*. 2013, 27(Ek 2):128-134
58. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD), Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD). (2017). Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu (<https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-vetedavi-kilavuzu-2-7.html> Erişim Tarihi: 10.08.2019).
59. Yavuz, İ. Kronik Hepatit B Tedavisinde Yeni Yanıt Göstergelerinin Eşliğinde Antiviral İlaçlara Yanıt Oranlarının Değerlendirilmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Trabzon-2012
60. Zuckerman, J.N., "Hepatitis B third generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response," *Vaccine*, 17, 330-339, 1999.
61. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html> (19.06.2010 tarihinde alıntlandı).

62. World Health Organization (WHO). (2019). [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/hepatitis/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/hepatitis/en/) (Erişim: 16.09.2019)
63. World Health Organization. (2015). Guidelines for The Prevention, Care And Treatment Of Persons With Chronic Hepatitis B Infection. Fransa: WHO Press.