

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR GÜNEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BOZYAKA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**HBsAg POZİTİFLİĞİ SAPTANAN KİŞİLERİN ÇOCUKLARININ,
EŞLERİNİN VE DİĞER AKRABALARININ HBV İLE
KARŞILAŞMA DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine AYDIN SİLCAN

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Selma TOSUN

İZMİR 2017

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan , yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen , her zaman minnetle hatırlayacağım sevgili hocam, tez danışmanım Sn.Doç.Dr.Selma TOSUN 'a ,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Sn.Doç.Dr.Arif YÜKSEL ve Sn.Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM'A ,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Sn. Uzm. Dr. Aslı BAYINDIR, Sn.Uzm. Dr. Özge TUNCER, Sn. Uzm. Dr Murat IŞIL ve tüm asistan arkadaşlarıma ,

Rotasyon eğitimlerim süresince üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma ,özellikle Acil Servis rotasyonum süresince tanıdığım ve yardımlarını asla unutmayacağım Sn.Doç.Dr.İsmet PARLAK 'a ,

Tezimin istatistik yapımında yardımcı olan Sn.Doç.Dr.Hür HASSOY'a ,

Beni bu günlere getiren , haklarını asla ödeyemeyeceğim,kızları olmaktan her zaman gurur duyduğum canım annem ve babama ,

Her konuda en büyük destekçim olan, hayatımdaki en güzel kararım sevgili eşim Dr.Mustafa SİLCAN'a ,

Dünyaya geldiği andan itibaren yaşama sevincim olan canımın içi bitanecik kızım Zeynep SİLCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İyi ki varsınız..

Dr.Emine AYDIN SİLCAN

İzmir 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.Tarihçe.....	6
2.2.Virüsün Yapısı	6
2.2.1.Virüsün Genomu Ve Partikül Yapısı.....	6
2.2.2.Virüsün Replikasyonu	9
2.2.3.HBV Genotipleri Ve Serotipleri	10
2.3.Epidemiyoloji.....	12
2.4.Bulaş Yolları.....	13
2.5.Kimler Olası Hepatit B Enfeksiyonu Yönünden İncelenmelidir?.....	14
2.6.Patogenez	15
2.7.Klinik	16
2.7.1.Akut HBV Enfeksiyonu	17
2.7.2.Kronik HBV Enfeksiyonu.....	17
2.7.2.1.İmmuntoleran Dönem.....	18
2.7.2.2.İmmun Klirens Dönem	18
2.7.2.3.İnaktif HBV Taşıyıcılığı	18
2.7.2.4.Replikatif Dönem(Hbeag Negatif Khb Faz).....	19
2.7.2.5.HBsAg Negatif Dönem	19

2.7.3.Okült (Gizli) HBV Enfeksiyonu	20
2.8.Tanı.....	20
2.8.1.Serolojik Testler	20
2.8.2.Moleküler Testler	21
2.9.Tedavi.....	22
2.9.1.Akut HBV Tedavisi.....	22
2.9.2.Kronik HBV Tedavisi.....	22
2.10.Korunma.....	23
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	46
6. KAYNAKLAR	54
7. ETİK KURUL.....	64

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
AHB	: Akut hepatit B
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Au	: Australia antijeni
CDC	: Center for Disease Control
CTL	: Spesifik sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksinükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EIA	: Enzim Immun Assay
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBIG	: Hepatit B Hiperimmunglobulin
HCV	: Hepatit C virüsü
HCC	: Hepatoselüler kanser
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
HDV	: Hepatit D virüsü
INF	: İnterferon
KC	: Karaciğer
KHB	: Kronik hepatit B
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Peg-İNF	: Pegile interferon

PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Revers transkriptaz enzimi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences 18 Version
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
TNF	: Tümör nekroz faktör
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1	: Hepatit B virüs enfeksiyonunda serolojik profil.....	21
Tablo 2	: HBsAg pozitif hastaların tanıtıcı özellikleri.....	27
Tablo 3	: Vakaların tanı konma şekilleri	29
Tablo 4	: Çocuğunuza HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?.....	29
Tablo 5	: Vakaların çocuklarının HBV durumları.....	30
Tablo 6	: En fazla 3 çocuğu olan ve 4 ve üzeri çocuğu olan vakaların çocuklarının HBV durumlarının karşılaştırılması	31
Tablo 7	: Anne ve babanıza hbv ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?.....	32
Tablo 8	: Tetkik yapılmış anne ve babaların tetkik zamanı	32
Tablo 9	: Tetkik yapılmış anne ve babaların tetkik sonuçları	33
Tablo 10	: Eşinize HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?	33
Tablo 11	: HBV tetkiki yapılmış olan eşlerin ilk ve son tetkik sonucu	34
Tablo 12	: Kardeşinize HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?.....	34
Tablo 13	: Vakaların kardeşlerinin HBV durumu	35
Tablo 14	: Yaş grubuna göre eşe tetkik yaptırma durumu	36
Tablo 15	: Yaş grubuna göre anneye tetkik yaptırma durumu	37
Tablo 16	: Yaş grubuna göre babaya tetkik yaptırma durumu	38
Tablo 17	: Yaş grubuna göre kardeşe tetkik yaptırma durumu	39
Tablo 18	: Eğitim durumuna göre eşe tetkik yaptırma durumu	40
Tablo 19	: Eğitim Durumuna Göre Çocuğa Tetkik Yaptırma Durumu	41
Tablo 20	: Meslek Grubuna Göre Çocuğa Tetkik Yaptırma Durumu	42
Tablo 21	: İlk Tanı Yılına Göre Eşe Tetkik Yaptırma Durumu	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	: Dünyada HBV prevalansı	2
Şekil 2	: HBV'nin şematik yapısı	7
Şekil 3	: HBV partikülünün elektron mikroskopik görüntüsü	8
Şekil 4	: HBV genom yapısı	9
Şekil 5	: HBV'nin replikasyon döngüsü	10
Şekil 6	: HBV genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı	12
Şekil 7	: Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri	16
Şekil 8	: Hepatit B enfeksiyonunun seyri	19

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada HBsAg pozitifliği saptanan kişilerin çocuklarının , eşlerinin ve diğer akrabalarının HBV ile karşılaşma durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmanın evrenini SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatit Polikliniği'nde izlenmekte olan 300 HBsAg pozitif hasta oluşturmuş , bu kişilere Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında yüzyüze görüşerek veya telefon ile arayarak anket uygulanmıştır. Gönüllü olan 300 hasta ile bu anket çalışması yapılmış , anket sonunda hastalara hepatit B ile ilgili bilgiler hem sözel olarak anlatılmış hem de yazılı olarak bilgilendirme broşürü verilmiştir. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences 18 version) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde ki kare testi kullanılmış , $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan vakalar incelendiğinde %42'sinin rutin tetkik sırasında , %23,3'ünün kan bağıışı sırasında yapılan tetkik sırasında tanı aldığı öğrenilmiş olup sadece %8'inin ailesinde HBsAg pozitif bir kişi olması nedeniyle yapılan tetkik sonucunda tanı aldığı anlaşılmıştır. Çalışma grubundaki vakaların %85,3'ü eşlerine , %79,8'i tüm çocuklarına , %3,1'i bazı çocuklarına , %42,3'ü annesine , %31,3'ü babasına, %54,4'ü kardeşlerine "HBV ile tetkik yaptırınız mı?" sorusuna "evet" cevabını vermiştir. Vakaların eşlerinin yapılan ilk tetkiklerinde sadece %1,7'si antiHBs pozitif iken , daha sonra yapılan tetkiklerinde %61,6'sının antiHBs pozitif olduğu anlaşılmıştır. Vakaların yaşları arttıkça aile bireylerine HBV tetkiki yaptırma ve durumları hakkında farkındalıklarının azalmakta olduğu, eğitim durumları arttıkça ve ailede başka bir HBsAg pozitif kişi olması durumunda ise anne,baba ve kardeşe tetkik yaptırma durumlarının arttığı anlaşılmıştır. Eğitim durumu,meslekleri,ailede başka HBsAg pozitif kişi olması gibi durumların eş ve çocuklarına hepatit tetkiki yaptırma ve aşılama durumunu etkilemediği; kişilerin bu faktörlerden bağımsız olarak hem çocuklarına hem de eşlerine tetkik ve aşı yaptırma konusuna daha fazla özen gösterdikleri anlaşılmıştır. Bekar olan vakaların anne, baba ve kardeşlerine tetkik yaptırma oranları daha yüksek bulunmuş ve muhtemelen bu aile bireyleriyle aynı evde yaşadıkları için bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Vakaların çocuk ve

eşlerinin HBV durumlarını önemseydiği, tetkik yaptırdığı ve aşılatıldığı anlaşılmış olup anne,baba ve kardeşlerinin durumları hakkında pek fazla ilgili olmadığı ve HBV ile ilgili durumlarını bilmediği anlaşılmıştır.

Sonuç: Bu bulgularla HBsAg pozitif kişilerin çocuklarına ve eşlerine genel olarak tetkik yaptırdığı ve aşılatıldığı anlaşılmış olup anne, baba ve kardeşlerinin durumları hakkında pek ilgili olmadıkları ve bilgi sahibi olmadıkları anlaşılmıştır. Hepatit B virüsünün geçiş yolları gözönüne alındığında HBsAg pozitif kişilerin birinci derece akrabaları başta olmak üzere tüm aile bireylerinin HBV açısından riskli olması nedeniyle bu kişilere de HBV ile ilgili tetkik yapılması, olası yeni olguların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, seronegatif olanların aşılansarak korunması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle gerek kendisinde gerekse ailesinde HBsAg pozitifliği olan kişilere konunun öneminin ısrarla vurgulanmasının ve farkındalıklarının artırılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B , aile içi geçiş , farkındalık

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to evaluate the HBV occurrence condition in the children, spouses and other relatives of HBsAg positive individuals.

Material-Method: 300 HBsAg positive patients observed in SBU İzmir Bozyaka Training and Research Hospital Hepatitis Polyclinic constituted the universe of the study and the questionnaire was applied face-to-face or through the phone between October 2016 and March 2017. This questionnaire was made on 300 volunteering patients and verbal information and brochures on hepatitis B were given to the patients at the end of the questionnaire. Acquired information were evaluated with SPSS (Statistical Package for Social Sciences 18 version) program. Chi square test was used for statistical analysis and $p < 0.05$ level was accepted to be statistically significant.

Results: When the cases included in the study were examined, it was learned that 42% were diagnosed during routine examination and 23.3% during blood donation examination and it was understood that only 8% were diagnosed after the examination made due to a HBsAg positive individual in the family. The ratios of the individuals giving the answer "yes" to the question "Who had HBV examination in your family" were 85.3% spouses, 79.8% all children, 3.1% some children, 42.3% mother, 31.3% father and 54.4% siblings. While only 1.7% of the first examinations on the spouses of the cases were positive, it was understood that 61.6% were antiHBs positive in latter examinations. It was observed that the ratio of family members having HBV examination and the awareness on their condition decreased with age for the cases and the ratio of examined mothers, fathers and siblings increased when there was another HBsAg positive individual in the family. It was understood that conditions such as education level, occupations and the presence of another HBsAg positive individual in the family didn't influence the hepatitis examination and vaccination condition of spouses and children and the individuals cared more both for their spouses and children to have examination and vaccination regardless of these factors. Ratio of single cases whose mothers, fathers and siblings had examination was found higher and it was considered to be higher probably due to the fact that the cases and these family members were living in the same house. It was understood that the children and spouses

of the cases cared about their HBV condition, had examination and vaccination and the fathers, mothers and siblings didn't care much and didn't know about their HBV condition.

Conclusion: These findings showed that the children and spouses of HBsAg positive individuals generally had examination and vaccination and their mothers, fathers and siblings didn't care much or have information on their condition. When Hepatitis B infection ways are considered, as all family members, mainly first-degree relatives, are under HBV risk, it is very important for these individuals to have HBV examination, providing the early diagnosis and treatment of possible new cases and protection to seronegative individuals. So we think that the importance of the subject should be emphasized persistently and their awareness on this subject should be increased both for the patient, the family and HBsAg positive individuals.

Keywords: Hepatitis B, intrafamilial transmission, awareness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu her yıl milyonlarca insanı etkileyen, önemi küçümsenmeyecek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilen küresel bir halk sağlığı sorunudur (1).

Dünya genelinde 2 milyar insan HBV ile enfektedir.Yaklaşık olarak 240 milyon hepatit B virüsü taşıyıcısı vardır (2,3). Dünya genelinde her yıl 500 bin-700 bin civarında kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir (4-8).

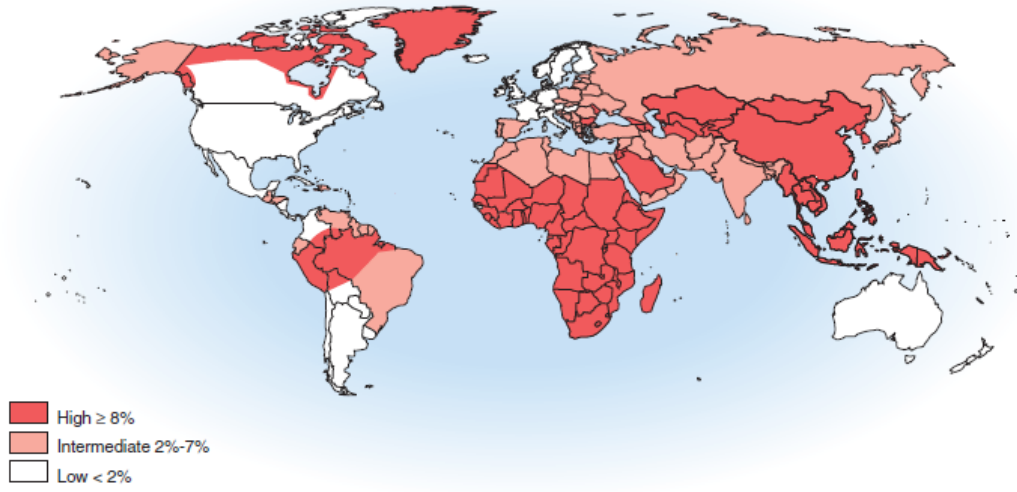
Akut HBV enfeksiyonu geçirilirken fulminan seyir , karaciğer yetmezliği hatta ölüme yol açabilmektedir. Akut HBV enfeksiyonunu takiben kişilerin bir kısmında HBsAg pozitifliği devam edebilmektedir. Bazı olgularda kronikleşerek inaktif taşıyıcılık şeklinde asemptomatik seyredebileceği gibi, yıllar içinde siroz, HCC, karaciğer yetmezliği gibi ölüme neden olabilecek ciddi tablolar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Karaciğer sirozu olgularının %57'si ile primer karaciğer kanseri olgularının %78'i HBV enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle HBV enfeksiyonu halen önemini koruyan enfeksiyon hastalıklarındandır (9).

HBsAg pozitifliğinin dünya genelindeki prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir ;(10)

Düşük prevalans(hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) <%2) : Kanada,ABD, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda

Orta prevalans(HBsAg %2-7) : Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ülkeleri,Japonya, Ortadoğu ve Latin Amerika

Yüksek prevalans(HBsAg ≥%8) : Çin,Güneydoğu Asya, Sahraaltı Afrika



Şekil 1: Dünyada HBV prevalansı (11)

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Yaklaşık olarak 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı gösterilmiştir (12).

Hepatit B virüsünün başlıca bulaşma yolları şunlardır; hepatit B taşıyıcı gebeden bebeğine bulaşma; cinsel ilişki (heteroseksüel veya homoseksüel); steril olmayan malzemelerle yapılan dövme, piercing, kulak delme vb işlemleri; deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hasta veya taşıyıcı bir kişinin kanının veya diğer vücut sıvılarının bulaşması (derideki kesikler, açık yara, yanık, iğne batması gibi); steril olmayan malzemelerle yapılan diş tedavileri; aynı enjektörün birden fazla kişiye kullanılması (13).

Anneden bebeğe HBV bulaşmasında e antijeninin önemi bilinmektedir. HBeAg pozitif annelerin bebeklerine HBV geçiş riski %70-90'dır ve doğumda bebeğe uygun immünizasyon yapılmazsa bu bebeklerin %90'ı kronik enfekte olurlar. HBeAg negatif annelerin bebeklerine HBV geçiş riski ise %10-40 civarında olup bu bebeklerin de %40-70'i kronik olarak enfekte olur . Oysa bu bebeklere doğumda aşı+HBIG yapılırsa geçiş riski %5-10'a düşmektedir (14,15).

Aynı ev içinde yakın teması olan kişilerde görülen bulaş yolu horizontal bulaştır. HBV çevredeki yüzeylerde 7 gün canlı kalabilmektedir. HBV ile enfekte kişi cinsel

temas olmadan da diğ er aile bireylerine enfeksiyonu bulaştırabilir. Bu şekilde indirekt bulaş olasıdır.Kalabalık yaşam , kötü hijyen ve sosyo-ekonomik durumun düşük olması HBV'nin bulaşma riskini artırmaktadır (16,17).

Yüksek endemisite bölgelerinde hepatit b çoğunlukla perinatal yolla veya çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşmaktadır.Düşük endemisite bölgelerinde, adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ile , damar içi ilaç kullanıcılarında ise ortak iğ ne kullanımı yoluyla bulaşmaktadır.Orta endemisite bölgelerinde ise hem yüksek hem de düşük endemisite bölgesinin bulaşma özellikleri görülmektedir (18).

Gebe anneden geçiş önemli bir bulaş yolu olduğundan Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Center for Disease Control (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1984 yılından beri tüm gebelerin HBsAg yönünden taranmasını ve taşıyıcı olan gebelerin bebeklerine doğumda aşı ve Hepatit B hiper immunglobulin (HBIG) yapılması önermektedir (19) . Gebelere HBsAg taraması çoğunlukla ihmal edilebildiğ inden universal (kitlese) HBV aşılması daha etkin ve daha kolay uygulanabilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir ve DSÖ tarafından 1991 yılında HBsAg pozitifliğinin %8'den fazla olduğ u ülkelerde, 1997 yılından başlayarak ise tüm ülkelerde doğumdan başlayarak uygulanmasını önermiştir.Ülkemizde de 1998 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün önerileri doğrultusunda hepatit B aşısı, ulusal aşılama takviminde yerini almış,yenidoğan döneminden başlanarak üç doz şeklinde uygulanmaya başlanmıştır (20).

Ülkemiz önceki yıllarda yüksek endemik bölgeler arasında yer almaktayken son yıllarda HBV epidemiyolojisinde olumlu yönde değışimler gözlenmektedir.Bu konuda yapılan geniş kapsamlı saha çalışmalarında da bu değışim gösterilmiştir.

2008-2011 yılları arasında Türkiye Karaciğ er Araştırmaları Derneğ i (TKAD) tarafından yapılmış olan bir çalışmada 18 yaş üzeri 5471 kişiye ulaşılmıştır. Sonuçlar incelendiğ inde HBsAg pozitifliğ i %4 , anti-HBc total pozitifliğ i %30.6, anti-HBs pozitifliğ i ise %32 olarak bulunmuştur. HBsAg pozitifliğ i batı bölgelerinde daha düşük saptanmış olup , İç Anadolu , Doğ u Anadolu ve Güneydoğ u Anadolu bölgelerinde ise belirgin şekilde yüksek saptanmıştır (20).

2008-2011 yılları arasında Viral Hepatitle Savaşım Derneğ i (VHSD) tarafından Sağlık Bakanlığ ı'nın izni ve desteğ i ile “Toplum Bilinçlendirme ve Hepatit Epidemiyolojisinde Değışimi Belirleme” faaliyetleri kapsamında ülkemizin bütün

coğrafi bölgelerini ve birçok ili kapsayan bilgilendirme ve bilinçlendirme toplantıları , tarama testleri ve anket uygulamalarını içeren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışma ile 2008 yılında yaşları 15-96 yaş arasında değişen 41,905 kişinin ; 2009 yılında yaşları 1-96 arasında değişen 47,378 kişinin ; 2010 yılında yaşları 15-100 arasında değişen toplam 39,146 kişinin ; 2011 yılında yaşları 1-97 arasında değişen toplam 21,896 kişinin anket ve test sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da HBsAg pozitifliği sırasıyla %2,4 , %1,9 , %3 , %2,7 saptanmış olup anti Hbs değerleri ise sırasıyla %10 , %9,1 , %5 , %4,6 olarak bulunmuştur (20).

2009-2011 yılları arasında Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından Sağlık Bakanlığının izni ve desteği ile yürütülen “Otobüs Projesi” gerçekleştirilmiştir. Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri başta olmak üzere tüm coğrafi bölgeleri kapsayacak şekilde çok sayıda il ve ilçeye gidilmiş , yaşları 0-103 arasında değişen 41,041 kişiden kan örneği alınmış olup HBsAg pozitifliği %6 , anti-HBs pozitifliği %16 olarak saptanmıştır (20). HBsAg pozitifliği Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde en yüksek düzeyde saptanmış, bu bölgeleri İç Anadolu bölgesinin izlediği anlaşılmıştır. Anti-HBs pozitifliği açısından incelendiğinde ise sonuçların oldukça düşük oranlarda olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlardan; günümüzde HBsAg pozitifliğinde genel olarak bir azalma olduğunu ve bu azalmanın Doğu Anadolu-Güneydoğu Anadolu ve kısmen İç Anadolu bölgesi gibi endemik bölgeler dışında daha belirgin olduğunu, bu bölgelerde ise hala sorunun devam ettiğini ve ülkemizde erişkin aşılması için yoğun çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (20).

Hepatit B virüs enfeksiyonunun sıklığını azaltabilmek için öncelikle bulaşma ve korunma yollarının iyi bilinmesi ve uygulanması gerekmektedir. Sağlık çalışanları tarafından universal önlemlere titizlikle uyulmalı ve aşılamaların yaygınlaştırılması oldukça önemli yer tutmaktadır. Ülkemizde HBV enfeksiyonu yaygın aşılama ile özellikle çocukluk ve adolesan dönemde oldukça azalmıştır. Fakat genç erişkin ve erişkinlerde aynı durum söz konusu değildir. Akut HBV olgularının yaş gruplarına göre dağılımı da göz önünü alındığında erişkin HBV aşılamalarının (özellikle ailesinde / yakınında HBsAg pozitif olgu bulunanlar öncelikli olmak üzere) yaygınlaştırılması gerekmektedir. Gebelere HBsAg bakılması da enfeksiyonun yayılmasının kontrolü açısından son derece önemli olup ihmal edilmemelidir. Kronik hepatitli olguların

tedavisi ekonomik açıdan da oldukça maliyetlidir.Hem kişilerin sağlığı hem de ülke kaynakları açısından korunma önlemlerinin esas alınması ve yaygın hepatit B aşılması oldukça önemlidir (21).

Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşında vertikal yol kadar horizontal yol da önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle hastalıktan korunma yollarıyla ilgili eğitim çalışmalarında horizontal bulaşın öneminin vurgulanması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere uyulması gerekmektedir (22). Yapılan değişik çalışmalarda kişilerin bu konudaki farkındalıklarının yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bu noktadan yola çıkarak aile içi bulaşın önemini vurgulamak , hasta olan aile bireylerinin farkındalık düzeylerini anlamak , yakın akrabalarında bu hastalığın tanısının ve tedavisinin yapılmasında çabalarını ölçmek için böyle bir çalışma yapılmasına karar verilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Viral hepatitler ilk defa M.Ö 5.yy da tanımlanmıştır. Kan ve kan ürünleri ile salgın oluşturduğu ise 1883 yılında Almanya Bremen'de su çiçeği aşılması sırasında belgelenmiştir. İnsan lenf sıvısı kullanılarak hazırlanan aşığı olan denizcilerin %15'i birkaç hafta ile sekiz ay kadar sonra sarılık geçirmiştir. 1947'de MacCallum ve Bauer enfeksiyöz hepatit için “hepatit A” ve serum hepatiti için “hepatit B” nomenklatürü geliştirmişlerdir. HBV 'nin kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk defa Blumberg ve Alter'in 1965'de “australia antijenini” bulmasıyla tanımlanmıştır ve bu buluşla nobel ödülü kazanmışlardır. Dane ve arkadaşları australia antijeni serumu ile reaksiyona giren “dane partikülü” olarak adlandırılan partikülleri elektron mikrokobunda göstermişlerdir. 1971 de Krugman ısı ile inaktive edilen hepatit B yüzey antijeni pozitif serumların immünojenik olduğunu ve aşı olarak kullanılabileceğini göstermiştir. 1972 de Magnus ve Esmark “e antijenini” tanımlamıştır (23).

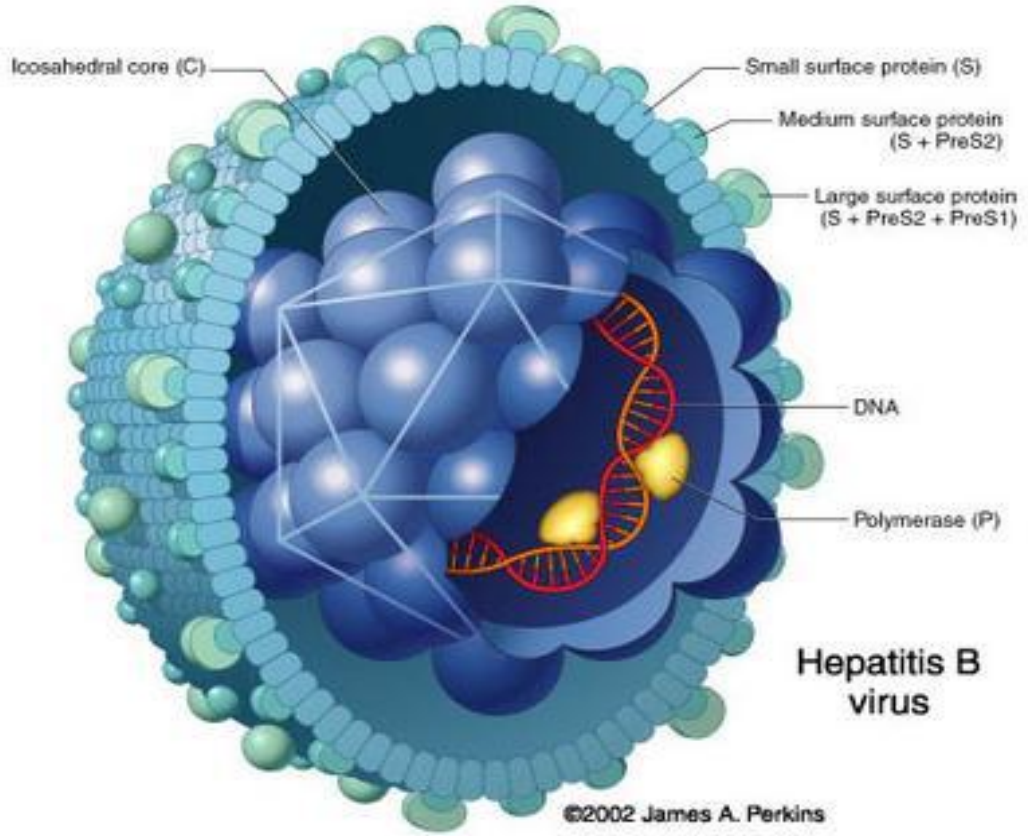
2.2.Virüsün Yapısı

2.2.1.Virüsün Genomu ve Partikül Yapısı

Hepatit B virüsü (HBV) küçük ,zarflı,kısmen çift sarmallı Hepadnaviridae ailesine ait bir DNA virüsüdür (24).

HBV bir DNA virüsü olmasına karşın revers transkriptaz enzimini kodlar ve RNA aracılığı ile replike olur (25).

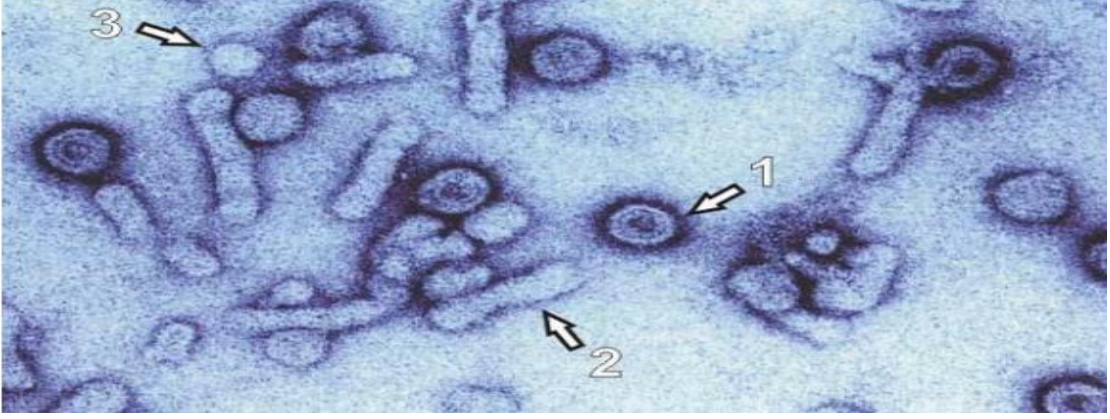
Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişte etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (26).



Şekil 2: HBV'nin şematik yapısı (27)

HBV ile enfekte serum elektron mikroskopu ile incelendiğinde 3 farklı partikül gözlenmektedir:

- 42-47 nm çapında, enfektif özellikte, küresel şekilli; Dane partikülü
- 17-25 nm çapında ,nükleik asit içermeyen, enfektif olmayan, hepatit B surface antijeni (HBsAg) ve lipid içeren küresel (sferik) partiküller
- 22nm çapında ,nükleik asit içermeyen, enfektif olmayan tübüler (filamentöz) partiküller (28)

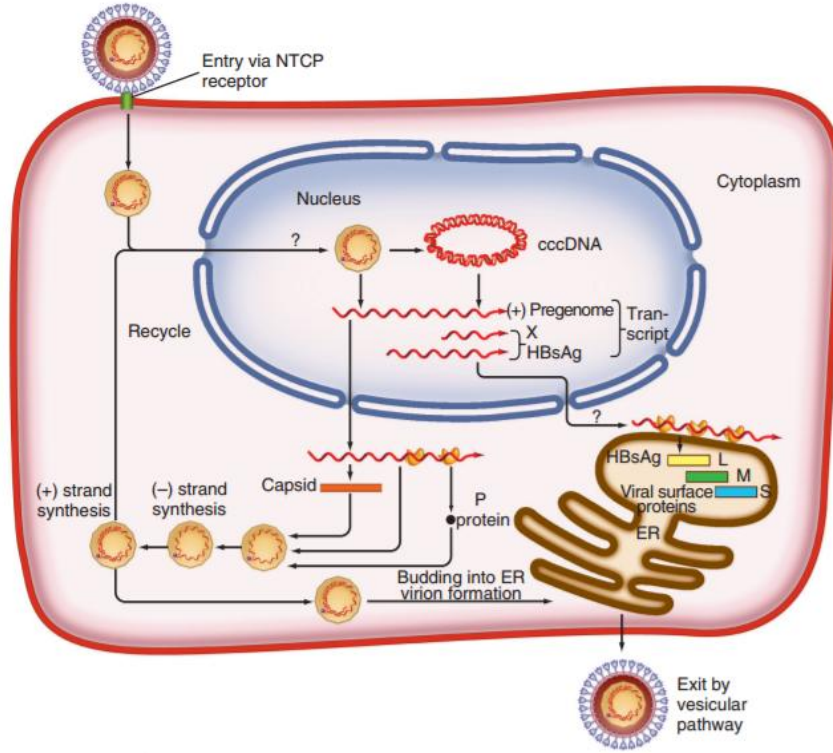


Şekil 3: HBV partiküllerinin elektron mikroskopik görüntüsü (29)

1. Dane partikülü
2. Filamentöz partikül
3. Sferik partikül

HBV 'nin DNA genomunda 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi vardır(23).

- 1- S geni : Yüzey proteini kodlar
- 2- C geni : Çekirdek proteinini (HbcAg) ve enfektivite proteinini (HbeAg) kodlar.
- 3- P geni : DNA polimeraz , revers transkriptaz ve viral polimeraz enzimini kodlar.
- 4- X geni : X proteinini kodlar.

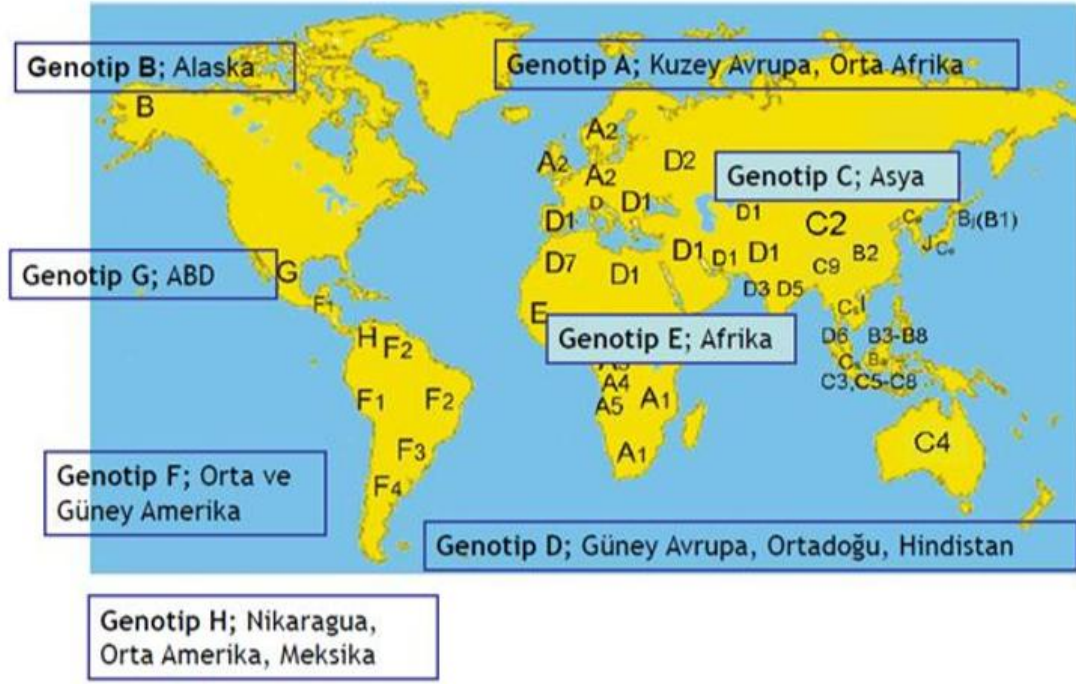


Şekil 5: HBV 'nin replikasyon döngüsü (31)

2.2.3.Genotip ve Serotipleri:

Hepatit B virüsünün A,B,C,D,E,F,G,H,I,J olmak üzere 10 genotipi vardır .Daha önceleri sekiz genotip bilinmekteyken ,Genotip I'nın Vietnam ve Laos'ta , Genotip J'nin de Japonya'da bulunmasıyla birlikte 10 genotipe yükselmiştir.Genotip A: Sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa, Batı Afrika'da; Genotip B Tayvan ve Vietnam'da daha sık olmak üzere Asya Pasifik bölgesinde; Genotip C: Çin, Japonya ve Kore'de; Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan'da; Genotip E: Batı Afrika'da; Genotip F: Orta ve Güney Amerika'da; Genotip G: Fransa, Almanya, ABD'de; Genotip H: Orta Amerika'da; Genotip I : Vietnam ve Laos'ta; Genotip J : Japonya'da görülmektedir (20).

ayw, ayw2, ayw3, ayr, adw2, adw4 ve adr olmak üzere yedi ana serolojik alt tipi bulunur. Türkiye'de Genotip D hakimdir ve serolojik subtip ayw'dir (32).



Şekil 6: HBV genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı (33)

2.3.Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, aşılama politikaları ve göç gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişen epidemiyoloji ile küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HBV ile ilişkili karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HCC) nedeniyle ölümlerin sayısı 1990 ile 2013 yılları arasında % 33 artmıştır (2).

DSÖ tarafından yapılan bir metaanalizde , 1980-2007 arası 27 yıllık sürede yayınlanan viral hepatitlerle ilgili çalışmalar gözden geçirilmiş ve 1990-2005 arası dönemde dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonunun azaldığı anlaşılmıştır. Bununla birlikte HBsAg pozitif olgu sayısı 1990'da 223 milyon iken, 2005'de 240 milyon olmuştur. Bu durum kısmen HBV ile ilgili farkındalığın artışı ve taramaların yaygınlaşması sonucu zaten mevcut olan ancak önceden tanı konulmamış olguların saptanması ile açıklanabilir. Ama HBV sorununun dünya genelinde halen tam olarak çözülememiş olduğu da bir gerçektir. Elde edilen verilerle yaygın HBV aşılmasının önemi ve dünyada farklı prevalanslar olduğu için hem ülkeler bazında hem de her ülkenin kendi içinde hastalık yükünün belirlenmesi; buna uygun olarak her ülke için ayrı rehberler geliştirilip yerel aşı politikalarının oluşturulması gerektiği

vurgulanmıştır(1).

Dünya genelinde yeni HBV enfeksiyonu olguları görülmeye devam etmektedir. Bunun başlıca nedenleri toplumun genelinde HBV geçişinin yeterince iyi bilinmemesi; ayrıca dünyanın uzak ve kaynakları kısıtlı bölgelerine HBV aşısının sağlanma güçlüğü olarak belirtilmektedir. Bu konuda diğer önemli sorun da kişilerin çoğunun HBV ile enfekte olduklarının farkında olmayışıdır. Dünya genelinde HBsAg pozitif olduğu tahmin edilen milyonlarca kişinin büyük çoğunluğu muhtemelen enfekte olduklarını bilmemektedir ve bu HBsAg pozitif kişilerin de %15-40'ında ciddi karaciğer hastalığı gelişebilmektedir. Üstelik bu sorun sadece kaynakları kısıtlı ülkeler için geçerli değildir, birçok gelişmiş ülkede de benzer durum söz konusudur (1,9).

HBV enfeksiyonu olan insanlar teşhis edilip tedavi edilmediği sürece viral hepatite bağlı ölümlerin sayısı artmaya devam edecektir (34).

Endemik ülkelerde anneden bebeğe geçiş daha ön plandadır (35). Doğurganlık çağındaki kadınlarda HBeAg varlığının perinatal HBV geçişinde en etkili belirleyici faktör olduğu bilinmektedir. HBeAg plasentayı geçebilir ama hemen hemen tüm perinatal enfeksiyonlar doğum sırasında oluşmaktadır (36,37).

HBsAg pozitif gebelerden bebeğe geçiş, önemli bir bulaşma yolu olduğu ve gerek dünyada gerekse ülkemizde hala ciddi bir sorun olduğu için gebelerin HBsAg açısından tetkik edilmesi çok önemlidir. 1987-2004 yılları arasında ülkemizde gebelerdeki HBsAg pozitifliğinin %3.5 ile %9.3 arasında olduğu bildirilmiştir (38,39).

Bebeklerde hepatit B aşısının yaygın kullanımı yeni kronik HBV enfeksiyonlarının sıklığını azaltmıştır. Aşı öncesi dönemde 5 yaş altı çocuklarda kronik enfeksiyon oranı %4,7 iken, 2015 yılında bu oran %1,3'e düşmüştür. Çocuklarda kronik HBV enfeksiyonunun görülme sıklığının azalması uzun vadede HBV salgınlarının azalacağını göstermektedir (34).

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Yaklaşık olarak 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı gösterilmiştir (12,40).

HBV aşılması çocuk ve adolesan açısından oldukça önemlidir. Ülkemizde yapılan çocukluk dönemine ilişkin çalışmalar değerlendirildiğinde çocukluk yaş

grubunda universal aşılanmanın etkisiyle HBsAg pozitifliğinin giderek azaldığı tartışılmaz bir gerçektir. Ancak HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde halen çocukluk döneminde hepatit B sorununun azalmış olmakla birlikte devam ettiği gözlenmektedir (20).

2.4. Bulaşma Yolları

HBV, sadece insandan insana bulaşır. Virüsle enfekte kan , tükürük, gözyaşı , servikal sekresyonlar gibi vücut sıvılarının deri ve mukoza maruziyeti ile bulaşır. Bu virüs yüzeylerde 7 güne kadar canlı kalabilir (28 ,41).

Tüm HBsAg pozitif kişiler bulaşıcıdır,HBsAg pozitif olanların kanlarında daha yüksek titrede HBV olduğundan daha bulaşıcıdır.Kalabalık yaşam , kötü hijyen ve sosyo-ekonomik düzeyin düşük olması HBV'nin bulaşma riskini artırmaktadır (17).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda HBsAg varlığının bebeklere HBV geçişinde önemli olduğu bilinmektedir (42).HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere doğumda uygun immünizasyon yapılmazsa bebeklerin %70-90'ı enfekte olmakta ve kronikleşmektedir (4,13).

HbeAg pozitif anneden bulaş daha yüksektir. Anneden bebeğe bulaşma , doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması , vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması , sezeryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle oluşur. İntrauterin bulaş oranı ise %10 gibi düşüktür (20).

Öpüşme yoluyla salyaya maruz kalma nadir bir ileti yoludur. Gözyaşı , ter, idrar , dışkı veya damlacık yoluyla bulaş net olarak belgelenmemiştir. Diğer bir bulaş yolu bulaşıcı kişi ile homoseksüel veya heteroseksüel cinsel temastır. Erkekler arası cinsel temasta bulaşma rektal mukoza lezyonlarından kaynaklanır. Enjeksiyon,ilaç kullanımı sırasında iğneler tarafından HBV'nin doğrudan perkütan girişi önemli bir iletim şeklidir. Ciltte, taze kütanöz çizikler, aşınma, yanıklar veya diğer lezyonlar gibi açık iğne delinmesi olmaksızın kopmalarda giriş yolu olarak görülebilir. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, kan glukoz ölçümü için lanset kullanımı, insülin kalemleri ve hastane personeli tarafından oluşan keskin yaralanmalar HBV bulaşmasına neden

olmuştur. Birçok ülkede diyaliz merkezlerinde bulunan hastalarda bu ortamlarda HBV ve diğer kan yoluyla bulaşan patojenlere karşı önerilen enfeksiyon kontrol uygulamalarına uyulmaması nedeniyle salgınlar bildirilmiştir. Geçmişte salgınlar dövme salonları, akupunktur uzmanları ve berberlerde izlenmiştir. Mukozal yüzeylerin enfeksiyonlu serum veya plazma ile bulaşması, ağız yoluyla pipetleme, göze sıçramaları veya kirli elle ağız veya göze temasla ortaya çıkabilir (36,43).

ABD'de yetişkinler arasında HBV enfeksiyonunun en yaygın bulaşma şekli cinsel temastır. Heteroseksüel bulaşma yetişkinlerde yeni HBV enfeksiyonlarının yaklaşık % 39'unu oluşturur (36).

Dünyada damar içi ilaç bağımlılarının %5-10'unun HBV pozitif olduğu tahmin edilmektedir. Yaklaşık olarak 6,4 milyon damar içi ilaç bağımlısı anti HBc pozitif ve 1,2 milyon damar içi ilaç bağımlısı HBsAg pozitif olarak bildirilmiştir (1).

2.5. Kimler Olası Hepatit B Enfeksiyonu Yönünden İncelenmelidir?

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olan kişiler,
- Dövme ve piercing yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dil altı, ense kestirme öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için değerlendirme veya tedavi isteyen kişiler.
- Hapishanelerde yaşayan ve bakım veren kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği olan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,

- Diyaliz hastaları,
- Son dönem böbrek ve diyabet hastaları
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Perkütan veya mukozal kan maruziyeti
- Riskli diş tedavisi görenler
- Mesleği nedeniyle kan ve kan ürünleri ile sık temas eden kişiler--
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler
- HBV enfeksiyonu yüksek ve orta olan bölgelere giden gezginler (42,44)

2.6.Patogeneze

HBV enfeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam açıklığa kavuşturulamamıştır (28). Yüksek düzeyde replikasyon gösteren ancak normal karaciğer enzim düzeyleri ve normal histopatolojiye sahip kronik HBV taşıyıcılarının varlığı, virüsün direk sitopatik etkisinin olmadığını göstermektedir (45).

İnsan ve hayvan araştırmaları HBV'nin aracılık ettiği karaciğer hasarının viral spesifik hücresel ve humoral bağışıklık tepkisi ile başlatıldığını gösterir. İmmünokompetan yetişkinlerin % 95'inden fazlasında bağışık yanıt şiddetli, poliklonal ve spesifiktir. Viral yükün azaltılması ve uzun süre devam eden humoral ve hücresel bağışıklığın gelişimi ile akut kendini sınırlayan hepatit ile sonuçlanır. Kalıcı enfeksiyon nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkilidir ve sonucunda siroza yol açar (28).

Hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda HBsAg, HbeAg ve HBcAg'ye karşı antikor yanıtları görülmektedir. Akut enfeksiyonda CD4+ ve CD 8+ T hücre yanıtı görülmektedir, kronik enfeksiyonda bu yanıt azalmıştır (45).

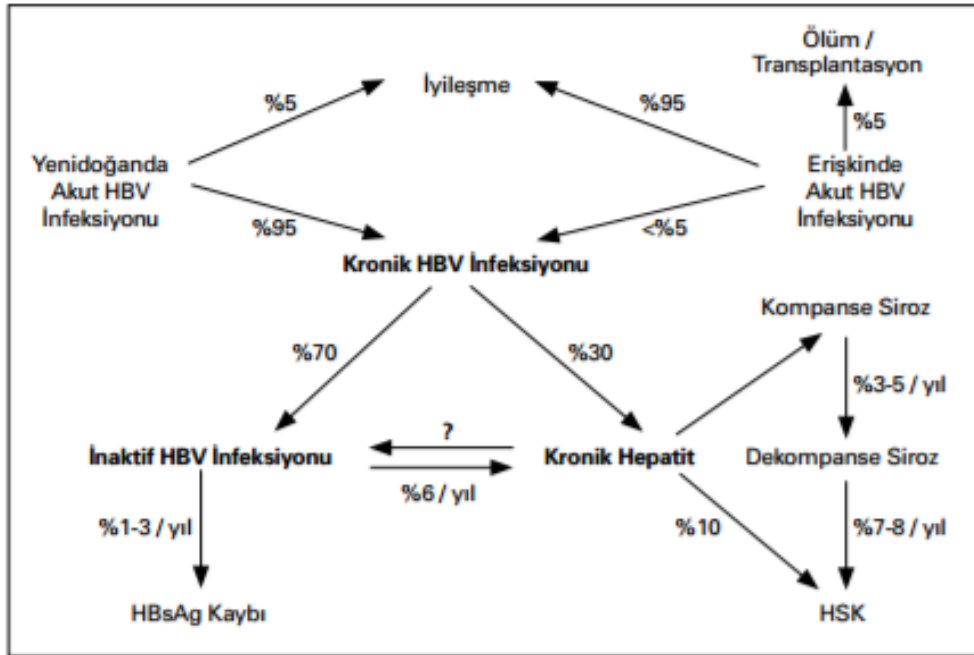
TNF -alfa ve IFN-gamma HBV'nin temizlenmesinde etkilidir. Etkin immün

cevabın başlaması için tip 1 interferon (IFN-alfa/beta) salınımı gerekmektedir. Böylece HBV DNA seviyeleri düşmektedir ve immun yanıt hücreleri karaciğere göç edip hepatite neden olmaktadır. Sitotoksik T lenfositler enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlar ve ALT yüksekliği görülür. Sonrasında antikor yanıtı oluşur ve beraberinde bellek hücreleri gelişerek hasta reenfeksiyondan korunmuş olur (46).

Kronik HBV enfeksiyonunda IL 4, IL5, IL 10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı baskındır. Böylece virüs sitotoksik T lenfositleriyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş olur (14).

2.7. Klinik

HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak iyi ortaya konmakla birlikte, hastalığın patogenezindeki mekanizmalar çok iyi anlaşılammıştır. Akut hepatit B geçiren hastaların bazılarında tam iyileşme görülürken, bazı hastalarda ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler şeklinde seyredebilmektedir. Vücudun immün sisteminin gelişimi, virüse ait özellikler ve immün yanıtın şiddeti doğal seyrin en önemli belirleyicileridir (11).



Şekil 7: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun doğal seyri (11,47)

2.7.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut Hepatit B Enfeksiyonu, HBV ile karşılaşma sonrası altı hafta ile altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra meydana gelir. Asemptomatik enfeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (11). Akut hepatit B diğer akut hepatitlerle benzer şekilde sıklıkla halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ alt kadranda hassasiyetten oluşan grip benzeri bir sendromdur (48). Akut Hepatit B enfeksiyonun seyri ve prognozu alındığı yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Yeni doğan dönemde kronikleşme oranı %90 ,çocukluk döneminde kronikleşme oranı %50 ,erişkinlerde kronikleşme oranı ise %5-10 civarındadır (49).

HBV enfeksiyonunun seyrinin en önemli belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtıdır. CTL'lerin aktivitesi serum ALT düzeyinde artış ile paralel seyredir. CTL aktivitesi karaciğer hasarından sorumludur. Son zamanlarda düzenleyici T hücrelerinin, efektör T hücrelerinin sitokin üretimini azaltarak akut HBV enfeksiyonu esnasında bağışıklık tepkisini etkilediği ve dolayısıyla antiviral aktiviteyi azalttığı bulunmuştur. Bu, akut enfeksiyon esnasında karaciğer hasarını sınırlar, ancak sonuç olarak viral klirensi uzatır (28). Yüzey antikorunun (anti-HBs) gelişimi, HBsAg'nin kaybolmasını takip eder ve akut enfeksiyon sonrası yetişkinlerin % 95'inde görülen akut hepatit B'den iyileşmeyi gösterir (28). AHB'de vücudun gösterdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşir, ancak immün yanıt yeterli olmazsa kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta ise enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. İyileşme süresi AHB'de altı aydan kısadır .HBsAg'nin negatifleşmesi ve takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (11).

2.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi kronik Hepatit B enfeksiyonunun geliştiğinin göstergesidir (50).

2.7.2.1.İmmüntoleran Dönem:

Organizmanın HBV virüsü ile karşılaşmış HBV replikasyonu yüksek seviyelerde olduğu ancak karaciğer hastalığının olmadığı dönemdir (51).

Çocukluk döneminde alınmış olan enfeksiyonlarda,bu faz 15-30 yıldır ve serokonversiyon genellikle puberte civarında olmaktadır. Erişkin dönemde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir (52).

HBeAg pozitifliği, HBV DNA düzeyinin yüksekliği, normal transaminaz düzeyleri ve karaciğerde minimal değişiklikler ile karakterizedir (53).

2.7.2.2.İmmun klirens Dönemi

Bu faz, immüntoleran fazdan birkaç yıl sonra görülebilir, haftalarca ya da yıllarca sürebilir (49).

HBeAg serokonversiyonu genellikle biyokimyasal alevlenmeler (serum ALT'de ani artışlar) eşlik eder. Alevlenmelerin, enfekte olmuş hepatositlerin immün aracılı lizisindeki ani bir artışa bağlı olduğuna inanılmaktadır. Genellikle serum HBV DNA'sında bir artış ve hepatosit içerisindeki nükleer sitoplazmik bölgelere HBcAg (hepatit B çekirdek antijeni) kayması ile oluşur, bu viral yükte bir artış veya viral antijenler sunumunda bir değişiklik ile oluşabilir. Bu değişikliklerin nasıl meydana geldiği bilinmemektedir (51).

2.7.2.3.İnaktif HBV Taşıyıcılığı:

Hastaya inaktif HBV taşıyıcısı diyebilmek için 12 aylık bir gözlem süresi boyunca en az üç ALT seviyesi ve iki ile üç HBV DNA seviyesi bakılmalıdır (51).

Bu tanım için gereken kriterler : (44)

HBsAg (+) 6 aydan uzun süreli

HBeAg (-) / Anti HBeAg (+)

HBV DNA < 2000 IU/ ml (104 kopya/ml)

ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal

HDV'nin negatif olması

Biyopside (eğer bir nedenle yapılmışsa) nekroinflamatuvar skorun <4 olması

2.7.2.4.Replikatif Dönem(HBeAg Negatif KHB Fazı) :

Bazı inaktif taşıyıcılarda bir süre sonra HBeAg negatif ve anti HBe pozitif olmasına rağmen ALT ve HBV DNA dalgalı veya devamlı yükselebilir ve reaktivasyon görülebilir. Bu vakalar HBeAg negatif KHB olarak ortaya çıkar. Bu reaktivasyon spontan veya immünsupresiv tedavi sonucu olabilir (49).

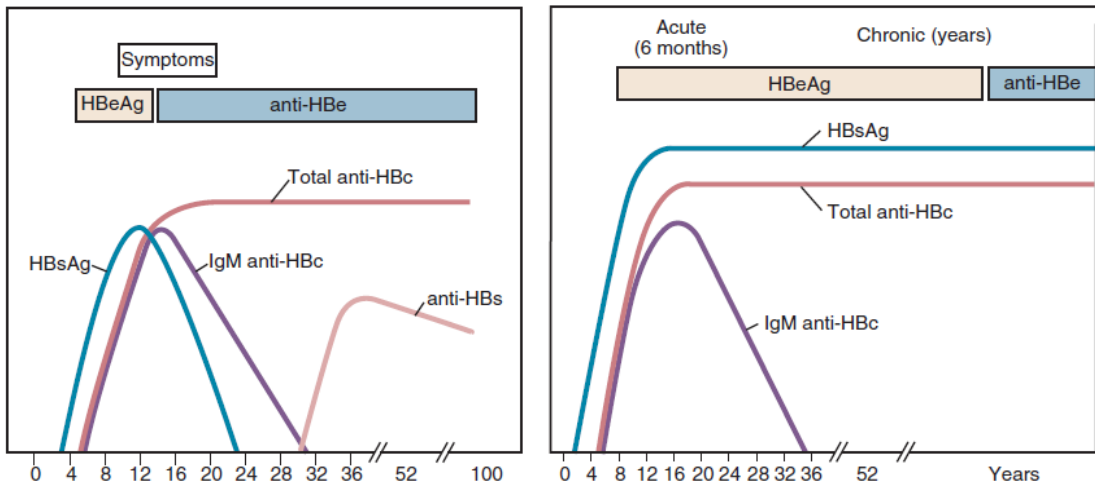
2.7.2.5.HBsAg negatif Dönem:

Kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalar HBsAg negatif hale gelir.

HBsAg negatif hastalarda siroz riski azalmaktadır. Ancak bu hastalarda immün süpresyon, HBV reaktivasyonuna yol açabilir.Yeniden aktivasyon, olası fulminan karaciğer yetmezliği ile hafif ve asemptomatik olmak üzere ciddi derecede değişiklik gösterebilir. (51)

HBeAg serokonversiyonu:

Hepatit B li hastada HBeAg nin negatifleşip, anti HBe nin pozitifleşmesi.



Şekil 8: Hepatit B Enfeksiyonunun Seyri. Sol: akut hepatit B. Sağ kronik hepatit B (28)

2.7.3.Okült (Gizli) HBV Enfeksiyonu:

Okült HBV enfeksiyonu HBsAg negatif ancak serum ya da karaciğer dokusunda HBV DNA'nın pozitif olması olarak tanımlanır (54).

Kronik viral hepatitler dünya çapında ölüm nedenleri arasında 5.sıradadır.Kronik HBV enfeksiyonu inaktif bir taşıyıcı durumdan siroza, hepatik dekompanseasyona , hepatocellular karsinoma (HCC), ekstrahepatik bulgulara ve ölüme kadar değişir. Prognoz, klinik düzeye göre değişmektedir (51).

2.8.Tanı

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, biyokimyasal,moleküler ve gerektiğinde histopatolojik yöntemlere dayanır.

HBV'nin tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe'dir (42).

2.8.1.Serolojik Testler

Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) : HBV'nin yüzeyinde bulunan bir proteindir ; akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında yüksek düzeylerde saptanabilir. HBsAg'nin pozitif olması hastanın bulaştırıcı olduğunu göstermektedir. HBsAg, HBV ile karşılaştıktan sonra enfekte olan kişinin kanında ortalama 4 hafta (1-9 hafta) sonra saptanabilir. HBsAg pozitifliği akut veya kronik HBV enfeksiyonunu gösterebilir ; bunların ayırt edilmesi için anti-HBcIgM bakılmalıdır. Altı aydan uzun süre HBsAg'nın pozitif olması kronik hepatitin göstergesidir (55).

Hepatit B Yüzey Antikoru (anti-HBs) : HBV enfeksiyonunda iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir , aynı zamanda Hepatit B'ye karşı başarılı aşılanmanın da göstergesidir (55). Serum anti-HBs düzeyinin >10mIU/ml olması enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlamaktadır (56).

Total Hepatit B Kor Antikoru (anti-HBc Total) : Akut hepatit B semptomlarının ortaya çıkmasıyla birlikte saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalır. Anti-HBc'nin pozitif bulunması geçirilmiş veya devam eden HBV enfeksiyonunun işaretidir (55).

Hbc Antijenine Karşı IgM Antikoru (Anti-HBc IgM) : Pozitif olması yakın zamanda geçirilmiş (≤ 6 ay) HBV enfeksiyonunun göstergesidir. Akut enfeksiyonu göstermektedir. Akut enfeksiyonda ilk gelişen antikordur, enfeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde oluşur (55).

Hepatit B e Antijeni (HbeAg) : Akut viral replikasyonun göstergesidir (55).

Hepatit B e Antikoru (HbeAb veya Anti-HBe) : HbeAg serumda kaybolmasından sonra anti-HBe antikoru oluşur. Anti-HBe pozitifleşmesi viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiği anlamına gelmektedir (57).

2.8.2.Moleküler Testler

HBV DNA PCR (Kantitatif) : Kandaki HBV miktarını ölçer (viral yük). HBV DNA viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir. Akut hepatit B enfeksiyonu sırasında serumda HBsAg'nin pozitifleşmesinden önceki üç haftadan itibaren saptanabilmektedir. HBV DNA , inaktif HBsAg taşıyıcıları ile kronik hepatit B hastalarının ayırt edilmesine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca antiviral tedavi kararı için ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için de kullanılmaktadır (58).

Tablo 1 : Hepatit B virüs enfeksiyonunda serolojik profil (58)

Serolojik testler	HBV Aşısı	Akut Hepatit B	İyileşmiş Hepatit B	Kronik Hepatit B	İnaktif HBsAg taşıyıcısı	Okült Hepatit B
Anti-HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA (IU/ml)	-	+	-	+	+	+
				>2000	<2000	<2000

2.9.Tedavi

2.9.1.Akut HBV Tedavisi

Akut viral hepatit vakalarının çoğu genellikle destekleyici ve semptomatik önlemler dışında spesifik bir tedavi gerektirmez. Klinik olarak şiddetli vakalar dışında hastaneye yatırma gerekli değildir. Uzatılmış yatak istirahatı tam iyileşme için gerekli değildir.Yüksek kalorili bir diyet arzu edilir, ancak pek çok hasta gün içinde bulantıya maruz kalabilir, kalori alımı günün erken saatlerinde en iyi tolere edilebilir. Hasta oral alımı tolere edemiyorsa, damardan beslenme gerekli olabilir (28).

Ağız yoluyla sıvı alımı yetersiz dehidrate hastalar , mental durum değişikliği, bilirubin düzeyi>10 mg/dl , protrombin zamanı uzamış (>17 sn) hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Sarılık , koagülopati, karaciğer fonksiyon testlerinde hızla bozulma , hepatik ensefalopati gibi durumlarda karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkezde yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir (23).

2.9.2.Kronik HBV Tedavisi:

HBV tedavisindeki ana amaç hastalığın siroza, dekompanse siroza ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HCC gelişimini ve karaciğer hastalığından ölümü engellemektir. Ayrıca yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, iş gücü kaybından doğan ekonomik zararların önlenmesi amaçlanır. Bu amaca ulaşılabilmesi için HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir (44).

Kronik hepatit tedavi algoritması:

A.Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken hastalar ;

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
- Akut karaciğer yetmezliği
- Dekompanse siroz
- Kronik hepatitin alevlenmesi
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HCC riski olan vakalar
- Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA

- İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg (+) hastalar
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar
- İlerleyici karaciğer Hastalığı riski taşıyan hastalar

B.Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar ;

- İmmün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan vakalar

C.Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken hastalar(44)

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar: standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, adefovir,lamivudin, entekavir, tenofovir ve telbivudin (28).

2.10.Korunma

Hepatit B virüs enfeksiyonu gerek dünyada gerekse ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Akut HBV enfeksiyonu sonrası herkeste tam iyileşme olmamakta ve özellikle yenidoğan bebeklerle küçük yaştaki çocuklar gibi virüsle çok erken karşılaşanlar başta olmak üzere bazı olgular kronikleşebilmektedir. Kronikleşen olguların bir kısmında zaman içinde kronik karaciğer hastalığı, siroz veya karaciğer kanseri gelişebilme riski HBV enfeksiyonunun önemini arttırmaktadır.Kronikleşme yaşla ters orantılı olduğu için hastalıktan korunmada yenidoğan bebekler ve çocuklar öncelikli olarak korunma programına alınmaktadır (13).

HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana strateji mevcuttur : (59)

1. Enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler,
2. Pasif immünizasyon,
3. Aktif immünizasyon

Davranışsal değişiklikler: Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu

bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemlerin alınması, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir .

Orta ve yüksek endemisite bölgelerinde enfeksiyon genellikle yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği için aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkili olmaktadır (23).

Pasif immünizasyon: Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek konsantrasyonda antiHBs içeren bireylerin plazmasından elde edilmektedir ve yüksek titrede antiHBs içermektedir. HBİG, 100.000-200.000 IU/mL antiHBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0.06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 IU yapılması önerilmektedir. Deltoid veya gluteal kasa uygulanmalıdır. Eğer HBV aşısı ile aynı anda uygulanması gerekiyorsa farklı bölgelerden yapılmalıdır (60).

Aktif İmmünizasyon: 1982 yılından beri Hepatit B virüsüne karşı oldukça etkili ve güvenilir aşılar mevcuttur. İlk aşılar plazma kökenli aşılar olup, günümüzde rekombinasyon teknolojisiyle geliştirilen aşılar kullanılmaktadır (13). HBsAg, hepatit B aşısının formülasyonunda kullanılan antijendir. Rekombinant DNA teknolojisi ile mayadan üretilir (60). Ulusal HBV aşılama programına ülkemizde ilk kez 1998 yılında 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge ile bebeklere ve risk grubundaki kişilere uygulanmaya başlamıştır.

Hepatit B aşısı ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0,1,6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Seyahat veya evlilik öncesi gibi özel durumlarda 0,10,21.günde veya 0,7,28.günlerde birer doz ve 12.ayda bir doz aşının daha uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları kullanılmaktadır (13). Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 İÜ/ml ve üzerinde olması gerekir. Yeterli antikor oluştuğu saptanan kişilerde daha sonra antikor

düzeyi bu değerin altına inse veya saptanamayacak düzeylere gelse bile HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun devam ettiği bilinmektedir. Virusla tekrar karşılaşıldığında bellek hücreleri tarafından antijenik yapı tanınmakta ve antikor yapımı uyarılmaktadır. Bu nedenle immün sisteminde sorunu olmayan kişilere rapel doz önerilmemektedir (20,61).

3.GEREÇ-YÖNTEM:

Çalışmanın evrenini SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatit Polikliniği'nde izlenmekte olan 300 HBsAg pozitif hasta oluşturmuş, bu kişilere Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında yüzyüze görüşerek veya telefon ile arayarak anket uygulanmıştır. Gönüllü olan 300 hasta ile bu anket çalışması yapılmış, anket sonunda hastalara hepatit B ile ilgili bilgiler verilmiş ayrıca bilgilendirme broşürü dağıtılmıştır. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences 18 version) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde ki kare testi kullanılmıştır. $P<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan anket çalışmasında hastalara cinsiyet, doğum tarihi, doğduğu il, annesinin doğduğu il, eğitim durumu, meslek, medeni durumu, çocuk ve kardeş sayısı, ilk tanı konma yılı, tanı konma şekli, evlenme yılı, eş, anne, baba, kardeş ve çocuklarına tetkik yapılma durumu, zamanı ve sonuçları, ailede başka sarılık, siroz, HCC olup olmadığı, HBV ile ilgili ilaç kullanma durumu, ek hastalık varlığı sorulmuştur.

4.BULGULAR

HBsAg pozitif olan 300 hastanın tanıtıcı özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: HBsAg pozitif hastaların tanıtıcı özellikleri

TANIMLAYICI ÖZELLİKLER	SAYI(YÜZDE)
CİNSİYET	
KADIN	145(48,3)
ERKEK	155(51,7)
YAŞ GRUPLARI	
18-25	15(5)
26-30	16(5,3)
31-40	69(23)
41-50	85(28,3)
51-60	74(24,7)
60 ÜSTÜ	41(13,7)
DOĞDUĞU YER	
EGE BÖLGESİ	135(45)
DOĞU-GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİ	78(26)
İÇ ANADOLU BÖLGESİ	35(11,7)
BALKAN ÜLKELERİ	25(8,3)
DİĞER*	27(9)
ANNESİNİN DOĞDUĞU YER	
EGE BÖLGESİ	85(28,3)
DOĞU-GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİ	102(34)
İÇ ANADOLU BÖLGESİ	40(13,3)
BALKAN ÜLKELERİ	34(11,3)
DİĞER*	39(13)
EĞİTİM DURUMU	
OKUR YAZAR DEĞİL	19(6,3)
İLK OKUL	139(46,3)
ORTA OKUL	40(13,3)
LİSE	68(22,7)
ÜNİVERSİTE	34(11,3)
MESLEK	
İŞÇİ	86(28,7)
MEMUR	19(6,3)
SERBEST MESLEK	29(9,7)
EMEKLİ	58(19,3)
EV HANIMI	100(33,3)
DİĞER**	8(2,7)

MEDENİ DURUMU	
EVLİ	238(79,3)
BEKAR	28(9,3)
AYRILMIŞ/EŞİ VEFAT ETMİŞ	34(11,3)
TANI YILI	
1 YIL	16(5,3)
2-5 YIL	42(14)
6-10 YIL	81(27)
11-20 YIL	142(47,3)
21 ÜSTÜ	19(6,3)
EVLENME YILI	
BEKAR	28(9,3)
0-5 YIL	21(7)
6-10 YIL	23(7,7)
11-15 YIL	23(7,7)
16-20 YIL	40(13,3)
21 YIL ÜSTÜ	165(55)
EK HASTALIK	
EVET	120(%40)
HAYIR	180(%60)
HBV İLE İLGİLİ İLAÇ KULLANMA	
EVET	108(%36)
HAYIR	192(%64)
AİLEDE HEPATİT B TAŞIYICI/ ,SİROZ YADA HCC OLMASI	
EVET	188(%62,7)
HAYIR	40(%13,3)
BİLMİYORUM	72(%24)

* KARADENİZ BÖLGESİ-AKDENİZ BÖLGESİ-MARMARA BÖLGESİ-YURT DIŞI

** ÖĞRENCİ,ÖZEL SEKTÖR,ÇALIŞMIYOR

Tablo 3: Vakaların tanı konma şekilleri

TANI ŞEKLİ	SAYI	YÜZDE
RUTİN TETKİK	126	%42
KAN BAĞIŞI	70	%23,3
EVLİLİK İŞLEMLERİ SIRASINDA	35	%11,7
AİLEDE OLUNCA KENDİNE TETKİK	24	%8
AMELİYAT ÖNCESİ TETKİK	23	%7,7
GEBELİKTE TETKİK	22	%7,3
TOPLAM	300	%100

Çalışma grubundaki kişilerin tanı konma şekilleri incelendiğinde sıklıkla rutin kan tetkiki (126 - %42) sırasında ve kan bağışı sırasında yapılan kan tetkiki ile (70 - %23,3) tanı aldıkları öğrenilmiştir.

Tablo 4: Çocuğunuza HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?

ÇOCUĞUNUZA HBV İLE İLGİLİ TETKİK YAPTIRDINIZ MI?	SAYI n: 258	YÜZDE
EVET	206	79,8
HAYIR	42	16,3
BİLMİYORUM	2	0,8
BAZILARINA	8	3,1
TOPLAM	258	100

206(%79,8) evet

42 (%16,3)hayır

2(% 0,8)bilmiyorum

8(%3,1) bazı çocuklarıma şeklinde cevap vermişlerdir.

Çocuğu olan 258 kişinin çocuklarına HBV ile tetkik yaptırıp yaptırmama durumu incelendiğinde %79,8'inin (206/258) çocuklarına tetkik yaptırdığı öğrenilmiştir.

Çocuğu olan 258 vakanın toplam 563 çocuğu vardı.

26'sı kadın 27'si erkek olan 53(%20,54) kişinin 1 çocuğu vardı.

70'i kadın 74'ü erkek olan 144(%55,81) kişinin 2 çocuğu vardı.

22'si kadın 10'u erkek olan 32(%12,4) kişinin 3 çocuğu vardı.

8'i kadın 14'ü erkek olan 22(%8,52) kişinin 4 çocuğu vardı.

4'ü erkek 1'i kadın olan 5(%1,93) kişinin 5 çocuğu vardı.

1(%0,38) kadın vakanın 6 çocuğu vardı.

1(%0,38) erkek vakanın 7 çocuğu vardı.

Katılımcıların çocuk sayılarına göre çocuklarına HBV bakılma durumları ve tetkik sonuçları tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Vakaların çocuklarının HBV durumları

HBV DURUMU	1 ÇOCUKLU n: 53		2 ÇOCUKLU n: 144		3 ÇOCUKLU n: 32		4 ÇOCUKLU n: 22		5 ÇOCUKLU n: 5		6 ÇOCUKLU n: 1		7 ÇOCUKLU n: 1		TOPLAM n: 258
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	
	26	27	70	74	22	10	8	14	1	4	1	0	0	0	
TAŞIYICI	2	0	16	1	10	0	8	3	0	1	0	0	0	0	41(%7,2)
BAĞIŞIK	1	0	9	1	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	21(%3,7)
NEGATİF	1	1	10	4	7	0	1	5	0	4	0	0	0	0	33(%5,8)
AŞILI	21	26	91	132	34	30	17	40	5	10	0	0	0	0	406(%72)
BAKILMAMIŞ/ BİLMİYOR	1	0	14	10	7	0	4	8	0	5	6	0	0	7	62(%11)
TOPLAM	26	27	140	148	66	30	32	56	5	20	6	0	0	7	563(%100)

Çocukların hepatit B ile ilgili durumları incelendiğinde;

Toplam 62(%11) çocuğun HBV ile ilgili tetkik yaptırma durumu bilinmiyordu yada HBV ile ilgili tetkik yapılmamıştı.

Toplam 406(%72,11) çocuk aşıli idi.

Toplam 33(%5,86) çocuk HBV negatif idi.

Toplam 21(%3,73) çocuk bağışık idi.

Toplam 41(%7,28) çocuk ise HBV taşıyıcısı idi.

Vakaların 211'i (%81,78) çocuklarına ne zaman HBV ile ilgili tetkik yapıldığını bilmekteydi;

1 yıl içinde tetkik yaptıran 68 kişi (%32,2)

2-5 yıl içinde tetkik yaptıran 78 kişi (%37)

6-10 yıl içinde tetkik yaptıran 32 kişi (%15,2)

11-20 yıl içinde tetkik yaptıran 33 kişi (%15,6) saptanmıştır.

Çocuk sayısı üçten az ve daha fazla olan kişilerin çocuklarına HBV bakılma durumu ve sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: En fazla 3 çocuğu olan ile 4 ve üzeri çocuğu olan vakaların çocuklarının HBV durumlarının karşılaştırılması

HBV durumu	En fazla 3 çocuğu olan	4 ve üzeri çocuğu olan
Taşıyıcı	29(%6,63)	12(%9,52)
Bağışık	19(%4,34)	2(%1,58)
Negatif	23(%5,26)	10(%7,93)
Aşılı	334(%76,43)	72(%57,14)
Bakılmamış/Bilmiyor	32(%7,3)	30(%23,8)
Toplam	437(%100)	126(%100)

Çocuk sayılarına göre en fazla 3 çocuğu olan ve 4 ve üzeri çocuğu olan şeklinde vakalar gruplandırılmıştır.En fazla 3 çocuğu olan 229 vakanın toplam 437 çocuğu olduğu , 4 ve üzeri çocuğu olan 29 vakanın 126 çocuğu olduğu tespit edilmiştir. Bu iki

grubun çocuklarının HBV ile ilgili durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir (Ki-kare 33,5 $p < 0,001$). Çocuk sayısı fazla olanlarda tetkik yapılmama oranı daha yüksek bulunmuştur.

Anne ve babalara tetkik yapılma durumu,tetkik yapılma zamanı ve tetkik sonuçları tablo 7-9' da gösterilmiştir.Anne ve babaya tetkik yapılma oranlarının düşük olduğu , tanı yılı 6 yılın üzerinde olanlarda biraz daha fazla bakılmış olduğu saptanmıştır.Tetkik yapılmış olan 127 anne ve 94 babanın HBV ile karşılaşma durumları değerlendirildiğinde annelerin 1/3'ünün HBsAg pozitif, %5'inin siroz / HCC olduğu, %20'sinin de bağışık olduğu saptanmıştır.Babaların ise %14'ünün HBsAg pozitif, %12'sinin siroz / HCC olduğu , %20'sinin de bağışık olduğu saptanmıştır.

Tablo 7: Anne ve babanıza HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?

HBV TETKİK	ANNE	BABA
EVET	127(%42,3)	94(%31,3)
HAYIR	119(%39,7)	139(%46,3)
BİLMİYOR	54(%18)	67(%22,3)
TOPLAM	300(%100)	300(%100)

Tablo 8: Tetkik yapılmış olan anne ve babaların tetkik zamanı

HBV TETKİK ZAMANI	ANNE	BABA
BİLMİYOR	7(%5,51)	7(%7,44)
1 YIL	13(%10,23)	8(%8,51)
2-5 YIL	24(%18,89)	17(%18,08)
6-10 YIL	39(%30,70)	25(%26,59)
11-20 YIL	37(%29,13)	32(%34,04)
21 ÜSTÜ	7(%5,51)	5(%5,31)
TOPLAM	127(%100)	94(%100)

Tablo 9: Tetkik yapılmış olan anne ve babaların tetkik sonuçları

HBV SONUCU	ANNE	BABA
NEGATİF	49(%38,58)	42(%44,70)
BAĞIŞIK	25(%19,68)	19(%20,20)
TAŞIYICI	39(%30,70)	13(%13,80)
AŞILI	7(%5,51)	9(%9,6)
SİROZ,HCC	7(%5,51)	11(%11,7)
TOPLAM	127(%100)	94(%100)

Medeni durumları incelendiğinde katılımcıların 28'i (%9,3) bekar, 238'i (%79,3) evli, 34'ü (%11,3) ayrılmış / eşi vefat etmiş) olduğu anlaşılmıştır. Eşlerine HBV ile ilgili tetkik yaptırma durumu incelendiğinde %85,3'ünün eşlerine HBV ile ilgili tetkik yaptırmış olduğu saptanmıştır (tablo 10).

Tablo 10: Eşinize HBV ile ilgili tetkik yaptırdınız mı?

EŞE HBV TETKİK (n: 272)	SAYI(YÜZDE)
EVET	232(%85,3)
HAYIR	33(%12,1)
BİLMİYOR	7(%2,6)
TOPLAM	272(%100)

Eşlerin ilk ve son HBV tetkik sonucu,aşı yapıp yapılmadığı sorulduğunda ise ilk tetkiklerde eşlerin %72'si HBV negatif , aşılı oranı ise %1,7 iken , son tetkiklerde aşılama oranının %61,6'ya yükseldiği gözlenmiştir (tablo 11).

Tablo 11: HBV tetkiki yapılmış olan eşlerin ilk ve son tetkik sonucu

EŞ TAHLİL SONUCU(n: 232)	İLK SONUÇ	SON SONUÇ
NEGATİF	167(%72)	17(%7,32)
BAĞIŞIK	51(%22)	61(%26,29)
TAŞIYICI	9(%3,9)	9(%3,87)
AŞILI	4(%1,7)	143(%61,63)
SİROZ,HCC	1(%0,4)	2(%0,86)
TOPLAM	232(%100)	232(%100)

Kardeşler açısından değerlendirildiğinde dört kişinin kardeşi yoktu, 296 vakanın toplam 1215 kardeşi vardı. "Kardeşinize HBV ile ilgili tetkik yaptırдыңız mı?" sorusuna yaklaşık %50'si kardeşine tetkik yapılmadığını yada bazı kardeşlerine bakıldığını veya bu durumu bilmediklerini belirtmiştir (tablo 12).

Tablo 12: Kardeşlerinize HBV ile ilgili tetkik yaptırдыңız mı?

KARDEŞLERİNİZE HBV İLE İLGİLİ TETKİK YAPTIRDINIZ MI?	SAYI n: 296	YÜZDE
EVET	164	55,4
HAYIR	56	18,9
BİLMİYORUM	38	12,8
BAZILARINA	38	12,8
TOPLAM	296	100

Tablo 13: Vakaların kardeşlerinin HBV durumları

HBV DURUMU	KARDEŞ SAYISI											TOPLAM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	n: 37	n: 50	n: 47	n: 60	n: 28	n: 27	n: 12	n: 19	n: 6	n: 5	n: 5	n: 296
TAŞIYICI	7	29	24	42	36	19	34	33	14	3	3	244(%20)
BAĞIŞIK	6	7	7	10	3	1	0	1	0	0	1	36(%2,9)
NEGATİF	7	24	47	69	35	58	22	32	9	17	10	330(%27)
AŞILI	7	8	10	6	7	3	1	0	0	0	11	53(%4,3)
BAKILMAMIŞ / BİLMİYOR	10	31	53	110	58	78	27	85	31	30	29	542(%44,6)
SİROZ, HCC	0	1	0	3	1	3	0	1	0	0	1	10(%0,82)
TOPLAM	37	100	141	240	140	162	84	152	54	50	55	1215(%100)

Vakaların %85,3 ' ünün eşine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığı anlaşılmıştır..

Vakaların %79,8 ' inin tüm çocuklarına, %3,1 ' inin de bazı çocuklarına HBV ile ilgili tetkik yaptırdığı anlaşılmıştır.

Vakaların %42,3 ' ü annesine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını söylüyor.

Vakaların %31,3 ' ü babasına HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını söylüyor.

Vakaların %55,4'ü tüm kardeşlerine , %12,8'i de bazı kardeşlerine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını söylüyor.

Cinsiyete göre bakıldığında erkek vakaların eşlerine daha fazla tetkik yaptırdığı, kadın vakaların ise çocuklarına daha fazla tetkik yaptırdığı ve anne,baba ve kardeşlerinin HBV ile ilgili tetkik durumlarını bildiği anlaşılmıştır.

Tablo 14: Yaş grubuna göre eşe tetkik yaptırma durumu

		EŞİNE TETKİK			TOPLAM	
		EVET	HAYIR	BİLMİYOR		
YAŞ	18-25	SAYI	5	0	0	5
		YÜZDE	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	26-30	SAYI	10	0	0	10
		YÜZDE	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	31-40	SAYI	59	5	0	64
		YÜZDE	92,2%	7,8%	,0%	100,0%
	41-50	SAYI	70	9	0	79
		YÜZDE	88,6%	11,4%	,0%	100,0%
	51-60	SAYI	60	10	4	74
		YÜZDE	81,1%	13,5%	5,4%	100,0%
	60+	SAYI	28	9	3	40
		YÜZDE	70,0%	22,5%	7,5%	100,0%
TOPLAM		SAYI	232	33	7	272
		YÜZDE	85,3%	12,1%	2,6%	100,0%

Yaş gruplarına göre eşine tetkik yaptırma karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p: 0,044).Vakaların yaşları arttıkça eşlerine tetkik yaptırma oranları azalmaktadır.

Tablo 15: Yaş grubuna göre anneye tetkik yaptırma durumu

		ANNEYE TETKİK			TOPLAM
		EVET	HAYIR	BİLMİYOR	
YAŞ	18-25	10	2	3	15
	SAYI				
	YÜZDE	66,7%	13,3%	20,0%	100,0%
	26-30	16	0	0	16
	SAYI				
	YÜZDE	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	31-40	51	12	6	69
	SAYI				
	YÜZDE	73,9%	17,4%	8,7%	100,0%
	41-50	35	36	14	85
	SAYI				
	YÜZDE	41,2%	42,4%	16,5%	100,0%
	51-60	12	39	23	74
	SAYI				
	YÜZDE	16,2%	52,7%	31,1%	100,0%
	60+	3	30	8	41
	SAYI				
	YÜZDE	7,3%	73,2%	19,5%	100,0%
TOPLAM	SAYI	127	119	54	300
	YÜZDE	42,3%	39,7%	18,0%	100,0%

Yaş gruplarına göre annesine tetkik yaptırma oranlarına bakılacak olursa istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p: 0,000) . 26-30 yaş arasındaki 16 vakanın hepsi annesine tetkik yaptırmıştır.Yaş arttıkça vakaların annesine HBV ile ilgili tetkik yaptırma oranı azalmaktadır.

Tablo 16: Yaş grubuna göre babaya tetkik yaptırma durumu

		BABAYA TETKİK			TOPLAM
		EVET	HAYIR	BİLMİYOR	
YAŞ	18-25	9	2	4	15
	SAYI				
	YÜZDE	60,0%	13,3%	26,7%	100,0%
	26-30	13	2	1	16
	SAYI				
	YÜZDE	81,3%	12,5%	6,3%	100,0%
	31-40	36	25	8	69
	SAYI				
	YÜZDE	52,2%	36,2%	11,6%	100,0%
	41-50	23	45	17	85
	SAYI				
	YÜZDE	27,1%	52,9%	20,0%	100,0%
	51-60	10	37	27	74
	SAYI				
	YÜZDE	13,5%	50,0%	36,5%	100,0%
	60+	3	28	10	41
	SAYI				
	YÜZDE	7,3%	68,3%	24,4%	100,0%
TOPLAM	SAYI	94	139	67	300
	YÜZDE	31,3%	46,3%	22,3%	100,0%

Yaş gruplarına göre babasına tetkik yaptırma oranlarına bakılacak olursa istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p: 0,000). 26-30 yaş arasındaki 16 vakanın 13'ü (%81,3) babasına HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır. Yaş arttıkça vakaların babasına HBV ile ilgili tetkik yaptırma oranı azalmaktadır.

Tablo 17: Yaş grubuna göre kardeşe tetkik yaptırma durumu

		KARDEŞE TETKİK		TOPLAM	
		EVET	HAYIR		
YAŞ	18-25	SAYI	11	2	13
		YÜZDE	84,6%	15,4%	100,0%
	26-30	SAYI	15	1	16
		YÜZDE	93,8%	6,3%	100,0%
	31-40	SAYI	58	10	68
		YÜZDE	85,3%	14,7%	100,0%
	41-50	SAYI	60	24	84
		YÜZDE	71,4%	28,6%	100,0%
	51-60	SAYI	43	31	74
		YÜZDE	58,1%	41,9%	100,0%
	60+	SAYI	15	26	41
		YÜZDE	36,6%	63,4%	100,0%
TOPLAM		SAYI	202	94	296
		YÜZDE	68,2%	31,8%	100,0%

Yaş gruplarına göre kardeşine tetkik yaptırma oranlarına bakılacak olursa istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p: 0,000) . 26-30 yaş arasındaki vakaların %93,8 'i kardeşine HBV tetkiki yaptırmıştır. Yaş arttıkça vakaların kardeşine HBV ile ilgili tetkik yaptırma oranı azalmaktadır.

Yaş grubuna göre çocuğuna tetkik yaptırma oranlarına bakılacak olursa istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p: 0,609) . 18-30 yaş arası 11 vakanın 8'i (%72,7) , 31-40 yaş arası 56 vakanın 44'ü (%78,6) , 41-50 yaş arası 78 vakanın 63'ü (%80,8) , 51-60 yaş arası 73 vakanın 64'ü (%87,7) , 61 yaş ve üstü 40 vakanın 35'i (%87,5) çocuklarına HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır.

Tablo 18: Eğitim durumuna göre eşe tetkik yaptırma durumu

		EŞİNE TETKİK			TOPLAM	
		EVET	HAYIR	BİLMİYOR		
EĞİTİM	oyd	SAYI	13	5	1	19
		YÜZDE	68,4%	26,3%	5,3%	100,0%
İlk		SAYI	116	15	5	136
		YÜZDE	85,3%	11,0%	3,7%	100,0%
orta		SAYI	30	7	0	37
		YÜZDE	81,1%	18,9%	,0%	100,0%
lise		SAYI	52	5	1	58
		YÜZDE	89,7%	8,6%	1,7%	100,0%
üniversite		SAYI	21	1	0	22
		YÜZDE	95,5%	4,5%	,0%	100,0%
TOPLAM		SAYI	232	33	7	272
		YÜZDE	85,3%	12,1%	2,6%	100,0%

Eğitim durumuna göre eşine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamış ($p: 0,245$) olmakla birlikte okur yazar olmayan vakaların %68,4'ü eşlerine HBV tetkiki yaptırmış olup, üniversite mezunu olanların %95,5'i eşlerine HBV tetkiki yaptırmıştır.

Eğitim durumuna göre annesine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0,000$). Okur yazar olmayan vakaların %26,3'ü , ilkökul mezunu olan vakaların %32,4'ü , ortaokul mezunu olan vakaların %50'si , lise mezunu olan vakaların %45,6'sı , üniversite mezunu olan vakaların %76,5'i annelerine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını belirtmiştir.

Eğitim durumuna göre babasına tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0,000$) . Okur yazar olmayan vakaların %21,1'i , ilkökul

mezunu olan vakaların %21,6'sı , ortaokul mezunu olan vakaların %42,5'i , lise mezunu olan vakaların %33,8'i , üniversite mezunu olan vakaların %58,8'i babasına HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını belirtmiştir.

Eğitim durumuna göre kardeşine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p: 0,329). Okur yazar olmayan vakaların %63,2'si , ilkokul mezunu olan vakaların %65,5'i , ortaokul mezunu olan vakaların %66,7'si , lise mezunu olan vakaların %68,7'si , üniversite mezunu olan vakaların %84,4'ü kardeşlerine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını belirtmiştir.

Eğitim durumuna göre çocuğuna tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p: 0,404). Okur yazar olmayan vakaların %83,3'ü çocuklarına HBV tetkik yaptırmış olup üniversite mezunu olanların %81,3'ü çocuklarına HBV tetkiki yaptırmıştır (tablo 19).

Tablo 19: Eğitim durumuna göre çocuğa tetkik yaptırma durumu

		ÇOCUĞA TETKİK		TOPLAM
		EVET	HAYIR	
EĞİTİM oyd	SAYI	15	3	18
	YÜZDE	83,3%	16,7%	100,0%
İlk	SAYI	112	19	131
	YÜZDE	85,5%	14,5%	100,0%
orta	SAYI	25	10	35
	YÜZDE	71,4%	28,6%	100,0%
lise	SAYI	49	9	58
	YÜZDE	84,5%	15,5%	100,0%
üniversite	SAYI	13	3	16
	YÜZDE	81,3%	18,8%	100,0%
TOPLAM	SAYI	214	44	258
	YÜZDE	82,9%	17,1%	100,0%

Meslek grubuna göre değerlendirildiğinde eş ve çocuğa HBV ile ilgili tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamış olmakla birlikte anne,baba ve kardeşe tahlil yaptırma arasında anlamlı fark olduğu ve genel olarak memur kesimin daha fazla tetkik yaptırdığı saptanmıştır.

Tablo 20: Meslek grubuna göre çocuğuna tetkik yaptırma durumu

		ÇOCUĞA TETKİK		TOPLAM
		EVET	HAYIR	
MESLEK İŞÇİ	SAYI	53	18	71
	YÜZDE	74,6%	25,4%	100,0%
MEMUR	SAYI	9	2	11
	YÜZDE	81,8%	18,2%	100,0%
SERBEST MESLEK	SAYI	18	5	23
	YÜZDE	78,20%	21,80%	100,0%
EMEKLİ	SAYI	51	5	56
	YÜZDE	91,1%	8,9%	100,0%
EV HANIMI	SAYI	80	14	94
	YÜZDE	85,1%	14,9%	100,0%
DİĞER	SAYI	3	0	3
	YÜZDE	100,0%	,0%	100,0%
TOPLAM	SAYI	214	44	258
	YÜZDE	82,9%	17,1%	100,0%

Medeni duruma göre incelendiğinde bekar olan vakaların anne,baba ve kardeşe HBV ile ilgili tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Doğduğu bölgeye göre eşine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,106) . Ege bölgesi doğumlu olan vakaların %85,6'sı , Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %90,1'i , İç Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %79,4'ü eşine HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır.

Doğduğu bölgeye göre çocuğuna tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,584) . Ege bölgesi doğumlu olan vakaların %83,6'sı , Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %77,9'u , İç Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %90,6'sı çocuğuna HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır.

Doğduğu bölgeye göre annesine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,016) . Ege bölgesi doğumlu olan vakaların %52,6'sı annelerine HBV ile ilgili tetkik yaptırdığını söylemiştir.

Doğduğu bölgeye göre babasına tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,208) . Ege bölgesi doğumlu olan vakaların %40'ı , Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %25,6'sı , İç Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %22,9'u eşine HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır.

Ege bölgesi doğumlu olan vakaların %64,4'ü , Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %51,3'ü , İç Anadolu bölgesi doğumlu olan vakaların %40'ı kardeşlerine HBV ile ilgili tetkik yapıldığını belirtmiştir.

Tablo 21: İlk tanı yılına göre eşine tetkik yaptırma durumu

		EŞİNE TETKİK			TOPLAM
		EVET	HAYIR	BİLMİYOR	
İLK TANI 1yıl	SAYI	8	5	0	13
	YÜZDE	61,5%	38,5%	,0%	100,0%
2-5 yıl	SAYI	25	8	1	34
	YÜZDE	73,5%	23,5%	2,9%	100,0%
6-10 yıl	SAYI	65	7	4	76
	YÜZDE	85,5%	9,2%	5,3%	100,0%
11-20 yıl	SAYI	120	10	2	132
	YÜZDE	90,90%	7,6%	1,5%	100,0%
21+	SAYI	14	3	0	17
	YÜZDE	82,4%	17,6%	,0%	100,0%
TOPLAM	SAYI	232	33	7	272
	YÜZDE	85,30%	12,10%	2,6%	100,0%

İlk tanı yılına göre eşine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup (p: 0,012) tanı yılı 11-20 yıl arası olan vakaların %90,9'si eşine HBV ile ilgili tetkik yaptırmıştır. Tanı yılı arttıkça eşlerine tetkik yaptırma oranı arttığı görülmüştür.

İlk tanı yılına göre anne ,baba ve kardeşe tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış olmakla birlikte tanı yılı 1 yıl olan vakalar anne ve babasına daha çok tetkik yaptırdığını belirtmiştir.

HBV ile ilgili ilaç kullanma durumuna göre eşine tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,002). HBV ile ilgili ilaç kullanan vakaların %92,9' u , HBV ile ilgili ilaç kullanmayan vakaların %81'i eşine HBV ile ilgili tetkik

yaptırmıştır.HBV ile ilgili ilaç kullanma durumuna göre anne,baba,kardeş ve çocuğa tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Ailede başka HBsAg pozitif kişi olma durumuna göre eş ve çocuğa tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış olmakla birlikte anne,baba ve kardeşe tetkik yaptırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.Ailede başka HBsAg pozitif kişi olması durumunda kişilerin anne ,baba ve kardeşe daha fazla tetkik yaptırdığı anlaşılmıştır.

5.TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu, tüm dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitesi açısından önlenebilir enfeksiyon hastalıkları arasında halen önemini korumaktadır (2).

Ülkemiz Japonya,Akdeniz ülkeleri,Orta Asya ülkeleri,Ortadoğu ve Latin Amerika ülkeleri gibi orta prevalans (HBsAg %2-7) bölgesinde yer almaktadır.Bu ülkelerde HBV ile karşılaşma %20-60 arasındadır,enfeksiyon tüm yaş gruplarında,sıklıkla erişkin ve adölesanlarda oluşur ve kronik karaciğer hastalığı sıklığı yüksektir (23). Virüsle küçük yaşlarda karşılaşma önemli bir problemdir. Yenidoğan döneminde virüsle karşılaşılırsa %80-90 oranında kronikleşirken, küçük yaşlarda (1-4 yaş) enfeksiyon alındığında kronikleşme oranı %30'lara inmektedir. Erişkinler enfekte olduklarında ise %5 oranında kronikleşme görülmektedir. Enfeksiyonun sağlıklı insanlara bulaşmasında önemli faktörlerden biri kronik HBV taşıyıcılarıdır (6).

Virüsle erken yaşta karşılaşmanın önlenmesi hepatit B'den korunmada en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu açıdan hepatit B aşısının rutin olarak bütün yenidoğan çocuklara uygulanması büyük önem taşımaktadır (62).

Bir ülkenin HBV epidemiyolojisindeki değişimi değerlendirmede o ülkenin bildirimleri fikir verici olabilir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı bildirim verileri incelendiğinde 1996-2000 yılları arasında akut HBV bildirimlerinin sıfır yaş dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında mevcut olduğu; 2005 sonrası dönemde ise özellikle çocukluk yaş grubundaki akut HBV olgularının anlamlı şekilde azaldığı gözlenmektedir. Bununla birlikte genç erişkin dönemden itibaren akut HBV bildirimlerinde artış gözlenmektedir ve özellikle 25-44 yaş arasında en fazla olgu bildirimi sözkonusudur. Konuyla ilişkili olarak yapılmış çalışmalarda akut HBV olgularının daha çok erişkin yaşta görüldüğü belirtilmiştir (63,64)

Bizim çalışmamıza dahil edilen 300 kişinin 145'i (%48.3) kadın, 155 (%51.7)'i erkek olup yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 30 yaş altı 31 kişi(%10.3), 30 yaş üstü 269 kişi (%89.7) bulunmaktadır. En fazla olgu sayısı 85 (%28,3) kişi ile 41-50 yaş grubunda yer almaktadır.

Dünyada 1991 yılından beri uygulanmakta olan universal HBV aşılması yıllar içinde giderek yaygınlaşmıştır ve günümüzde çok sayıda ülkede başarıyla uygulanmaktadır (65). Universal HBV aşılmasına bağlı olarak birçok ülkede başarılı

sonuçlar bildirilmiştir. Hatami H.ve ark.tarafından İran'da yapılan çalışmada küçük yaş gruplarında HBsAg pozitifliği daha düşük saptanmıştır bu durum İrani bebeklerin 1993'ten beri aşılanmasına ve son yirmi yılda HBsAg pozitif annelerin taranmasına bağlanmıştır (66) . Tayland'da universal HBV aşılmasına 1988 yılında başlanmış olup 1992'de tüm ülkede yaygınlaştırılmıştır. HBsAg pozitifliğinin aşı öncesi dönemde %5,6 iken aşı sonrası dönemde %1'in altına düştüğü saptanmıştır (67).ülkemiz de 1998 yılında hepatit B aşısını rutin yenidoğan aşılama programına dahil etmiştir (68-70).Bu uygulama sonucunda ülkemizde önceleri daha yüksek olan çocukluk dönemindeki akut ve kronik HBV olguları, belirgin şekilde azalmıştır (71). Ülkemizde ulusal aşılama öncesi 1997 yılında Tosun ve ark.tarafından Manisa yetiştirme yurdundaki çocuklarda yapılan araştırmada HBsAg pozitifliği %22 olarak saptanmış, hiçbir ocuğa HBV aşısının yapılmamış olduğu belirlenmiştir ve aşı programına başlanmışlardır. 1998 aşılama kampanyası sonrasında aynı yetiştirme yurdunda 2003 yılında HBsAg pozitifliği %3.5 , aşılanarak antiHBs oluşmuş ocuk sayısı %41.4 olarak saptanmış; 2008 yılında bu oranlar %0 ve %55.9 , 2011 yılında da %0 ve %59 olarak belirlenmiştir (72-75).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme riski erkek cinsiyette biraz daha fazla görülmekte olup çalışmamızda da erkeklerde hepatit görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla bulunmuştur. Benzer alışmalarda Türkdogan ve arkadaşları HBsAg pozitifliğini erkeklerde %13.9, kadınlarda %6.7, Ulusoy ve arkadaşları HBsAg pozitifliğini erkeklerde %10.76, kadınlarda %4.76 olarak saptanmış, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirtmişlerdir (76,77). Asan ve arkadaşlarının çalışması ile Demirpençe ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla uyumlu olarak HBsAg pozitifliği erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Tunç ve arkadaşlarının çalışmasında HBsAg pozitiflik oranı erkeklerde kadınlardan daha yüksek saptanmıştır (%62 / %39) ve bizim çalışmamızla uyumlu olduğu anlaşılmıştır (63,78,79).

HBV bulaşma yolları gözönüne alındığında HBV enfeksiyonu açısından riskli olan bireyler anne, baba, çocuklar, eşler ve kardeşler olmaktadır. Bizim alışmamızda katılımcıların aile bireyelerine HBV açısından tetkik yaptırma durumları incelendiğinde en çok çocuklarına ve eşlerine tetkik yapılmış olduğu; anne, baba ve kardeşlerin tetkik yaptırma oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların cinsiyetleri göz önüne alındığında erkek hastalarımız eşlerine daha fazla HBV ile ilgili tetkik yaptırırken , kadınların çocuklarına daha fazla tetkik yaptırdığı ve kadın hastaların anne , baba ve kardeşlerin hepatit durumlarını erkeklere göre daha fazla bildiği tespit edilmiştir. Vijayan T. ve ark. tarafından Asya kökenli Amerikalı ailelerde yapılan bir çalışmada kronik HBV li hastaların %50 sinin aile bireylerinin hepatit durumunu bilmedikleri gösterilmiştir ve bu çalışmada hastaların %91'inin eşlerinin, %84'ün ise en çok çocuklarının durumunu bildikleri vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (80).

HBsAg (+) olan hastaların doğum yerlerine bakıldığında en fazla hasta Ege bölgesinde tespit edilmiş olup , bu hastaların annelerinin doğum yerlerine bakıldığında ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu ile İç Anadolu yoğunluklu olduğu görülmüştür. Türkiye’de 1999-2009 arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili metaanaliz sonucu Türkiye’de toplumda HBsAg prevalansı %4.57 bulunmuş olup Doğu ve Güneydoğu Anadolu prevelansı (%6.72) daha yüksek saptanmıştır (40). HBsAg pozitifliği coğrafi bölgelerle yakın ilişkili olup Artvin’de %3,96; Kars’ta %4,6; Yozgat’ta %5,6; Siirt’de %10; Batman’da %12,6 gibi değişik ve gittikçe artan oranlarda seropozitiflik bildirilmiştir (78,79,81-83).

HBsAg pozitif hastaların doğum yerleri dikkate alınınca çocuklarına ve eşlerine tetkik yaptırma oranlarının doğdukları coğrafi bölgeden etkilenmediği gözlenmiştir.Çalışma grubunda annesinin tetkik durumunu bilen hastalar Ege bölgesinde istatistiksel olarak diğer bölgelere oranla fazla iken , babaları ve kardeşlerinin durumları hakkında farkındalıkları tüm bölgelerde daha düşük saptanmıştır.

Hastalarımızın eğitim durumları incelendiğinde ; okuryazar olmayan 19(%6,3) kişi, ilkokul mezunu 139(%46,3) kişi, ortaokul mezunu 40(%13,3) kişi, lise mezunu 68(%22,7) kişi, üniversite mezunu 34(%11,3) kişi şeklindedir. Çalışmamızda eğitim durumlarına göre eşlerine tetkik yaptırmaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak üniversite mezunlarında hem HBsAg pozitiflik oranı düşük saptanmış hem de eşlerine tetkik yaptırma oranı yüksek bulunmuştur. Eğitim seviyesinin artması ile beraber annelerine ve babalarına tetkik yaptıran kişiler artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,000 / p: 0,000) . Çocuklarına tetkik yaptırma konusunda ise kişilerin eğitim durumları arasında anlamlı fark saptanmamış olup tüm kesimlerde çocuklarına tetkik yaptırma oranı yüksek saptanmıştır. Bunun çocuklarına verdikleri

önemden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Banak ve arkadaşlarının Adana'da yaptıkları bir çalışmada HBsAg pozitifliğinin okur-yazar olmayanlarda, okur-yazar ve üzeri eğitim alanlardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (84). Bizim çalışmamızla paralel bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda çocuğu olan 258 vakanın toplam 563 çocuğu vardı. "Çocuğunuza HBV ile ilgili tetkik yaptırınız mı? " sorusuna 206(%79,8) kişi "evet" cevabını vermiştir. 406(%72,11) çocuk aşılı tespit edilmiştir. Vakaların 211(%81,78)'i çocuklarına ne zaman HBV ile ilgili tetkik yapıldığını bilmekteydi. 1 yıl içinde tetkik yaptıran 68 kişi (%32,2) , 2-5 yıl içinde tetkik yaptıran 78 kişi (%37) tespit edildi. Bu sonuçlardan vakaların çocuklarına HBV ile ilgili tetkik yaptırmayı önemseydiği ve yakın zamanda tetkik yaptırdığı ve aşılattığı anlaşılmıştır.

Çocuk sayılarına göre en fazla 3 çocuğu olan grupla 4 ve üzeri çocuğu olan grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiş olup(Ki-kare 33,5 $p < 0,001$) çocuk sayısı arttıkça tetkik yaptırma durumunun düştüğü anlaşılmıştır. Oysa ki aile üyelerinin sayısı arttıkça bulaşma riski artmakta olup korunmanın daha ön plana çıkması gerekmektedir. Burada yine eğitim durumunun önemli olduğunu ve çocuk sayısı arttıkça eğitim durumunun düştüğünü düşünmekteyiz.

Urgancı N ve ark tarafından Şişli Etfal Hastanesi pediyatrik gastroentroloji kliniğindeki kronik hepatit B tanısı alan veya inaktif taşıyıcısı olan ailelerdeki 2-16 yaş arasındaki 570 hasta ve 2358 aile üyesinin değerlendirildiği bir çalışmada , kalabalık ailelerde özellikle beşten fazla üyeden oluşan ailelerde aile içi iletim daha fazla tespit edilmiştir (85). Sivas Devlet Hastanesinde yapılmış olan bir çalışmada da tek çocuğu olan ailelerde HBsAg pozitiflik oranı % 4,8 , 2-5 çocuğu olan ailelerde bu oran % 12,2 ve 5'den fazla çocuklu ailelerde ise % 26 bulunmuştur (86).

Hastalarımızın tanı konma şekilleri incelendiğinde ; en çok herhangi bir tetkik sırasında (%42) tanı konduğu, bunu %23.3 ile kan bağışının, %11,7 ile evlilik öncesi tetkiklerin ve %8 ile hastanın ailesinde başka bir hepatit hastası olması nedeniyle yapılan tetkiklerin izlediği belirlenmiştir. Diğer tanı konma nedenleri %7.7 ile ameliyat öncesi tetkikler, %7.3 ile gebelik sırasında yapılan tetkiklerdir. Yapılan bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısının (%48) HBV enfeksiyonun kaynağı olarak ebeveynlerini tanımladıkları; diğer yarısının hastalığın nasıl bulaştığını bilmedikleri veya cinsel ilişki dışındaki nedenleri tanımladıkları belirtilmiştir

(80).Verilerden anlaşıldığı üzere hepatit hastalarının aslında çoğunun hastalığından haberdar olmadığı ve çoğunun tesadüfen saptandığı gözlenmektedir. Bu sonuçlar kan bağıışı, ameliyat öncesi- evlilik öncesi veya gebelik sırasında yapılan tarama tetkiklerinin tanı konmamış kişileri saptama açısından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda yaşla beraber hastaların eşlerine , annelerine , babalarına ve kardeşlerine tetkik yaptırma oranlarının azaldığını belirledik. Ancak tüm yaş gruplarında çocuklarına tahlil yaptırma durumu aynı ve yüksek seviyede devam etmektedir.Sun AW.ve ark.tarafından yapılmış bir çalışmada 20-45 yaş arasında HBsAg taşıyıcılarının eşlerinde normal populasyona göre HBsAg pozitiflik oranını anlamlı biçimde daha fazla tespit edilmiştir (87).

Çalışmamızdaki evli, ayrılmış ve eşi vefat etmiş olan toplam 272 vakanın 232(%85,3)'sinin eşine tetkik yaptırdığı ,çocuğu olan 258 vakanın 206(%79,8)'sının tüm çocuklarına, 8(%3,1)'inin de bazı çocuklarına HBV ile ilgili tetkik yaptırdığı tespit edilmiştir.Kardeşlerine HBV açısından tetkik yapılma durumu sorulduğunda 164 kişi (%55.4) kardeşlerine tetkik yapıldığını belirtirken; 38 kişi (%12.8) bazı kardeşlerine bakıldığını, 56 kişi (%18.9) hiç bakılmadığını, 38 kişi ise (%12.8) bu durumu bilmediklerini söylemiştir.Kardeşlere tetkik yapılması açısından değerlendirildiğinde kardeşi olan 296 vakanın toplam 1215 kardeşi olduğu belirlenmiştir.Kardeşlerine tetkik yapıldığını ifade eden kişilerin kardeşlerinin HBV ile karşılaşma durumu incelendiğinde; kardeşlerin HBV ile karşılaşma oranı %43(290/673) olarak saptanmış;kardeşlerin %36'sının taşıyıcı, %5.3'ünün bağıışık, %1.5'inin ise siroz/HCC olduğu öğrenilmiştir. Tetkikleri yapılmış olan kardeş oranı sadece %55 olup bu kişiler arasında HBV ile karşılaşma oldukça yüksek bulunmuştur. Tetkik yapılmamış kardeşlere tetkik yapılmış olsaydı bu oranların daha yüksek olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu sonuçlar sadece kişilerin beyanına dayalı olup kardeşlerinin tetkik sonuçlarına ulaşılmış olsaydı daha yüksek HBsAg pozitifliği saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm vakaların anne ve babalarının HBV ile ilgili durumlarını bilme durumları ise düşük saptanmıştır. Evli vakaların bekar vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde anne , baba ve kardeşlerinin HBV ile ilgili tetkik durumlarını daha az bildiği anlaşılmıştır. Bunun nedeninin bekar hastalarımızın evde anne baba ve kardeşleriyle

birlikte yaşamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda evli olan hastalarımızın tanı konduktan sonra eşlerine ilk kez tetkik yaptırma durumları ve tetkik sonuçlarının yanı sıra en son tetkik tarihleri ve sonuçları da incelenmiştir. Buna göre, eşlerin ilk tetkikinde HBV negatif 167(%72) kişi ve aşılı 4(%1,7) kişi saptanmış olup, aynı kişilerin son tetkiklerinde ise HBV negatif 17(%7,32) ve aşılı 143(%61,63) kişi saptanmıştır. Bu sonuçlar eşlere başlangıçta tetkik yapılmasını takiben aşı uygulamasının da yapıldığını ve başarılı olduğunu göstermektedir.

Vakalar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde eş ve çocuklarına HBV ile ilgili tahlil yaptırma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, tüm meslek gruplarındaki kişilerin eş ve çocuklarının tetkiki konusuna yüksek oranda ilgi gösterdiği anlaşılmıştır. Anne, baba ve kardeşlerin tetkik durumları hakkında bilgi sahibi olmada ise memurlar diğer gruplara göre ön plana çıkmaktadır. Burada da yine memurların eğitim düzeylerinin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubundaki olgularımızın bir kısmı inaktif taşıyıcı olgular olup bir kısmı da tedavi görmekte olan olgulardır. Kronik HBV tedavisi için ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre verilerimiz incelendiğinde, ilaç kullanan olguların eşlerine tetkik yaptırma oranları istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber çocuklarına tetkik yaptırma açısından ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine anne, baba ve kardeşlerin hepatit durumlarını bilmeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. İlaç kullanan hastalar daha sık kontrole geldikleri için farkındalıklarının yüksek olabileceği düşünülmüştür ancak saptanan sonuçlar bu düşüncemizi desteklememiştir.

Ailede başka HBsAg pozitif kişi olması durumunda kişilerin anne ,baba ve kardeşe daha fazla tetkik yaptırdığı anlaşılmıştır. Bununla birlikte eş ve çocuklara tetkik yaptırma açısından ailede HBsAg pozitif kişi bulunmasının anlamlı farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. Bu sonucun, kişilerin çocuklarına ve eşlerine tetkik yaptırma konusunda daha özenli olmalarına ve her koşulda tetkik yaptırmaya eğilimli olmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

HBV 'nin yayılımında aile içi bulaş önemli bir yer tutmakta olup bununla ilgili çalışmalar ülkemizde ve dünyada yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Ranjbar M. ve ark. tarafından İran Tahran Üniversitesi hepatit kliniğindeki hepatit B ve C virüsü

taşıyan hastaların aile içi seropozitifliği tespiti araştırmasında 200 hastanın 651 aile üyesi değerlendirilmiş olup HBV enfeksiyonlu kişilerin aile üyelerinin genel enfeksiyon oranı (en az bir vaka) % 49.4 tespit edilmiştir (88). Thakur V. ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada 92 HBV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı olan bireyin 1.derece akrabalarına (278 kişi) , ikinci derece temaslara (139 kişi) ve cinsel temaslılara (62 kişi) bulaşı incelemiş olup , çalışma sonucunda 1.derece akrabalarda HBV bulaşma sıklığı daha fazla bulunmuş. Aile içi temasların yüksek risk oluşturduğunu ve aşılama gerektiğini ortaya koymuşlardır (89). Afyon'da yapılmış bir çalışmada mart 2001 ve ocak 2011 tarihleri arasında takip edilen inaktif HBsAg taşıyıcılarının dosyaları retrospektif taraması yapılmış olup sonuç olarak bu hastaların aile üyelerinde HBsAg pozitiflik oranı %34.6 bulunmuş olup genel popülasyona göre yüksek tespit edilmiştir. Dahası HBV DNA negatif olmanın bile bulaş riskini azaltmadığını ve yatay geçişin HBV DNA'dan bağımsız olduğunu saptanmıştır (90). Yunanistan'da yapılmış olan bir çalışmada da HBsAg pozitif hastaların aile üyeleri incelenmiş ve prevalans kardeşler , eş ve diğer aile içi temasta bulunanlarda daha yüksek tespit edilmiştir (91). Hatami H.ve ark.tarafından İran'da yapılmış olan bir çalışmada 454 HBsAg pozitif vakanın 1817 aile üyesi incelenmiş olup aile üyelerinde HBsAg pozitifliği genel yerli popülasyondan dört kat daha fazla olduğu , annenin enfekte olduğu ailelerde babaların enfekte olduğu gruba göre aile içi enfeksiyon oranı daha fazla olduğu tespit edilmiştir (66). Sivas Devlet Hastanesi'nde 454 HBsAg pozitif hastanın 2113 aile üyesi ile (1205 çocuk, 453 anne ve 455 baba) yapılan bir çalışmada HBsAg taşıyıcı oranı babalarda (% 61) anneden (% 47) daha yüksek (p <0.05) bulunmuş olmakla birlikte ; anne indeksli olguların çocuklarında baba indeksli olguların çocuklarına kıyasla HBsAg oranı daha yüksek saptanmıştır. Anneden çocuğa HBV geçişinin Türk toplumunda HBV bulaşması açısından önemli olduğunu ve eşler ve çocukların yanı sıra erişkin kardeşlerin ve yetişkin HBsAg taşıyıcılarının annelerinin taranmasına duyulan ihtiyacın altını çizmişlerdir (86). Yine yapılmış başka bir çalışmada anne indeksli çocukların baba indeksi olgularından daha yüksek HBsAg oranlarına sahip olduğunu gösterilmiştir (92).Erzurum'da yapılmış olan başka bir çalışmada HBsAg prevalansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek tespit edilmiştir.Hem anne hem de babanın pozitif olduğu durumlarda ise çocuklara geçişin yüksek olduğu ancak yalnızca anne veya babanın pozitif olduğu vakalarda anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (93). Roushan MR ve ark.tarafından İran'da yapılmış çalışmada

ise enfekte anneden çocuklarına HBV bulaşma oranları, enfekte babadan bulaşmaya göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (94).

Gürakar ve ark.tarafından hepatit B hakkında halkın bilinç durumu konusunda yapılan bir araştırmada katılımcıların çoğunluğunun (% 60) HBV hakkında bulaşıcı bir hastalık olarak temel bilgiye sahip olduğunu, büyük kısmının (% 72) tedavi edilmemiş HBV enfeksiyonunun sadece kötü sonuçlarını bildiğini ancak bulaşıcı mekanizmaları bilmediğini ortaya komuşlardır. Hepatit B enfeksiyonu bilgisine sahip katılımcıların, aile üyelerine aşı yaptırma ihtimalinin, bilgisiz katılımcılarla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmüştür (p = 0.015). İleri eğitimli katılımcıların aile üyelerini aşılama olasılığı daha yüksek (p = 0.047) saptanmıştır (95). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha iyi eğitimin HBV aşısı ile pozitif ilişkili olduğunu bildirilmiştir.Buna benzer yapılmış birçok çalışmada da yine aynı sonuçlar ortaya konmuştur (96-100).

Tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi HBV enfeksiyonunda da korunma ve enfeksiyonun yayılmasını önleme çalışmalarında hastalığa karşı tutum ve davranış geliştirme – değiştirme eğitimleri, hastalığın seyri ve komplikasyonları hakkında bilgilendirme eğitimleri ile aşılama etkili yollardır. Hepatit B hastalarının hastalıklarını tanımaları çevreye bulaşma yollarını öğrenmeleri farkındalık düzeylerinin artması açısından önem arz etmektedir. Bölgesel kültürel uygulamalara göre düzenlenmiş bütüncül bir sağlık politikası, özellikle düşük sosyoekonomik toplumda HBV enfeksiyonunun daha iyi farkındalığını arttırmaya yardımcı olacaktır.

Sağlık kuruluşuna başvuran kişilere hepatit B gibi aşı ile korunulabilen tüm hastalıklar hakkında bilgi verilmeli, özellikle hepatit B temaslı olan (taşıyıcı,bağışık,aktif,inaktif ,kronik) kişilere ise daha fazla zaman ayırıp hastalığın bulaşma yollarını, aynı evde yaşamasalar bile aile bireyelerine tetkik yaptırmanın gerekliliği anlatılmalıdır. Gebe olan kişilerin en erken zamanda tetkiklerinin yapılması ve yenidoğan tüm bebeklerin hepatit B aşılmasının yapılması sağlanmalıdır.Hasta ve hasta yakınlarına istenilen zamanı ayırmanın zor olduğu yoğun poliklinik şartlarında tüm hekim arkadaşların gerekli duyarlılığı göstererek hepatit B ile ilgili halkın bilgi düzeyinin artırılması amaçlanmalıdır.

6.KAYNAKLAR

1. World Health Organization 2012.Prevention&Control of Viral Hepatitis Infection.Framework for Global Action.2012.1.http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf (erişim 10.09.2017)
2. European Association for the study of the liver. EASL 2017 clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology . <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/> .february 2017 . (erişim tarihi : 10.09.2017)
3. <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/> .february 2017 . (erişim tarihi : 10.09.2017)
4. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. Gut. 2012 May;61 Suppl 1: i1-
5. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virüs infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012 Mar 9;30(12): 2212-9.
6. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol. 2012 Mar 27;4(3): 68-73. <http://www.wjgnet.com/1948-5182/ejournals/WJHv4i3.pdf> .
7. WHO Executive Board (2009) Viral hepatitis. Report by the Secreteriat. EB126/15,12 November 2009: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/126_15-en.pdf.
8. Lavanchy D. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. J Clin Virol. 2012 Dec;55(4): 296-302. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.022.
9. Perz JF. Et al.The contrubutions of hepatitis B virüs and hepatitis C virüs infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of Hepatology, 2006;45: 529-538.

10. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu . Klimik Dergisi. 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
11. From Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Related to Travel: Hepatitis B. Available at <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>. Accessed March 12, 2014.
12. Türkiye Hepatit B Yol Haritası. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Hepatit B Çalışma Grubu. <http://tasl.org.tr/wp-content/uploads/2015/04/kitap.pdf> .
13. <http://www.eriskinasi.com>. Erişim 10.09.2017.
14. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 43–50.
15. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39: 64-69.
16. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP, Hepatitis B virüs infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews* 2006; 28: 112-25.
17. Kurt Halil, Gündeş Sibel, Geyik Mehmet Faruk. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2013.
18. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3): 426-39.
19. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, et al. Maternal transmission of hepatitis B virüs in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64: 2377-2380.
20. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B Epidemiyolojisi-Yayınların metaanalizi.Ed.Tabak F, Tosun S. Viral Hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2013. P.25-81.
21. Tosun S, Ayhan MS, İsbir B, Hepatit B Virüs İnfeksiyonu İle Savaşımında Ülke Kaynaklarının Ekonomik Kullanımı.Viral Hepatt Dergisi.2007;12(3): 137-141.

22. Barut HŞ, et al. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 359-65.
23. Özacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. In : Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M , eds .Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4.baskı.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri , İstanbul 2017: 1670-1688.
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809016/>
25. Goodman. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol. 2007; 598-607 .
26. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virüs nucleocapsid. Virüs Res 2004; 106(2): 199-209.
27. <https://microbiology2009.wikispaces.com/hepatitis+B>
28. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin , Martin J. Blaser. ISBN: 13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders.
29. <http://www.virology.uct.ac.za/teachhepatitis.html>
30. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virüs replication. World J Gastroenterol 2007;13(1): 48- 64 .
31. Modified from Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, et al. Principles of Virology. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press; 2004: 809.
32. Sümbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of Hepatitis B virüs genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol. 2005;11: 1976-80.
33. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virüs. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2010;40(1): 14-30. Epub 2010/02/17.
34. World Health Organization .Global hepatitis report 2017 ISBN 978-92-4-156545-5
35. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Intern 2009; 29(s1): 133–139.

36. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006, 55(RR-16): 1–33.
37. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis.* 2012 Jun 9;12(1): 131. 37.
38. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi: Bir Meta Analiz. (Kılıçturgay K. ed.) *Viral Hepatit* 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını Birinci baskı, Bursa, Deniz Ofset, 1998;9-40.
39. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler). *Viral Hepatit* 2007: 9-50.
40. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayı M, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydın C. Age-and region –specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systemic review. *BMC Infectious Diseases* 2011;11: 337-349.
41. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm> (Erişim 10.09.2017)
42. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virüs infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-16): 1-31.
43. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html#epi>
44. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 <http://www.vhsd.org/tr/files/download/p1bjpk14c7nstfvc1mgd1s4orma4.pdf>.

45. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cellular & Molecular Immunology* 2006;3: 97-106.
46. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and cell biology*. 2007;85(1): 16-23.
47. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi*. 2010; 3(1): 45-52.
48. Thio CL HC. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 th. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1815-39.
49. Değertekin H. Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonunda doğal seyir. *Güncel gastroenteroloji dergisi* 14/2
50. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18: 246-52.
51. Lok ASF. Uptodate, 2015, Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection.
52. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1: 100-107.
53. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45(4): 1056-1075.
54. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-7.
55. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı 2015. Viral Hepatitle Savaşım Derneği.
56. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepat* 2006; 44: 71-6.

57. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and Molecular Diagnosis of Hepatitis B Virüs. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61.
58. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013*. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013.
59. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virüs Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2005;2(1): 50-7.
60. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B.http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf .
61. Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of 30-year follow-up study and response to a booster dose [Abstract]. *Hepatology*. 2013; 58(Suppl. 1): 187.
62. Cui FQ,Wang XJ, Cao L, et al. Progress in hepatitis B pverention through universal infant immunization-China, 1997-2006. *MMWR* 2007; 56: 441-5.
63. Özkurt Z,Erol S,Ertek M,Taşyaran MA.Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi.V.Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu,9-11 Kasım 2000, Ankara.
64. Türker T,Babayiğit MA,Tekbaş ÖF,Oğur R,Avcı İY,Pahsa A,Hasde M.GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2002-2004 yılları arasında viral hepatit nedenli yatışların sıklığı ve dağılımı.*Gülhane Tıp Dergisi* 2006;48: 125-131.
65. Expanded Programme on Immunization of the Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals. WHO vaccine preventable diseases: monitoring system,101 2007 global summary. Geneva (Switzerland): World Health Organization: 2007 Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_2007_eng.pdf .
66. Hatami H, Salehi M, Sanei E, Khosravi S, Alavian SM. Intra-familial Transmission of Hepatitis B virüs Infection in Zahedan. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Jan; 15(1): 4-8. doi: 10.5812/ircmj.2282. Epub 2013 Jan 5.

67. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthanasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, Vuthitanachot V, et al. The Success of a Universal Hepatitis B Immunization Program as Part of Thailand's EPI after 22 Years' Implementation PLOS ONE DOI: 10.1371/journal.pone.0150499 March 3, 2016.
68. Kara İH. Akut viral hepatit B. Türk Aile Hek Derg 2008; 12(1): 39-43.
69. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998 / 6856.
70. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge. 21-6-2000 / 8942.
71. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Gencan G, editors. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 2010; Antalya.
72. Tosun SY. ve Gönenç S. Yetiştirme yurdu öğrencilerinde HBV ile karşılaşma durumunun araştırılması. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 1998, p 39, Ankara.
73. Tosun YS, Gönenç S, Ertan P, Kasırğa E. Yetiştirme yurdunda kalan çocuk ve adolesanlarda hepatit B aşılamaının önemi ve uzun dönemdeki etkinliği. Üçüncü Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, s. 153, 7-10 Mayıs 2003.
74. Tosun S, Ertan P. Adolesanlarda HBV Aşılamaının Etkinliği: Manisa Yetiştirme Yurdu Örneği. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Antalya, 3-6 Nisan 2008, s 187.
75. Tosun S, Sucu Z, Köroğlu G, Kasırğa E. HBV aşılama programı öncesi ve sonrasında yetiştirme yurdunda kalan çocuklarda HBV seroprevalansında değişiklik. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 12-15 Nisan 2012, Antalya, s 87, PS01-42.
76. Türkdöğan M, Berktaş M, Tuncer I, Akdeniz H. Van bölgesinde viral hepatit B seroepidemiyolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1996; 1: 38-9.

77. Ulusoy E, Karabay O, Özdemir S ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne Hepatit Dışı Nedenlerle Başvuran Poliklinik Hastalarında HBsAg Prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 1: 40-43.
78. Tunç N, Eraydın H, Çetinkaya E, Oduncu MK, Toy Ş. Siirt Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti- HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2011; 17: 7-11.
79. Demirpençe Ö, Tezcan SI, Değirmen E, Mert D, Gümüş A, Çelen MK. Batman Devlet Hastanesi'ne Başvuran Kişilerde Hepatit ve HIV Serolojisinin Sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi*. 2012; 18: 6-10.
80. Survey of Asian patients with Hepatitis B infection: limited knowledge of transmission and screening of family members. *J Immigrant Minority Health* 2015; 2015 Feb;17(1): 112-7.
81. İnci A, Okay M, Güven D. Artvin Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2013; 19(1): 41-4.
82. Çetinkol Y. Kars Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2013; 18(2): 76-80.
83. Yeşilyurt M, Öztürk B, Gül S, Kayhan CB, Çelik M, Uyanık M. Yozgat'ın Sorgun ve Yerköy İlçelerinde HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV Prevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2010; 15(1): 31-4.
84. Banak S, Yoldaşcan E, Kılıç B. Adana İli Yarıkırsal Alanda Yaşayan 10 Yaş ve Üzeri Kişilerde Hepatit B Virüsü (HBsAg) ve Anti-Hepatit C Virüsü (Anti- HCV) Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16 (2): 133-140 .
85. Urgancı N, Akyıldız BN, Kalyoncu D, Gulec SG. Familial clustering of HBV in families with children who are diagnosed as chronic hepatitis B or inactive carriers of HBV. *J Child Health Care*. 2013 Jun;17(2): 197-203. Doi: 10.1177/1367493512456115.[pubmed].

86. Ucmak H, Faruk Kokoglu O, Celik M, Ergun UG. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect.* 2007;135(8): 1338–43. doi: 10.1017/S0950268807008011.[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref] .
87. Sun AW. Bi SL. Wang F. Wang FZ. Zhang S. Tu QF. Shao XP. Zheng H. Sun XJ. Gong XH. Miao N. Li L. Cui FQ. Chen YS. Study on the risk of HBV infection among spouses of HBsAg carriers. *Zhonghua Liu Xing Bing Wue Za Zhi.* 2013 Mar;34(3): 214-7. [pubmed].
88. Ranjbar M, Golzardi Z, Sedigh L, Nekoozadeh S. Intrafamilial seropositivity of hepatitis in patients with hepatitis B and C virüs in hepatitis clinic in Hamadan, Iran.*Annal of Hepatology,* 2012;32-36.
89. Thakur V, Guptan RC, Malhotra V, Basir SF, Sarin SK. Prevalence of hepatitis B infection within family contacts of chronic liver disease patients--does HBeAg positivity really matter? *J Assoc Physicians India* 2002;50: 1386-94.
90. Neşe Demirtürk and Tuna Demirdal. Inactive hepatitis B surface antigen carriers and intrafamilial transmission: results of a 10-year study.*Clinical and molekuler hepatology* 2014-Mar;20 (56-60).
91. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, et al. Intrafamilial spread of hepatitis B virüs infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 911-5 .
92. Aribas ET et al. The investigation of intrafamilial transmission of hepatitis B virüs infection [in Turkish] *Viral Hepatit Derg.* 2000;1: 33–35.
93. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virüs in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(4): 345–9. doi: 10.1097/00042737-200304000-00002. [PubMed] [Cross Ref] .
94. Roushan MR, Mohraz M, Velayati AA. Possible transmission of hepatitis B virüs between spouses and their children in Babol, Northern Iran. *Trop Doct* 2007 Oct;37(4): 245-7.

95. Merve Gürakar , Mohammad Malik , Onur Keskin , Ramazan İdilman. Public awareness of hepatitis B infection in Turkey as a model of universal effectiveness in health care policy. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 304-8.
96. Taylor VM, Jackson JC, Chan N, Kuniyuki A, Yasui Y. Hepatitis B knowledge and practices among Cambodian American women in Seattle, Washington. *J Community Health* 2002; 27: 151-63 .
97. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 15-9.
98. Van der Veen Y, De Zwart O, Voeten H, Mackenbach J, Richardus J. Hepatitis B screening in the Turkish-Dutch population in Rotterdam, the Netherlands; qualitative assessment of socio-cultural determinants. *BMC Public Health* 2009; 9: 328 .
99. Choe JH, Taylor VM, Yasui Y, et al. Health care access and sociodemographic factors associated with hepatitis B testing in Vietnamese American men. *J Immigr Minor Health* 2006; 8: 193-201.
100. Thompson MJ, Taylor VM, Jackson JC, et al. Hepatitis B knowledge and practices among Chinese American women in Seattle, Washington. *J Cancer Educ* 2002; 17: 222-6 .

7.ETİK KURUL KARARI

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	0232 2505050-6106
	FAKS	0232 2614444
	E-POSTA	bozyakaetikkurul@yahoo.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hbsag Pozitifliği Saptanan Kişilerin Çocuklarının, Eşlerinin Ve Diğer Akrabalarının Hbv İle Karşılaşma Durumlarının Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Selma TOSUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2	Tarih: 13.05.2014				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye Haç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mehmet Yıldırım

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım	Genel Cerrahi	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMIŞTI
Doç. Dr. Enver Vardar	Patoloji	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. İsmail Yılmaz	Farmakoloji	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmet Parlak	Acil Tıp	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMIŞTI
Doç. Dr. Taşkın Altay	Ortopedi	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Hatice
Uzm. Dr. Gonca Dalkurt Mola	Fizyoloji	Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Seniha Işık Çavdar	Avukat	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müeyesser Keskiner	Eczacı	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah Murat Mete	Sivil, Kütüphane Müdürü	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Arif Yüksel	Dahiliye	İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma