



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HEPATİT B AŞI PROGRAMININ ÇOCUKLARDA UYGULANMASI İLE
UZUN DÖNEMDE HBsAG VE ANTİ-HBsAG SEROPREVALANSINA
ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin Burak SAĞLAM**

İSTANBUL-2019



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HEPATİT B AŞI PROGRAMININ ÇOCUKLARDA UYGULANMASI İLE
UZUN DÖNEMDE HBsAG VE ANTİ-HBsAG SEROPREVALANSINA
ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin Burak SAĞLAM**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güner KARATEKİN

İSTANBUL-2019

ÖZET

Amaç: Türkiye'nin kuzey Marmara Bölgesi'ndeki tüm yaş gruplarında hepatit B seroprevalansını HBsAg ve anti-HBs serolojik belirteçleri kullanarak araştırmak ve 1998'de başlayan ulusal hepatit B aşılama programının etkisini değerlendirmek.

Hastalar ve Yöntemler: Bu çalışma 1 Ocak 2016–1 Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) belirlenmiş olan 31.259 ve hepatit B yüzey antijeni (anti-HBs) antikoru ölçülmüş olan 13.467 hastanın dahil olduğu toplamda 44.726 hastanın laboratuvar kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Serolojik belirteçler, enzim bağlı immünosorbent tahlili yöntemi kullanılarak serum örneklerinden çalışıldı.

Bulgular: Toplam popülasyonda, HBsAg ve anti-HBs seropozitivite oranları sırasıyla; %1,9 (596/31.259) ve %31,9 (4.298/13.467) olarak bulundu. HBsAg seropozitifliği, 0-7 yaş grubunda %0,3; 8-15 yaş grubunda %0,8; 16-19 yaş grubunda %1,0; 20-32 yaş grubunda %1,6; 32-50 yaş grubunda %2,3 ve 50 yaş üzeri grupta ise %2,1 olarak bulundu. HBsAg seropozitivitesi, genel aşılama programına dahil edilen 0-19 yaş (% 0,8) hastalarda, programa dahil olmayan 20-31 yaş grubundakilere (%1,6) göre iki kat daha düşüktü. HBsAg seropozitifliği için, çocuk grubunda erkekler (%0,6) ve kızlar (%0,9) arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), yetişkin grupta erkekler (%3,4) ile kadınlar (%1,8) arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). Aşılama durumu ile hem HBsAg hem de anti-HBs seropozitiflikleri arasında da anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuçlar, çalışmanın yapıldığı bölgedeki aşı programının 1998'den beri başarılı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, aşılama, seroprevalans, çocuk, yetişkin

ABSTRACT

Aim: To investigate the seroprevalence of hepatitis B among all age groups in the northern Marmara Region of Turkey using HBsAg and anti-HBs serological markers and to assess the impact of the universal infant hepatitis B vaccination program started in 1998.

Patients and Methods: This study was conducted from 1 January 2016 to 1 January 2017 at University of Health Science Zeynep Kamil Maternity and Children Diseases Training and Research Hospital in Istanbul. Laboratory records of a total of 44,726 patients including 31,259 patients with hepatitis B surface antigen (HBsAg) and 13,467 patients with hepatitis B surface antigen (anti-HBs) antibody were evaluated retrospectively. Serological markers were studied from serum samples using the enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results: In the total population, HBsAg and anti-HBs seropositivities were found to be 1.9% (596/31,259) and 31.9% (4298/13,467), respectively. HBsAg seropositivity was determined as 0.3% in the 0-7 age group, 0.8% in the 8-15 age group, 1.0% in the 16-19 age group, 1.6% in the 20-32 age group, 2.3% in the 32-50 age group, and 2.1% in the over 50 age group. The seropositivity of HBsAg was twice lower in patients aged 0-19 years (0.8%) who were included in the universal vaccination program, compared to those in the 20-31 age group (1.6%) who were not included in the program. For HBsAg seropositivity, although there was no significant difference between boys (0.6%) and girls (0.9%) in the children group ($p > 0.05$), it was found a statically difference in the adult group between men (3.4%) and women (1.8%) ($p < 0.05$). Between immunization status and both HBsAg and anti-HBs seropositivities were also significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: The results show that the vaccination program in the region where the study was conducted has been successful since 1998.

Key words: Hepatitis B, vaccination, seroprevalence, child, adult

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi içerisinde yardım ve desteklerini esirgemeyen, tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında da benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, hoşgörüsü ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Uzmanlık eğitimim süresi içerisinde yardım ve desteklerini esirgemeyen, tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı sağlayan aldığım eğitime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım; Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız, Doç. Dr. Rabia Gönül Sezer, Prof. Dr. Ayla Güven, Doç. Dr. Mahmut Doğru, Doç. Dr. Hacer Aktürk, Uzm. Dr. Nevzat Aykut Bayrak, Uzm. Dr. Bahar Özcabı, Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu, Doç. Dr. Nilgün Karadağ, Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu'na,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince ilgilerini esirgemeyen, eğitime katkıda bulunan kliniğimizin saygıdeğer tüm uzmanlarına, aldığımız uzmanlık eğitimi süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni koşulsuz seven ve destekleyen, her zaman hep yanımda olan ve üzerimde sonsuz emekleri olan anneme, babama ve kardeşime,

Uzmanlık hayatım boyunca iyi günde ve kötü günde hep yanımda olan ve bana her zaman her konuda destek veren, hekimliğini örnek aldığım sevgili eşime, ayrı ayrı sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Burak SAĞLAM

İstanbul-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ	3
2.1.1. Hepatit B Virüs Yapısı	3
2.1.2. Hepatit B Virüs Stabilitesi	8
2.1.3. Hepatit B Virüs Genotipleri	8
2.1.3.1. Hepatit B Virüs Subtipleri	8
2.1.3.2. Hepatit B Virüs Subgenotipleri	10
2.1.4. Hepatit B Virüs Serolojisi	14
2.1.4.1. Hepatit B Virüs Yüzey Antijeni (HBsAg)	14
2.1.4.2. Anti-HBs	14
2.1.4.3. Hepatit B Virüs Çekirdek (Core) Antijeni (HBcAg)	14
2.1.4.4. Anti-HBc	15
2.1.4.5. Hepatit B Virüs E antijeni (HBeAg)	15
2.1.4.6. Anti-HBe	15
2.1.4.7. DNA ve DNA polimeraz içeren virionlar	15
2.1.5. Hepatit B Virüs Yaşam Döngüsü ve Replikasyonu	16
2.1.6. Hepatit B Virüs Mutasyonları	18
2.1.6.1. Pre-kor/Kor Bölgesi Mutasyonları	19
2.1.6.2. Yüzey Mutasyonları	20
2.1.6.3. Polimeraz Mutasyonları	22
2.1.6.4. X Mutasyonları	24
2.1.7. Hepatit B Virüs Epidemiyoloji	25

2.1.7.1. Hepatit B Virüs Bulaş Yolları	25
2.1.7.1.1. Perkutan (parenteral) bulaş.....	26
2.1.7.1.2. Cinsel bulaş	26
2.1.7.1.3. Vertikal (perinatal) bulaş.....	27
2.1.7.1.4. Horizontal bulaş	27
2.1.7.1.5. Nazokomiyal bulaş	28
2.1.7.2. Dünyada Hepatit B Virüs Prevelansı	28
2.1.7.3. Türkiye’de Hepatit B Virüs Prevelansı	31
2.1.8. Hepatit B Virüs Patogenezi	33
2.1.9. Hepatit B Virüsü Doğal Seyri.....	34
2.1.9.1. Akut Hepatit B	35
2.1.9.2. Kronik Hepatit B	36
2.1.9.3. Hepatosellüler Karsinoma (HCC)	38
2.1.10. Hepatit B Virüs Tanısı	38
2.1.10.1. Hepatit B Virüs Biyokimyasal Tanı Yöntemleri.....	39
2.1.10.2. Hepatit B Virüs Serolojik Tanı Yöntemleri	39
2.1.10.2.1. HBsAg (Hepatit B Yüzey Antijen) ve Anti-HBs Antikoru..	39
2.1.10.2.2. HBcAg (Hepatit B Kor Antijen) ve Anti-HBc Antikoru	40
2.1.10.2.3. HBeAg ve Anti-HBe	40
2.1.10.2.4. HBV DNA	40
2.1.10.3. Hepatit B Virüs Moleküler Tanı Yöntemleri	41
2.1.10.3.1. Hibridizasyon yöntemleri	41
2.1.10.3.2. Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri (PCR)	41
2.1.10.4. Hepatit B Virüs Histopatolojik Tanı Yöntemleri	42
2.1.11. Hepatit B Virüs Tedavisi	42
2.1.11.1. İnterferon/Pegile İnterferonlar	43
2.1.11.2. Lamivudin	43
2.1.11.3. Adefovir Dipivoksil	44
2.1.11.4. Telbivudin	44
2.1.11.5. Entekavir	45
2.1.11.6. Tenofovir.....	45
2.1.11.7. Emtrisitabin	45

2.1.12. Hepatit B Virüsünden Korunma	46
2.1.12.1. Bulaşın Azaltılması	46
2.1.12.2. Pasif Korunma (İmmünoprofilaksi)	46
2.1.12.3. Aktif Korunma (Hepatit B Aşılması)	47
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	49
3.1. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN ÖRNEKLERİN TEMİNİ.....	49
3.2. SEROLOJİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ	50
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKÇA.....	67
8. ÖZGEÇMİŞ	88
9. EKLER.....	90

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. HBV genotiplerin ve subtiplerin coğrafi dağılımı.	10
Tablo 2.2. HBV genotiplerin ve subgenotiplerin ülkeler arasında dağılımı.....	12
Tablo 4.1. Cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı.....	51
Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre hastaların HBsAg ve anti-HBs prevalansları	52
Tablo 4.3. Çocuklarda cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı ...	53
Tablo 4.4. Yetişkinlerde cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı	53
Tablo 4.5. Çocuk ve yetişkinlerde HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı	54



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.Hepatit B virüsünün yapısı	4
Şekil 2.2. Üç hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) şematik gösterimi	5
Şekil 2.3. Hepatit B virüsü genom yapısı	6
Şekil 2.4.Dünyada hepatit B virüs genotiplerinin coğrafi dağılımı	11
Şekil 2.5.Hepatit B virüs yaşam döngüsü	16
Şekil 2.6.Dünyada hepatit B virüs prevalansının dağılımı	29
Şekil 2.7.Dünyada hepatit B virüs prevalansı ve hasta sayısı.....	30
Şekil 2.8. Türkiye’de hepatit B virüs prevalansının dağılımı	32
Şekil 2.9.Kronik hepatit B virüsü doğal seyri.....	35
Şekil 4.1.Yaş gruplarına göre HBsAg seropozitiflik dağılımı	51
Şekil 4.2.Yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitiflik dağılımı	52
Şekil 4.3.HBsAg ve anti-HBs seropozitiflikleri arasındaki korelasyon	54
Şekil 4.4.Aşılama durumuna göre HBsAg seropozitiflik dağılımı	55
Şekil 4.5.Aşılama durumuna göre anti-HBs seropozitiflik dağılımı.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanine aminotransferaz
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DR1	: Direct repeats 1
DR2	: Direct repeats 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HBcAg	: Hepatit B core(çekirdek) antijeni
HBeAg	: Hepatit B enviroment antijeni
HBsAg	: Hepatit B surface(yüzey) antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Kanser
HSPGs	: Heparan sülfat protoglikanlar
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
NTCP	: Sodyum taurokolat kotransporter polipeptit
RNA	: Ribonükleik asit
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, dünyada en önemli sağlık problemlerinden biridir. Tüm dünyada 2 milyardan fazla kişinin hayatının herhangi bir döneminde HBV ile enfekte olduğu, bunlardan 350 milyonunun kronik Hepatit B ve taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (1-4).

HBV ile enfekte hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) geliştiği ve %15-25'inde HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölüm riski bulunduğu bildirilmektedir. Her yıl 600.000'den fazla kişi HBV ilişkili kronik ve akut hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir (5,6).

Dünya üzerinde Hepatit B enfeksiyonları insidansı HBV taşıyıcı oranlarına göre üç bölgede incelenmektedir. Yüksek endemik bölgelerde (Orta ve Güney Asya, Sahra altı Afrika, Amazon bölgeleri) taşıyıcılık oranı %8'den fazla, orta endemik bölgelerde (Ortadoğu, Akdeniz çevresi) %2-8, düşük endemik bölgelerde (Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda) ise %2'den azdır(7,8). Ülkemizde HBV enfeksiyonu prevelansı çeşitli gruplara ve bölgelere göre % 1.1-25 arasında, taşıyıcılık ise %5-8 arasında olup en sık çocuklar, adölesanlar ve genç erişkinler etkilenmektedir (9-12).

HepatitB virüsü akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer kanserine neden olabilmektedir(13,14,2). Hepatit B virüsünün bulaşma yollarının başında korunmasız cinsel temas ve enfekte anneden bebeğe bulaşma gelmektedir. Hepatit B parenteral yolla, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, ilaç bağımlılığı, dövme, manikür ve pedikür gibi uygulamalarla da bulaşmaktadır. Ayrıca kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum nedeniyle yatay bulaşma da söz konusudur(2,15).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki Hepatit B çocukluk ve gençlik çağında aile veya toplum içinde horizontal yolla alınmaktadır (15,14,3). Diğer taraftan, küçük yaşlarda HBV enfeksiyonu ile karşılaşmak kronikleşme riskini de arttırmaktadır (2,14,16). Bu sebeple, HBV ile mücadelenin çocuk yaşlarda başlatılması oldukça önem kazanmaktadır (15,10). Viral hepatitlerde tedavi seçenekleri sınırlıdır ve aynı zamanda akut ya da kronik HBV enfeksiyonunun

etkin bir tedavisi de bulunmamaktadır (17,1,18).Bu nedenle, HBV ile mücadelede koruyucu önlemlerin alınması ve aşılama ön plana çıkmaktadır(19,20,1,2).

1982 yılında lisans almış olan Hepatit B aşısının 1992’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüm ülkelerin çocukluk aşılama programlarına 1997’ye kadar girmesi hedeflemiştir. Ülkemizde de DSÖ’nün önerileri doğrultusunda 1998 yılından itibaren hepatit B aşısı, Sağlık Bakanlığı tarafından ulusal aşılama programı takviminde yerini almış, yenidoğan döneminden başlanarak üç doz olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır (21,22).

Bu çalışmada, 1 Ocak 2016 - 1 Ocak 2017 yılları arası SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı poliklinikleri, Kadın Doğum Poliklinikleri ve yetişkin hasta polikliniklerine başvuran ve yaş farkına bakılmadan HBsAg ve/veyaanti-HBs antijenleri bakılan hastaların kayıtlarından hastaların yaşına göre yıllar içinde HBsAg, anti-HBs oranlarındaki değişimin gözlemlenmesi ve aşılanmanın toplumumuzdaki seroprevalans oranına etkisinin araştırılması ve bunun sonucunda da Sağlık Bakanlığı tarafından 1998 yılında başlatılan aşı programının işlerliğinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

İlk kez 1965 yılında, polimorfik serum proteinleri konusunda yapılan bir çalışmada, bir Avustralya yerlisinin kanında o güne kadar tanımlanmamış yeni bir antijenin varlığı gözlemlenmiş ve bu protein “Avustralya antijeni” olarak adlandırılmıştır(23). Daha sonraki çalışmalar bu antijenin hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuşlar ve “Hepatit B yüzey antijeni-HBsAg” olarak bugünkü adını almıştır (24,25). Uzun çalışmalar sonucunda hepatit B virüsünü tanımlama çabaları sonuç vermiş ve 1970’te Dane parçacığı, 1971’de kor antijeni, 1973’te DNA polimeraz ve 1974’te virüsün özgül DNA’sı tanımlanmış, 1979’da ise DNA’sı kopyalanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (26,27).

2.1.1. Hepatit B Virüs Yapısı

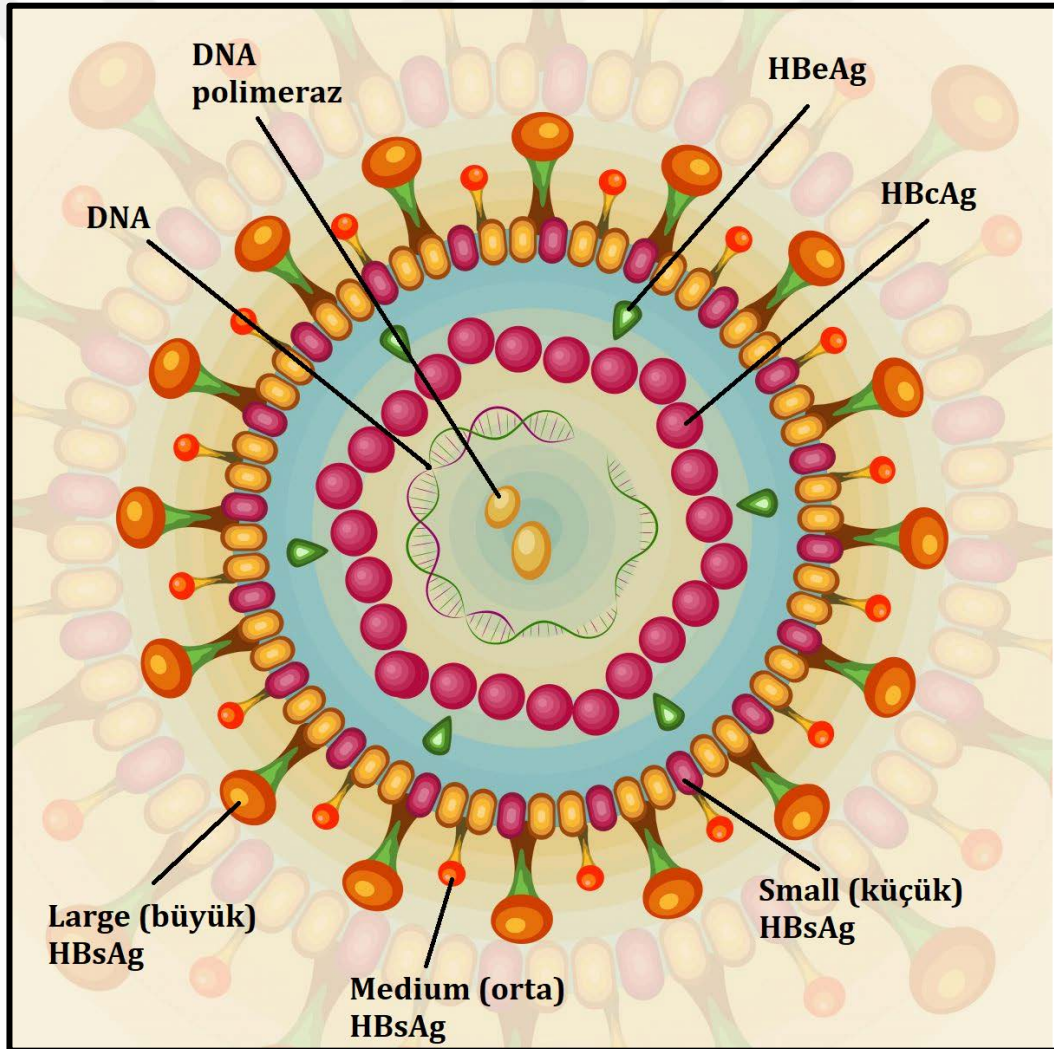
Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan 42 nm çapında, küresel yapıda zarflı bir virustur (28,29,8). Hepatositlerde replike olmaktadır ve gelişen enfeksiyon sonucu karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Kısmen çift sarmallı olan 3200 baz uzunluğunda, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri olmak üzere üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır (Şekil 2.1). Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), enfektivite antijeni (HBeAg) ve viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (30,25). HBV çoğunlukla karaciğerde çoğalmakla birlikte lenfosit, dalak, böbrek ve pankreasta da çoğalabilmektedir (31,8).

Enfekte olmuş insanların kanında HBV üç partikül şeklinde bulunabilir. Bu partiküller; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikler bakımından birbirinden farklıdır (32-34). Bu partiküller aşağıda belirtilmiştir:

- i. **Dane partikülleri:** HBV’nin enfeksiyöz virionu olup 42 nm’lik çift kılıflı küresel yapılardır. İçte kalan kor partikülü 27 nm’lik nükleokapsidi

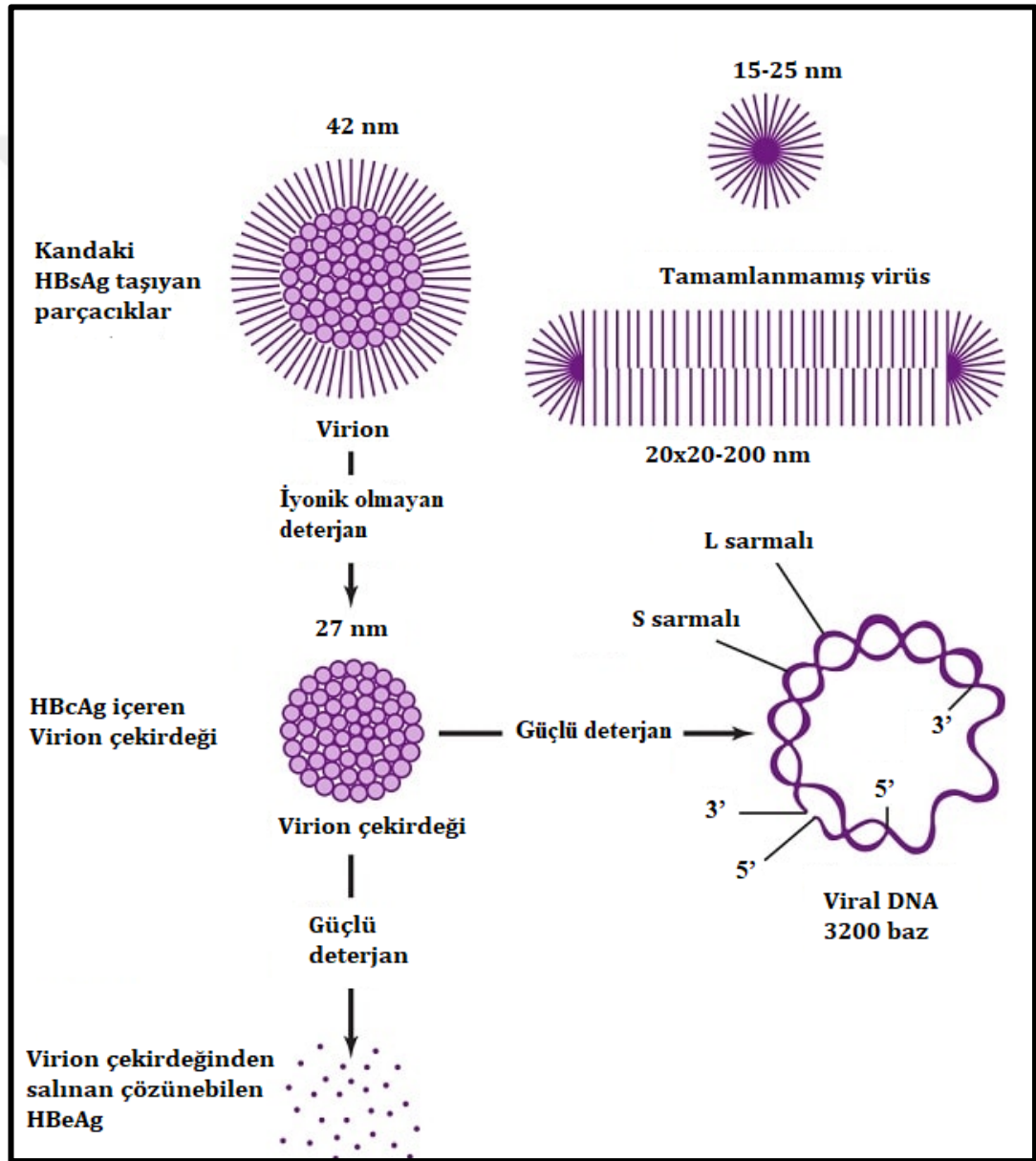
çevreleyen bir lipoprotein zarf içermektedir. Nükleokapsid içinde sirküler bir DNA molekülü viral polimeraza yapışık olarak bulunur.

- ii. **Küresel partiküller:** 20 nm çapında ve yalnızca lipoprotein zarfı olup, nükleik asit içermeyen, enfektif olmayan yapılardır.
- iii. **Filamentöz partiküller:** 22 nm çapında ve uzunlukları değişkendir. Viral replikasyon döneminde hastaların serumunda bulunur; ancak bunlar da lipoprotein zarftan ibaret olup nükleik asit içermediklerinden enfektif değildir.



Şekil 2.1. Hepatit B virüsünün yapısı

Hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcılarından serumda tanımlanabilen formları içeren üç hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) Şekil 2.2'deki şematik gösteriminde de görüleceği üzere; 42 nm çapındaki küresel Dane partikülü, kısmen çift sarmallı viral DNA genomunu içeren 27 nm çapındaki virion çekirdeğini salıvermek için iyonik olmayan deterjanlar tarafından parçalanabilirler. Daha güçlü deterjanlarla bu virion çekirdeğinin muamelesi sonucunda ortama Hepatit B e antijeni (HBeAg) olarak adlandırılan çözünür bir antijen salınabilir.



Şekil 2.2. Üç hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) şematik gösterimi

Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup, bu sarmal S, C, P, X kısaltmaları ile gösterilen ve 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir:

- i. **S gen bölgesi:**Üç farklı başlangıç koduna sahip olduğu için, Pre-S1, Pre-S2 ve S olarak üç farklı bölgeye ayrılır. Bu 3 bölgeden özellikle Pre-S1 bölgesi 21-47 aminoasitler arasında hepatosit reseptörüne bağlanma alanına sahiptir. Bütün hepadnavirüslerde bu bölge virion partiküllerinin bir araya gelmesi, salınımı ve sonraki sürede hepatosit reseptörüne bağlanması sırasında anahtar rol alır. Pre-S2 bölgesi, 133-139 aminoasitler arasında bağlanma alanına sahiptir. Pre-S2'nin ürünleri virüs-konak hücre bağlanmasında rol alarak HBV'nin karaciğer hücresine tutunmasında etkili olmaktadır. HBV'nin "a" determinantı major HBsAg'nin içerisinde yer alan 24 aminoasitlik bir kısımdır, tüm HBV subtiplerinde bulunur. Bu bölgeye karşı oluşan antikorlar bilinen tüm subtiplere karşı immünite sağlar. Diğer d, y, w, r subtip determinantları ise daha çok epidemiyolojik öneme sahiptir (30,27,26).
- ii. **Pre C/C gen bölgesi:**İki farklı başlangıç bölgesi olduğu için, Pre-C ve C olarak iki bölgeye ayrılır. Bu gen üzerindeki okuma işlemi Pre-C'den başlarsa oluşan P25 polipeptidi öncelikle endoplazmik retikulumda parçalanıp daha sonra da C terminal bölgesinin modifikasyona uğraması sonucu HBeAg oluşur. Okuma C bölgesinden başlarsa P23 polipeptidi sitoplazmada kalıp modifiye olması ile hepatit B'nin çekirdek antijeni (HBcAg) oluşur. HBcAg genellikle nükleer yerleşimlidir, ancak aktif hastalık döneminde veya viral replikasyonun çok yüksek olduğu zamanlarda sitoplazmada difüze bir yayılım gösterir (30,26).
- iii. **P gen bölgesi:**Nükleik asit dizilerinin en uzunudur. P geni X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışır. Sonuç olarak uzun sarmal 1,5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeniyle HBV, bilinen en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan hayvan virüsüdür. P geni DNA polimerazı şifreler, replikasyon

RNA aracılığı ile olduğundan DNA polimeraz bir reverse-transkriptaz fonksiyonu da görür (35,26).

- iv. X gen bölgesi:**En küçük gen bölgesidir. HBxAg'yi kodlar. HBxAg hepatositlerde geçici bir süre tespit edilebilmektedir. X proteinin transaktivasyon işlevli olduğu düşünülmektedir (36,26).

2.1.2. Hepatit B Virüs Stabilitesi

Hepatit B virüsü, 30-32 °C'de saklandığında en az 6 ay, -20 °C'de ise 15 yıl infektivitesini kaybetmemektedir. Çok yoğun olmayan virus eter ve asit (pH:2,4) etkisinde 6 saatte, 98 °C'de 1 dakikada veya 60 °C'de 10 saatte infektivitesini yitirmektedir. Serum içerisindeki virusun infektivitesi doğrudan kaynatmakla 2 dakikada, 121 °C ve 0,5 atmosfer basınç altında 20 dakikada, 160 °C'de kuru sıcak hava ile 1 saatte kaybolmaktadır. %0,5-1'lik sodyum hipoklorit (veya 500 ppm serbest klor) 10 dakikada, %0,1-2 sıvı gluteraldehit, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 2 dakikada inaktif olduğu gösterilmiştir(37,38,27).

HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarına maruz bırakılmasının infektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur. Kurutulmuş virüs 25 derecede saklanınca bir hafta canlılığını korur (26).

2.1.3. Hepatit B Virüs Genotipleri

Hepatit B virüsü, genom dizisine göre birçok genotipe ayrılır. Bugüne kadar, HBV genomunun iyi bilinen sekiz genotipi (A-H) tanımlanmıştır. Ayrıca, iki yeni genotip, I ve J'de tanımlanmıştır.

2.1.3.1. Hepatit B Virüs Subtipleri

HBsAg antijenik determinantlarını ve HBV genotip alt-gruplarını belirtmek için subtip ve serotip terimleri kullanılmaktadır. Tüm HBV kökenlerinde ortak olan “a” determinantının dışında iki determinant daha tanımlanmıştır. Bunlar “d” ya da

“y” özgülüğünde olan 122. amino asit, diğeryse “w” ya da “r” özgülüğünde olan 160. amino asittir. Bu üç determinantın kombinasyonlarıyla klinik önemi henüz belli olmayan dört ana serotip oluşmaktadır. Bunlar *adw*, *ayw*, *adr* ve *ayr*’dir (39,40).

HBV enfeksiyonunda antikor (anti-HBs) nötrleştirici için hedef olan “immün dominant” “a” determinantı, her dört subtip için de ortaktır. Bununla birlikte “a” determinantında gerçekleşen mutasyonların, serumda bulunan koruyucu antikorların varlığına karşın yineleyen HBV enfeksiyonlarından sorumlu oldukları gösterilmiştir (41,42).

Determinant “a” dışındaki diğr alt-determinantların tanımlanmasıyla dokuz serolojik serotip ortaya çıkmıştır. Bunlar *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adwq*, *adr* ve *adrq* serotipleridir (Tablo 2.1). Coğrafi dağılımları farklı olan bu serotipler ancak monoklonal antikorlarla serolojik olarak ayırt edilebilmiştir. Serotipler enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Güneydoğu Asya’da en sık *adw* serotipi görülürken; Akdeniz Bölgesi ve Batı Afrika’da *ayw* serotipi sık görülmüştür. Serotip *adr*, Polinezya ve Güneydoğu Asya’da, *ayr* serotipi ise, Vietnam’da saptanmıştır. Genotipler, HBV’nin coğrafi dağılımıyla daha fazla uyum gösterdikleri için moleküler epidemiyolojik çalışmalarda serotiplerden daha kullanışlıdır (43,39,42,40).

Genotip A, B, C ve F’de subtip*adw*’ye özgü diziler bulunurken; genotip A, B, C, D ve E’de subtip*ayw*’ye özgü diziler bulunmuştur. Genotip C altında ise, “r” subtipik determinantlar vardır. Aynı genom içindeki subtipler arasındaki fark %1-2,7 arasında değişmektedir.

Farklı genotiplerdeki subtipler arasındaki en küçük S geni %4,1 olmakla birlikte bu fark %10’a kadar çıkabilmektedir. Tek istisna *adr*’den %2,2 oranında farklılık gösteren subtip*ayr*subtipidir (42,40).

Tablo 2.1. HBV genotiplerin ve subtiplerin coğrafi dağılımı (42)

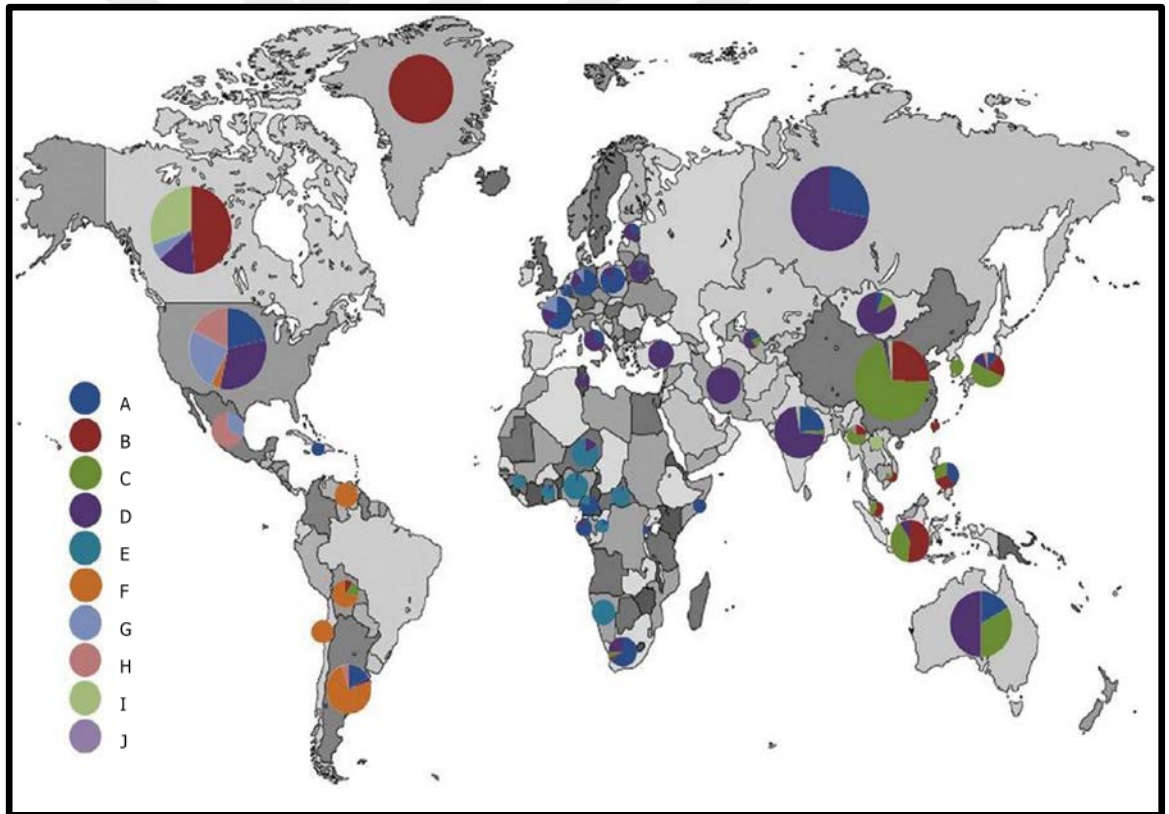
Genotip	Subtip	Coğrafi dağılım
A	<i>adw2</i>	Kuzeybatı Avrupa
	<i>adw1</i>	Sahra Altı Afrika
B	<i>adw2</i>	Endonezya, Çin
	<i>adw1</i>	Vietnam
C	<i>adw2</i>	Doğu Asya
	<i>adrq+</i>	Japonya, Kore, Çin
	<i>adrq-</i>	Fransız Polinezyası
	<i>ayr</i>	Vietnam
D	<i>ayw2</i>	Akdeniz Bölgesi
	<i>ayw3</i>	Hindistan, Pakistan
E	<i>ayw4</i>	Batı ve Sahra Altı Afrika
F	<i>adw4q-</i>	Orta Amaerika, Şili, Peru, Arjantin, Amazon Bölgesi
G	<i>adw2</i>	Fransa, Kuzey Amerika
H	<i>adw3</i>	Orta Amerika

2.1.3.2. HepatitB Virüs Subgenotipleri

Bazı HBV genotipleri ayrıca subgenotipler olarak sınıflandırılır. HBV sekansı, genotip için >%8 nükleotit farklılıkları ve subgenotip için %4 ila %8 nükleotit farklılıkları ile karakterize edilir. HBV genotiplerine ait 30'dan fazla ilişkili subgenotip bugüne kadar belirlenmiştir, ancak HBV genotiplerinin farklı patojenik özelliklerinin mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Birçok çalışma, farklı genotiplerin ve subgenotiplerin farklı coğrafi dağılım gösterdiğini ve hastalığın ilerlemesi, klinik ilerleme, antiviral tedaviye yanıt ve prognoz ile ilgili olduğunu bildirmiştir. A-D ve F genotipleri çeşitli subgenotiplere ayrılır; E, G ve H genotipleri için subgenotip tanımlanmamıştır (44-47). Genotip A, Sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Afrika'da; genotipler B ve C Asya'da yaygındır. Genotip C, öncelikle Güneydoğu Asya'da gözlenir; genotip D, Afrika, Avrupa, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan'da baskındır. Genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilmiştir. Genotip H yaygın olarak Orta ve Güney Amerika'da

görülür. Genotip I son zamanlarda Vietnam ve Laos'ta rapor edilmiştir. En yeni HBV genotipi olan Genotip J ise, Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda tanımlanmıştır(40,48).

HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı maruz kalma şekliyle ilişkili olabilir. Örneğin, B ve C genotipleri, viral transmisyonunda önemli bir rol oynayan perinatal veya dikey maruz kalmanın yüksek endemik bölgelerinde daha yaygındır. Diğer genotipler öncelikle yatay maruz kalma bölgelerinde görülür (49-52). Bu nedenle, genotipleme, HBV'nin coğrafi dağılımına ait önemli bir epidemiyolojik ipucu sağlamaktadır. Türkiye'de görülen HBV enfeksiyonlarının tamamına yakınından genotip D sorumlu bulunmuştur. Ülkemizde en sık görülen subgenotiplerin ise, D1, D2 ve D3 olduğu bildirilmiştir (53,48). Dünya genelindeki HBV genotip dağılımı Şekil 2.4'te gösterilmektedir.



Şekil 2.4.Dünyada hepatit B virüs genotiplerinin coğrafi dağılımı(47)

Genotip dağılımı, ülkeler arasındaki ve hatta ülkeler içindeki coğrafi bölgeler arasındaki farklılıkları göstermektedir (Tablo2.2) (48,40).

Tablo 2.2. HBV genotiplerin ve subgenotiplerin ülkeler arasında dağılımı (48,40)

Ülke	Genotipler	Subgenotipler
Çin	B, C	B2, C1, C2
Endonezya	C, B	C1, B3, B7, C10, B9, C8
Tunus	D, F	-
Türkiye	D	D2, D1, D3
Brezilya	A, F	A1, F2a, A2, F4
Vietnam	B, C, I	B2-5, C5-16
Tayvan	B	B2,B5
Güney Kore	C	-
Hong Kong	C, B	-
Gambia, Nijerya, Haiti, Kongo, Ruanda	A	A4, A5, A6, A7
Japonya	A, C	C1, C2, C3
Filipinler	A, B, C	A1, B5, C5
Hindistan	A, C, D	-
Kanada	C, B, A, D	
Orta Afrika	A, D, E	A1,D4
Suudi Arabistan	D, E	D1
İran	D	D1
Moğolistan	D	-
Güney Afrika	D	D3
Tayland	C, B	C1-5
İtalya	D	-
Fas	D, A	D1, D7, A2
Arjantin	A, F	A1, F1, F2, F4
Mısır	D	D1
Pakistan	D	-
Avustralya	C, D	C4, D4
İspanya	A, D, F	-
Avrupa, Amerika	F, G	F2, F3
Orta Amerika	F, H	F1-3
Amazon Bölgeleri	F, H	F2, F3
Laos	I	-
Ryukyu Adaları (Japonya)	J	-

HBV genotipinin tanımlanması birçok nedenden dolayı önemlidir. Çin'de yapılan bir epidemiyolojik çalışma, genotip B'nin öncelikle güneyde ve genotip C'nin ülkenin kuzeyindeki dağıldığını göstermiştir. Kronik hepatit B hastalarında klinik sonuçlar ile tedavi etkinliği arasında belirgin HBV genotipine bağlı ilişkiler vardır (54).

Genotip G başlangıçta 2000 yılında Fransa'da yapılan çalışmalarda tanımlandı ve diğer genotiplerle (özellikle HBV/A2) birlikte enfeksiyon sırasında bulundu. Aynı zamanda, HBV/C ve H genotipleri de birlikte enfeksiyonla bildirilmiştir (55).

Hindistan'da HBV epidemiyolojisinin en önemli özellikleri genotip D'nin baskınlığı ve hepatit B e antijeninin (HBeAg) negatif kronik enfeksiyon sıklığının artmasıdır. Bugüne kadar, genotip D'nin dokuz subgenotipi (D1-D9) tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Kuzey Hindistan'daki kronik HBV hastalarında A/D rekombinant HBV türleri tanımlanmıştır (56).

Çeşitli HBV genotipleri arasındaki patojenik farklılıklar şimdilerde kısmen anlaşılmaya başlanmıştır. Hücre içi HBV DNA seviyeleri ve hücre dışı HBV DNA ve HBeAg seviyeleri, genotip B ve C'de, genotip A ve D'ye göre daha yüksek olarak ortaya çıkmıştır. HBV DNA ve viral antijenlerin hücre içi birikimi, hepatositlerde hücre hasarının gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca, genotip C'nin yüksek replikasyon kapasitesi, Genotip ile ilişkili şiddetli hepatik hasarın artmasının nedeni olabilir (57).

HBV genotiplerinin coğrafi dağılımları bölgelere göre farklılık gösterirken, bulaşma yolları da enfeksiyonun bölgesel prevalansına göre değişmektedir. Örneğin, genotip B ve C yüksek endemisiteli bölgelerde ve perinatal/vertikal bulaşmaya maruz kalan kişilerde görülmektedir (48). Düşük endemisiteli bölgelerde enfeksiyonların çoğu genç yetişkin ve ergenlerde görülmektedir. HBV genotip A2 ve/veya genotip D'nin baskın olduğu, düşük endemisiteli bölgelerden olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'da cinsel bulaşma ilk, perkütan bulaşma ikinci sırada yer almaktadır (40).

2.1.4. Hepatit B Virüs Serolojisi

2.1.4.1. Hepatit B Virüs Yüzey Antijeni (HBsAg)

Hepatit B yüzey antijeni olan HBsAg'nin dört subtipi (*adw*, *ayw*, *adr*, *ayr*) vardır (58). İlk saptanan viral göstergedir. HBV ile temastan 1-2 hafta sonra kanda saptanabilir. HBsAg pozitifleştikten yaklaşık olarak dört hafta (1-7 hafta) sonra hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Akut enfeksiyondan sonra bağışıklık kazanılsa bile 1-6 hafta, en geç 20 hafta içinde kanda saptanabilir (59). HCV ve HDV ile koenfeksiyon durumlarında HBsAg saptanamayabilir. Çocuklarda HBV aşılamasından sonra kanda geçici olarak HBsAg saptanabilir, bu durumun 18 güne kadar devam ettiği bildirilmiştir (60,8).

2.1.4.2. Anti-HBs

Anti-HBs, HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu özellik gösterirler. Akut dönemde meydana gelmeye başlar. Ancak HBsAg fazlalığında oluşan immün kompleksler bunu gizler. Sıklıkla HBsAg'nin kaybolmasından sonra anti-HBs saptanır, bu süre pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde anti-HBc IgM bakılmamışsa tanı atlanır. Anti-HBs titresi enfeksiyondan sonra 6-12 ay boyunca yükselmeye devam eder ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (59,8). HBV enfeksiyonu geçirenlerin %5-15'inde anti-HBs oluşmayabilir. Tek başına anti-HBs pozitifliği, aşılama ve HBIG sonrasında görülür (58).

2.1.4.3. Hepatit B Virüs Çekirdek (Core) Antijeni (HBcAg)

Nükleokapsid geninin özel ürünüdür. Serumda serbest halde bulunmaz (61). Karaciğer biyopsisi sonrası immün elektron mikroskobu ve indirekt immünfloresan yöntemi ile hepatositlerin nükleusunda görülebilir (62,26). Genellikle virionun kor kısmında HBc proteinleri birleşerek, HBV DNA ve DNA polimerazı dıştan sararlar (63).

2.1.4.4. Anti-HBc

Anti-HBc, HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'den 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM pozitifleşir. Hastalığın akut evresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada (pencere dönemi) serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcı olur (64). Akut enfeksiyondan başka, kronik enfeksiyonda reenfeksiyon gelişirse ve HBeAg serokonversiyonu sırasında da yükselebilir. Bu durumda akut veya kronik enfeksiyon tanısı için avidite testine başvurulabilir. Anti-HBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre, hatta ömür boyu pozitif kalabilir (8).

2.1.4.5. Hepatit B Virüs E antijeni (HBeAg)

HBeAg hem akut hem de kronik hepatitlerde görülebilir, enfektiviteyi gösterir. HBsAg ile birlikte veya kısa süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (59). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonu gösterir. 10 haftadan uzun süren pozitifliği HBeAg'nin kronikleşme eğilimini yansıtabilir (8).

2.1.4.6. Anti-HBe

Anti-HBe, HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Pozitifliği uzun süre devam edebilir. Anti-HBe antikorlarının oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir, ancak HBV DNA'nın pre-kor bölgesindeki mutasyonlarda anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam edebilir (58,8).

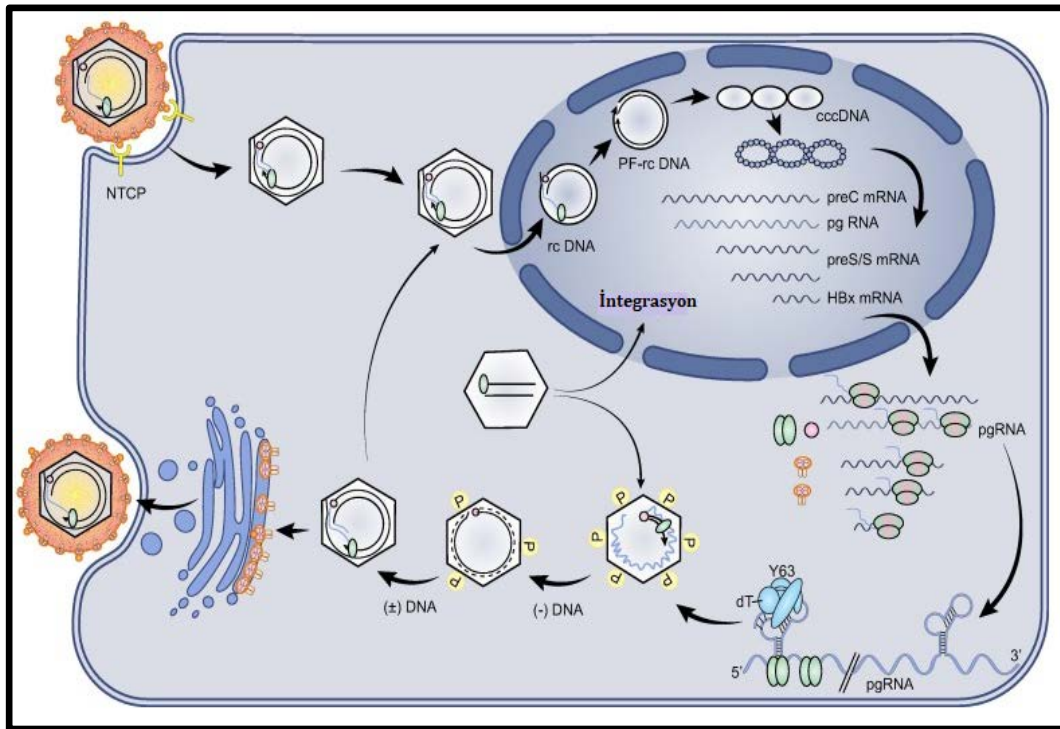
2.1.4.7. DNA ve DNA polimeraz içeren virionlar

DNA ve DNA polimeraz içeren virionlar da HBV enfeksiyonlarında önemli olan bir başka viral göstergedir. İnkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastaniniyeleşmesine yakın serumda saptanamazlar (59).

Kronik hastaların enfektivitesini tayinetmede PCR ile HBV DNA araştırılması etkili yöntemdir. Aktivasyon göstergeleri HBeAg,HBV DNA ve DNA polimerazdır (58,8).

2.1.5. Hepatit B Virüs Yaşam Döngüsü ve Replikasyonu

Hepatit B virüsünün en önemli replikasyon merkezi hepatositlerdir. Safra kanalı epitel hücreleri, pankreasın bazı endokrin ve ekzokrin hücreleri, böbrek ve lenfoid dokularda da replikasyon gerçekleşebilmektedir. Ancak hepatosit dışı replikasyon yerlerinin viral patogeneze rolü olmadığı düşünülmektedir. Lenfositlerdeki replikasyon ise virüs perzistansı için ikinci bir rezervuar olabilmektedir (28). HBV ile enfekte hücreden günde 10^{11} - 10^{13} virüs salınır (52). Viral kinetiklerle yapılan in vivo çalışmalarda virüsün plazma yarı ömrünün 4,4 saat olduğu ve hepatosite girdikten sonra replikasyonun 17-36 saat kadar sürdüğü saptanmıştır (65). Vücuttaki virüs yükünün yaklaşık %50'si her gün yenilenmektedir. HBV replikasyonu sitopatik olmadığından hücrede belirgin morfolojik değişiklik oluşturmamaktadır (66). HBV ile enfekte hücrelerin yaşam süreleri 10-100 gün olduğu belirtilmiştir (67,68).



Şekil 2.5. Hepatit B virüs yaşam döngüsü (69)

- i. Virüs henüz yeni tanımlanan PreS1'e spesifik hepatosit yüzeyinde yer alan Heparan sülfat proteoglikanlar (HSPGs) ve sodyum taurokolat kotransporter polipeptit (NTCP) reseptörleri aracılığı ve endositoz yolu ile hücre içine transfer olduktan sonra endozom içinde viral kapsitten sıyrılır ve nükleer membrana tranportu gerçekleşir(70).
- ii. Kesin olarak bilinmemekle birlikte konak tamir mekanizmaları aracılığı ile gevşek sirküler DNA (rcDNA)'nın tüm viral transkriptler için şablon görevi yapan kovalent kapalı sirküler DNA'ya (cccDNA) dönüşümü sağlanır(71).
- iii. cccDNA'nın hücrel RNA polimerazlar, karaciğerce zenginleştirilmiş transkripsiyon faktörleri, prekor/kor, büyük yüzey antijen, major yüzey antijen ve X geni promotorları ve ayrıca düzenleyici diziler aracılığı transkripsiyonu sonrası sırasıyla prekor/pregenomik (3.5 kb) ve subgenomik (2.4 kb, 2.1 kb ve 0.7 kb'lik) mRNA'ların sentezi gerçekleştirilir (72).
- iv. HBV'nin replikasyon stratejisi için nükleer cccDNA'dan transkribe olan 3.5 kb'lik pregenomik RNA kritik öneme sahiptir. Bu RNA; kor polipeptid (nükleokapsit antijen, HBcAg) ve HBV DNA polimeraz kodlamanın yanında viral yaşam döngüsünde replikasyon kalıbı olarak ek fonksiyona sahiptir (73).
- v. Bu RNA ve HBV DNA polimeraz ürünü, olgunlaşmamış (immatür) kor partiküllerini oluşturmak üzere HBcAg/P21 polipeptitleri tarafından sitoplazmada enkapside edilir.
- vi. HBV DNA polimerazın, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesi, 3.5-kb'lik pregenomik RNA'yı infeksiyöz Dane partiküllerinde bulunan yaklaşık 3.2 kb'lik kısmi (parsiyel) çift iplikli HBV genomuna dönüştürür (74).

- vii. Virüs partiküllerinin birleşmesi için son adım uygun bir dizi oluşturan zarf antijen molekül (HBsAg) grubuyla olgun (matür) kor partikülünün endoplazmik retikulum membranı içerisindeki ilişkisini içerir,
- viii. Yüzey antijen grubu endoplazmik retikulumun lümenine doğru filizlenerek matür kor partikülünü sarar (75).
- ix. Sentezi tamamlanan virion hücreden endoplazmik retikulum ve golgi aparatı yolağını izleyerek salgılanır,
- x. rcDNA'yı içeren nükleokapsid ile çevrili olgun virionların bir kısmı ise hem persistan enfeksiyon için temel rezarvuvar niteliğine sahip hemde pregenomik (3.5 kb) ve subgenomik viral transkriptlerin sentezi için kalıp görevi üstlenen cccDNA havuzunu oluşturmak üzere tekrar hepatositlerin nükleosuna geri dönmesi ile dışarıdan aşılması zor viral yaşam döngüsü böylece tamamlanır (76) .

2.1.6. Hepatit B Virüs Mutasyonları

Hepatit B virüsü reverse transkriptaz enziminin hata düzeltme yeteneği olmaması nedeniyle nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelebilmekte ve sonuçta genom yapısında mutasyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Buna karşın genlerin üst üste binmesinden dolayı bir genetik bölgedeki mutasyonun birden fazla gende avantaj sağlayan mutasyon yapma olasılığı düşük olmakta ve HBV'de, RNA virüslerinde görüldüğü sıklıkta mutasyon görülmemektedir.

Klinik seyir, tedavi ve korunma açısından önemli sonuçlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanmaktadır. HBV ile enfekte olgulardan elde edilen değişik suşlar üzerinde yürütülen çalışmalar genom üzerindeki herhangi bir yerde (S, preC/C, X, P, promoter ve enhancer) mutasyonların ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Mutasyonların çoğu tek nükleotid yer değişimi şeklinde olurken, bazen delesyonlar veya insersiyonlar da görülebilmektedir(77).

2.1.6.1. Pre-kor/Kor Bölgesi Mutasyonları

HBeAg, virüsün replikasyonunun bir göstergesi olmasına rağmen pre-kor durdurma kodonu mutasyonu ve kor promoter bölgesi mutasyonları nedeniyle, bazı replikatif enfeksiyonlarda HBeAg negatif saptanmaktadır.

Kor geninin bir stop kodonu olduğu halde iki başlatma kodonu vardır. Translasyon ikinci başlatma kodonundan başladığında ortaya çıkan polipeptid, kor proteini denilen ve nükleokapsidi oluşturan proteindir. Eğer translasyon birinci başlama kodonundan başlarsa meydana gelen polipeptid hücre içinde bazı süreçlerden geçip karboksil ve amino bölgelerinden kırılmalar göstererek sonuçta HBeAg'ini oluşturur. Pre-kor bölgesindeki 28. kodonda TGGàTAG dönüşümü olup triptofanı kodlayan kodon durdurma kodonu haline dönüşür. Bu kodon HBeAg sentezini durdurduğu halde, ikinci başlama kodonundan iki önceki kodon olduğu virusun en önemli strüktürel proteinlerinden olan kor proteini (HBcAg) sentezi eksiksiz gerçekleşir(78).

Bu mutasyonun virus replikasyonu için gerekli olan epsilon enkapsidasyon sinyal sekansında sekonder yapıda sağlamlaşma yarattığı için ve antijenik bir maddenin (HBeAg) uzaklaşmasına neden olduğu için seçildiği sanılmaktadır. Epsilon bölgesinin sekonder yapısında sağlamlaşma yaratması için 1858 ve 1896 nükleotidler arasında baz eşleşmesi yaratması gerekmektedir. 1858'inci nükleotidi C olanlarda zaten G ile baz eşleşmesi vardır (genotip A). Ancak 1858T olduğunda olmayan baz eşleşmesi ancak G1896A mutasyonu ile sağlanabilir (Genotip D, kısmen B ve C)(79). Bu nedenle genotip D ile olan enfeksiyonlarda çok sık karşılaşılır. Pre-kor bölgesi mutantlarının fulminan hepatitle ilişkisi bildirilmiş olmasına rağmen her türlü hastalık kliniğinde var olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın ileri evrelerinde seçildikleri için genellikle kötü prognozla ilişkili oldukları görülmektedir. Pre-kor mutantların interferon tedavisine de kötü cevap verdiği belirtilmesine rağmen bunun gene hastalığın evresiyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Antivirallerle tedavi bakımından pre-kor mutantlar bir farklılık yaratmamaktadır. Ancak başlangıç HBV DNA'ları daha düşük olduğu için virolojik cevap daha yüksek

oranda elde edilmektedir. Transplantasyon sonrası seyir ile de ilişkiler bildirilmiştir(80).

Kor promoter bölgesindeki T1774A ve T1776G mutasyonları kor proteini ekspresyonunu artırırken HBeAg sekresyonunu azaltırlar. Klinik ve tedavi ile ilişkileri tam olarak anlaşılmamıştır. Genotip A'da görülen HBeAg negatifliğinden çoğunlukla sorumludurlar(78).

2.1.6.2. Yüzey Mutasyonları

HBsAg'yi kodlayan S genine ait bazı mutasyonlar, HBsAg'nin immünojenitesini değiştirebilir. Bu durum iki önemli soruna yol açabilir: (i) HBsAg negatif HBV enfeksiyonu (occult HBV enfeksiyonu), (ii) Aşının ve HBIG'in korumasından kaçan HBV enfeksiyonları (81).

Allellerdeki subtip determinant çiftlerinde (*d/y* veya *w/r*) saptanan mutasyon, tanımlanan ilk önemli HBV yüzey mutasyonu olarak bilinmektedir. Yapılan ilk incelemelerde, bu immunolojik farklılığın esas olarak nükleotid 519 ve nükleotid 633'deki değişiklikten kaynaklandığını tespit edilmiştir. Sentez sırasında nükleotid 519'daki değişime bağlı olarak HBsAg'nin 122. aminoasidinde bulunan lizinin arginin ile yer değiştirmesi durumunda “*d*” determinantı “*y*” determinantına dönüşmekte; aynı şekilde nükleotid 633'ün sorumlu olduğu 160. aminoasitteki lizinin yerine arginin konması “*w*” determinantının “*r*”ye dönmesine sebep olmaktadır(82). Her ne kadar klasik HBsAg subtiplerinde (*adw*, *adr*, *ayw*, *ayr* gibi) “*a*” determinantı ortak olmak şartıyla en az iki farklı determinant daha bulunursa da nadiren bu determinantlardan biri kaybolabilmektedir. Örneğin “*adw*” subtipinde 160. aminoasitte yeralan lizin “*w*” özgüllüğü sağlamaktadır. Ancak bunun yerine asparagin gelmesi ile bu özgülük kaybolmakta, sonuçta “*ad*” subtipi ortaya çıkmaktadır. Bu duruma bir diğer örnek “*adr*” subtipindeki “*d*” determinantının kaybolması ile oluşan “*ar*” subtipidir. Aminoasit 122 pozisyonundaki lizinin yitirilmesi ile iki değişik “*ar*” subtipi meydana gelmektedir. İlkinde 144. aminoasitteki aspartik asit, glutamik asitle diğerinde ise, 145. aminoasitteki glisin alanin ile yer değiştirmiştir (82-84).

HBsAg genotipleri arasında farklı coğrafi dağılımlar görülse de subtip değişikliğinin enfeksiyonun doğası üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Tüm subtiplerde “a” determinantı ortak olduğundan ve bu bölgeye karşı oluşan antikorlar HBV’nun hepatositlere bağlanmasını engellediğinden; ister aşı, isterse doğal enfeksiyonun geçirilmesi ile herhangi bir subtip karşı gelişmiş olan humoral bağışık yanıt tüm serotiplere karşı koruyuculuk sağlar. Fakat “a” determinantındaki değişiklik hallerinde klasik HBsAg subtiplerine karşı meydana gelen antikorların koruyucu özelliği kalmaz. Konağın humoral immünesinden kaçış mutasyonları genellikle sitotoksik lenfosit aktivitesinin olmadığı ancak yüksek antikor seviyeleri ile baskı altında tutulan, ileri derecedeki antijenik bölgelerde görülür. HBV kılıfı üzerinde bu duruma en uygun bölge 124.-147. aminoasitler arasında yer alan “a” determinantıdır. Yapısında yedi adet sistein bulunan ve sisteinler arası intramoleküler disülfid bağları sayesinde viryon dışına doğru çıkıntı yapmış iki kıvrım halindeki bu bölgenin dominant humoral bir epitopta bulunması gereken tüm özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. “a” determinantlarının tam bir antijenik yapı gösterebilmesi için 142. pozisyonda prolin bulunması gerekmektedir (83,82,85).

Aşılanan kişilerde görülen bazı HBV enfeksiyonlarında anti-HBs ile nötralize edilemeyen mutant HBsAg’ye sahip virus enfeksiyonları saptanmıştır. Bunun ilk ve prototip örneği ilk kez bir İtalyan bebekte gözlenen G145R mutasyonudur. Annesi HBV ile infekte olan bu bebekte aktif ve pasif aşılama rağmen HBsAg(+)/anti-HBs(+) HBV enfeksiyonu görülmüş ve yapılan incelemede HBsAg “a” determinantında 145. aminoasitte glisin yerine arjinin değişimine yol açan bir mutasyon (587. nükleotitte G→A değişimi) saptanmıştır (86). Aynı aşının uygulandığı bazı kişilerde anti-HBs varlığına rağmen geçici HBs antijenemisi meydana gelmiş ve bir çocukta da HBeAg pozitifliği ile hastalık ortaya çıkmıştır (87).

Daha sonra yapılan değişik çalışmalarda HBeAg pozitif anneden doğan ve doğumda immünoproflaksi uygulanan çocuklardan elde edilen serumların incelenmesi sonucunda “a”determinantının değişik pozisyonlarında (126, 129, 132, 133, 134, 141, 142, 144) kombine mutasyonlara rastlanmış ve bu mutasyonların bazı olgularda 145. aminoasitteki glisin-arginin değişimi ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Tayvan’da; HBV’nin S geninde meydana gelen mutasyonların klinik öneminin

araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada, doğumda immunprofilaksi uygulanan 27 ve aşılanmayan 21 taşıyıcı çocuk ile bunların annelerine ait serumlar incelenmiş; DNA sekans analizleri sonucunda aşılanmayan grupta bulunan çocuklardan 11’inde, 1896. nükleotidde guanin yerine adeninin geçtiği bir prekor mutanlığı saptanırken, immünprofilaksi alan gruptaki 6 çocukta “a” determinant mutasyonu tespit edilmiştir. Bu olguların 4’ünde 145. pozisyonda glisin-arginin mutasyonu, 2’sinde ise 133 ve 144. aminoasitlerde değişiklik gözlenmiş, annelerden sadece birinin çocuğundaki ile aynı mutanta sahip olduğu bildirilmiştir (33,82).

HBV yüzey mutasyonları karaciğer nakilli hastalarda da önem taşımaktadır. HB immünglobulin tedavisine rağmen HBsAg’nin tekrar saptanması mutasyonu akla getirmekte ve yapılan çalışmalarda sıklıkla yüzey antijeninin 145. aminoasitinde mutasyon saptanmaktadır. Bu nedenle graft enfeksiyonlarının önlenmesinde kodon 145-mutant yüzey antijenine karşı oluşan monoklonal spesifik antikorların kullanılabileceği düşünülmektedir (88,82,89,85).

PreS1 ve preS2 bölgelerinde de S antijeninin ekspresyonunu değiştiren mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu durumda yeterince HBsAg sekrete etmeyen HBV enfeksiyonları söz konusu olmaktadır. Bu enfeksiyonların da hem tanısal testlerle tanınması hem de aşı ile korunulması güçleşmektedir. Bu bölgelerde delesyonlar, frameshift değişikliklere yol açan mutasyonlar ve promoter aktivitesini değiştiren nükleotid değişikliklerine rastlanmıştır. İleri çalışmalar özellikle kronik ve fulminan hepatitli olgularda pre-S2 gen mutasyonlu defektif HBV varyantlarına daha sık rastlandığını ortaya koymuştur(77).

2.1.6.3. Polimeraz Mutasyonları

Polimeraz geni HBV’nin en büyük geni olup diğer 3 genle de overlap yapmaktadır. Bu nedenle gen üzerindeki değişiklik hemen hemen daima diğer genlerde de değişikliğe neden olmaktadır. Bunun için doğal olarak polimeraz mutasyonlarına çok az rastlanır. Geçmiş yıllarda polimeraz geninde bazı delesyonlar tanımlanmışsa da önemleri anlaşılmamıştır. Bugün için polimeraz geni mutasyonları dendiğinde akla nükleozid analoglarına karşı direnç sağlayan mutasyonlar

gelmektedir. Bu mutasyonlar virüsün ilaçlara karşı hassasiyetini azaltmaktadırlar. Böylece ilaç baskısı altında seçilmektedirler. İlaç direnciyle ilişkili mutasyonları iki grup altında incelemek uygundur. Birincisi doğrudan doğruya ilaca olan hassasiyeti azaltan mutasyonlar. Bunlara primer direnç mutasyonları denir. Diğerleri, sekonder direnç mutasyonları virüsün bozulan bazı özelliklerini yerine getiren kompensatris mutasyonlardır. Örneğin azalan replikasyon kapasitesini tekrar yerine koyarlar(77).

Polimeraz geni içinde A'dan E'ye 5 domain ayırt edilmektedir. Bunlar diğer RNA'ya bağımlı polimerazlarda da mevcuttur. Her bir domain nükleotidlerin veya şablon RNA'nın bağlandığı alanlar veya katalitik alanlar olabilir. Nükleozid analoglarının viral enfeksiyonlarda yaygın kullanılmasıyla bu alanlardaki mutasyonlar daha fazla dikkati çekmektedir. Bu mutasyonların fonksiyonel önemi çoğunlukla bilinmemektedir ve in vitro çalışmalarla ilaç direncinin çalışılması gerekmektedir. Enzimin katalitik bölgesinde yer alan C domaininde yer alan tirozin (Y), methionin (M), aspartat (D), aspartat (D) (YMDD) motifindeki mutasyonların ve B domainindeki 180, 181 kodon mutasyonlarının primer lamivudin direnci mutasyonları olduğu anlaşılmıştır. Böylece primer lamivudin direnci mutasyonları rtM204V/I/S ± rtL180M, rtA181T/V'dir. Telafi edici, sekonder mutasyonlar ise rtL80V/I, rtI169T, rtV173L, rtT184S ve rtQ215S mutasyonlarıdır. İlk yıllarda primer lamivudin mutasyonlarının virüsün replikasyon kapasitesini azalttığı saptanmış ve bu mutasyonların çok da zararlı olmayabileceği düşünülmüştü. Ancak hemen arkasından sekonder mutasyonların virusun replikasyon kapasitesini yerine koyduğu ve lamivudin direnci geliştikten sonra karaciğer hasarının devam ettiği anlaşılmıştır. Adı geçen mutasyonlar deoksinükleotid trifosfat bağlanma bölgesinde üç boyutlu yapıda bozulma meydana getirerek lamivudinin oxathiolan halkasının bağlanmasını engellemektedirler. Hâlbuki sitidin TP'nin bağlanmasında ciddi bir bozukluk meydana gelmemektedir. Mutasyonlar lamivudine karşı hassasiyeti 100-10 000 misli azaltırlar. Lamivudine karşı her yıl %14-32 (~%20) oranında direnç gelişmektedir. Beş yılda direnç oranı %70'i geçmektedir(90,91). En sık rastlanan temel lamivudin direnci mutasyonu olan rtM204V/I mutasyonları adefovir'e olan hassasiyeti azaltmaz. Ama özellikle A domain'i mutasyonu olan rtL80V/I mutasyonunun ve diğer iki

mutasyonun (rtA181T ve rtQ215S) adefovir ile çapraz direnç yarattığı saptanmıştır. Bu nedenle lamivudin direnci olanlarda adefovir direnci daha sık görülmektedir(77).

İlk tanımlanan adefovir direnci mutasyonları rtA181T, rtN236T değişiklikleridir(92-94). Ancak yakın zamanlarda rtV214A, rtQ215S ve rtI233V mutasyonlarının da adefovir hassasiyetini azalttığı saptanmıştır(95-98). Bunlardan rtN236T dışındakilerin lamivudine olan hassasiyeti de azalttığı bilinmektedir. Adefovir mutasyonları invitro koşullarda adefovirin IC₅₀'sini 3-14 misli artırmaktadır. Ayrıca adefovir direnci mutasyonları lamivudin direnci mutasyonlarına göre daha yavaş gelişmektedir. İlk yılda <%2 olan oran üçüncü yılda %4-6, dördüncü yılda %18, beşinci yılda %29 olarak bulunmuştur. Adefovire daha az oranda direnç gelişmesi birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Adefovir molekülü küçük bir yapıdadır ve polimerazın nükleotid bağlanma bölgesinde meydana gelen mutasyonların yarattığı değişiklik bir adefovirin bağlanmasını çok bozmamaktadır. Ayrıca adefovir difosfatın bağlanmasını bozan mutasyonlar adefovirin analogu olduğu ATP'nin bağlanmasını da bozmaktadır ve oluşan mutasyon virüs için de fatal olduğu için seçilememektedir(77).

Polimeraz B domainindeki rtI169T veya rtS184G, C domainindeki rtS202I ve E domainindeki rtM250V mutasyonları entekavir direncine neden olmaktadır(99-102). Lamivudin mutasyonu olmaksızın rtM250V mutasyonu invitro koşullarda entekavirin IC₅₀ değerinde 9 misli artış yaratmaktadır. Lamivudin mutasyonu olmadığında rtT184G+rtS202I mutasyonlarının entekavirin IC₅₀ değerine bir etkileri yoktur. Bu kombine mutasyon polimeraz enziminin nükleotid bağlanma bölgesinde ve YMDD motifine yakın DNA şablon bağlanma bölgesinde üç boyutlu yapıda değişiklik yaratır. rtM250V mutasyonu DNA primer dizisi ile DNA şablonunun dNTP lerle birlikte bağlanmalarında değişikliğe neden olmaktadır(77).

2.1.6.4. X Mutasyonları

X geninde meydana gelen değişik mutasyonların fonksiyonel önemi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla beraber bu tip varyantların infektiviteleri zayıf, replikasyon seviyeleri düşüktür. Kronik HBV enfeksiyonlu, HCC'li, fulminant

hepatitli ve sirozun son döneminde bulunan hastalarda X geni üzerindeki 130. (AAG→ATG, lizin→methionin) ve 131. (GTC→ATC, valin→izolösin) kodonlarda nokta mutasyonları bildirilmiştir. Her iki mutasyonda transaktivasyon için gerekli olan ve genomun 132-139. kodonları arasında yer alan enhancer II-kor promoter bölgesine lokalizedir. Nükleotid 1655'deki C nin T ile yer değiştirdiği bir nokta mutasyonu da tanımlanmıştır (103). Nükleotid 1770-1777 arasındaki 8 nükleotidlik delesyonunun DNA ekspresyon ve replikasyonunu baskıladığı ve sonuçta HBsAg'nin negatif hale geldiği bildirilmiştir (104).

HBx mutantları beklenen serolojik profilden sapmalar gösteren hastalar, anti-HBc negatif yüksek düzeyde viremik hepatitliler, renal diyalize giren bireyler ve çok kan transfüzyonu yapılan hastalarda da gösterilmiştir (105,106). Serolojik olarak sessiz nonB-nonC hepatitli olgulardan bu tip mutantların sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (107).

2.1.7. Hepatit B Virüs Epidemiyoloji

2.1.7.1. Hepatit B Virüs Bulaş Yolları

HBV'nin bulaşmasında, HBsAg pozitif kişiler dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları önemli rol oynar. İnsan vücut sıvılarından kan, tükürük, semen ve vajinal sekresyonlarda önemli oranda HBV bulunurken (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği), ter, gözyaşı, süt, beyin omurilik sıvısı, idrar, feçes ve diğer vücut sıvılarında da virüs bulunmakta ve potansiyel olarak bu sıvılar enfeksiyöz kabul edilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz HBV partikülleri yalnızca serum, tükürük ve semende kesin olarak gösterilebilmiştir. HBV'nin, enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal/vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) ve nozokomiyal temas gibi bulaşma paterni vardır (8).

2.1.7.1.1. Perkutan (parenteral) bulaş

HBV'nin bulaşmasında en önemli kaynak; enfekte bireylerin kanı ve vücut sıvılarıdır. Enfekte kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan kesici-delici aletler aracılığı ile bulaşma virüsün en önemli bulaşma yoludur. Kan vericilerinde HBsAg taramasına başlandıktan sonra bu yolla bulaşma azalmış olmakla birlikte HBsAg negatif, ancak Anti-HBc pozitif kan ve dokuların aktarımı ile de virüsün bulaşabildiği gösterilmiştir (26,108). Bu oran ABD'de her 1000 ünite kan için 2,8 kişi olarak bulunmuştur. Her yöresinde sağlıklı tarama yapılmayan ülkemizde bu oran daha yüksektir. Bu nedenle çok gerekli olmadıkça kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır (109,110). Taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları da bu yolla bulaşmaya katkıda bulunmaktadır. Pıhtılaşma faktör preparatları tam inaktivasyon işlemlerinden geçirilmemeleri nedeniyle önemli bir aracı durumundadırlar (111). Dövme yaptıрма, akupunktur, kulak deldirme, sünnet gibi işlemler ve günlük eşyaların (havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri vb.) ortaklaşa kullanımı perkutan bulaşmaya neden olabilir (112). Kan emmiş sivrisinek ve tahtakurusu gibi insektler aracılığıyla da HBV bulaşabildiğine dair yayınlar olsa da HBV bu gibi vektörlerin hücrelerinde replike olamamaktadır. Bu vektörlerle bulaşma pasif aktarma şeklinde olabileceğinden epidemiyolojik önemi yoktur. HBsAg pozitif bir kişinin başkasını ısırmasıyla da bulaşma olabilir (113,8).

Perkutan HBV bulaş yolu; perinatal ve horizontal bulaşmanın az olduğu düşük endemisite bölgeleri için daha önemli olmakla birlikte, tüm endemisite bölgelerinde görülmektedir (114).

2.1.7.1.2. Cinsel bulaş

Genital sekresyonlarda kandan daha az miktarda virüs bulunmasına rağmen mukozal girişin kolay olması nedeni ile cinsel temasla bulaşabilir (115). Bu nedenle de mukoza bütünlüğünün bozuk olduğu erkek homoseksüellerde, travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaş riski artar (109). Cinsel yolla bulaşma düşük ve orta endemik bölgelerde daha sık oranda olmaktadır.

Düşük endemik bölge olan ABD’de yeni HBV olgularının %24’ünün homoseksüel ilişki nedeni olduğu bildirilmiştir (110).

2.1.7.1.3. Vertikal (perinatal) bulaş

Vertikal geçiş; annenin 3. trimesterde veya postpartum iki ay içinde akut hepatit B geçirmesi durumunda veya kronik HBsAg taşıyıcısıysa gerçekleşebilir. Neonatal enfeksiyonların %95’i, doğum sırasında bebeğin annenin kanı, servikal ve vajinal sıvılarıyla karşılaşması sonucu oluşur. Yaklaşık %5 kadarı da annenin kanının fetal dolaşıma sızmasıyla intraplasental gerçekleşir. HBV enfeksiyonu konjenital defekte ve fetal malformasyona neden olmaz. Eğer perinatal enfeksiyon gerçekleşmezse, bebek doğduğu zaman evdeki kronik taşıyıcı veya enfeksiyon geçiren kişi ve yakın temastakiler nedeniyle yine de risk altındadır. Eğer profilaksi yapılmadıysa HBsAg ve HBeAg pozitif anne %90 oranında hastalığı bebeğine geçirir ve bunların da %90’ı kronikleşir. Eğer HBsAg pozitif anne HBeAg negatifse, bu oran %25’e veya HBeAg’ye karşı antikor geliştirdiyse %12’ye iner ve kronikleşme oranı da %40-70’e düşer. Yenidoğanda immün sistem henüz gelişmediğinden kronikleşme oranları yüksektir (26).

Doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde, hem matür hem de prematüre bebeklere 0,5 ml hepatit B hiperimmunglobulin ve aşı kas içi yapılırsa, perinatal geçiş %90 oranında önlenabilir. Bu veriler HBsAg pozitif annelerin doğum öncesi saptanmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (26,116).

Postnatal anne sütüyle de bulaşma olabilir fakat yapılan bir çalışmada, anne HBeAg pozitif değilse, anne sütü alan bebeklere bulaşma riskinin yüksek olmadığı gösterilmiştir(117).

2.1.7.1.4. Horizontal bulaş

Kronik Hepatit B (KHB) hastalarının aile bireylerinde olan, başka bir bulaşma yolunun saptanamadığı olgularda, ortak ev veya yaşam koşulunun bulaşmaya neden olduğu ve enfekte kişilerden ortama yayılan HBV’nin sağlıklı

kişilerin mukoza ve açık lezyonuna teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzeyin düşük olması, toplu yaşam ve kötü hijyen şartları bulaşmayı arttırmaktadır (112,111).

Evde kullanılan havlular, diş fırçaları, tıraş bıçakları, banyo malzemeleri ve oyuncaklarla bulaşabileceği bunun nedenin de HBV'nin dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesine ve eşyalar üzerinde uzun süre dayanıklı olabilmesine bağlanmıştır (118,8).

2.1.7.1.5. Nozokomiyal bulaş

Nozokomiyal bulaş, virüsün sağlık bakımı esnasında yapılan uygulamalar sonucunda olan bulaşma olarak tanımlanır. Bulaşma hastadan hastaya, hastadan sağlık personeline veya sağlık personelinden hastaya enfekte olan materyallerle olabilmektedir. HBV'nin sağlık çalışanından hastaya bulaşma riski, hastadan sağlık çalışanına bulaşma riskinden daha düşüktür.

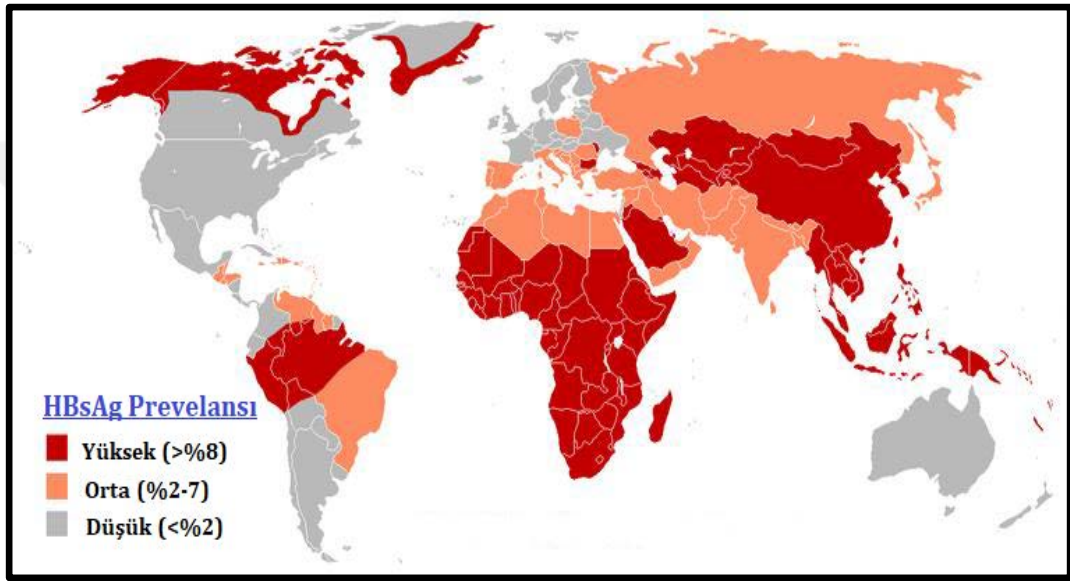
Sağlık personelinin aşılınması ve aşısızlarla aşı yanıtı olmayanların profilaksiye alınması ile sağlık personelindeki oranlar düşürülmüştür. Bağışık olmayanlarda bulaşma riski HBV kaynağının HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA durumu ile ilişkilidir (8,119).

2.1.7.2. Dünyada Hepatit B Virüs Prevelansı

Dünyada yaklaşık olarak; 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış, 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B olduğu bilinmektedir. Her yıl 500-700 bin kişinin HBV enfeksiyonu ve komplikasyonları dolayısıyla yaşamını yitirdiği düşünülmektedir (120).

HBV'ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %10'unun kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (121,122).

Her yıl taşıyıcılardan yaklaşık %2'sinde HBsAg'nin spontan olarak kaybolduğu gösterilmiştir. Taşıyıcılarda HCC gelişme riski sağlıklı popülasyona oranla yaklaşık 200 kat daha yüksektir (26). HBV kronik hepatite, siroza ve HCC'ye yol açarak her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Enfeksiyonunun dünyadaki sıklığı coğrafi bölgelere (Şekil 2.6), kronik HBV prevalansına, genel enfeksiyon oranına, enfeksiyonun alınma yaşına ve bulaşmanın en çok görülen yolları açısından üç farklı profil sergilemektedir (123):



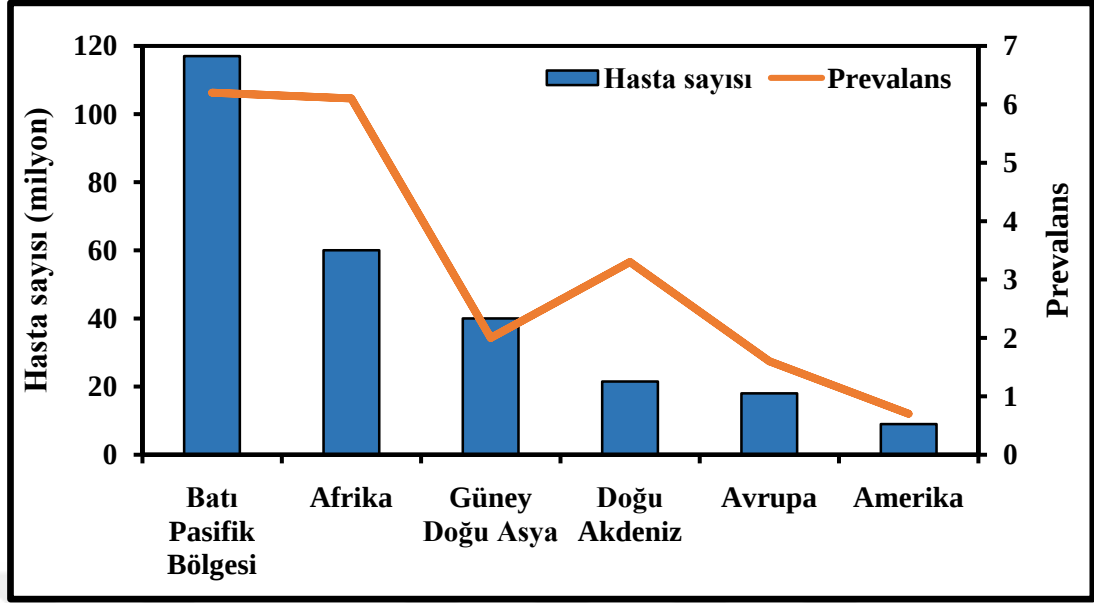
Şekil 2.6. Dünyada hepatit B virüs prevalansının dağılımı (124)

- i. **Düşük endemisite bölgeleri:** Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altındadır ve Dünya nüfusunun %12'si bu bölgelerde yaşar. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ve Avustralya düşük endemisite ülkeleridir. Bu ülkelerde hayat boyunca HBV enfeksiyonuyla karşılaşma riski %20'den azdır(125). Enfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür. Cinsel temas en önemli bulaşma yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma HBV taşıyıcılığının önemli kaynaklarındandır (122,126). Düşük endemisite profili; Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir.

ii. Orta endemisite bölgeleri: HBsAg pozitifliği %2-8 arasında olup, Dünya nüfusunun %43'ü bu bölgelerde yaşar. Bu bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 olup, enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülür. Gebe kadınların %2-7'si HBsAg pozitif olup bunların %20'den az bir kısmı HBeAg pozitifdir. Kronik enfeksiyonların içinde perinatal enfeksiyon daha seyrek (10-20). En sık horizontal yolla bulaş görülmekle birlikte diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol alır(124). Orta endemisite profili; Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Ortadoğu'da izlenmektedir. Türkiye, orta endemik ülkeler içinde yer alır(127).

iii. Yüksek endemisite bölgeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Dünya nüfusunun %45'i bu bölgelerde yaşar. Bu ülkelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır(30). Çoğu enfeksiyon kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Yüksek endemisite bölgelerinde vertikal ve horizontal yolla bulaşma sıktır(128). Yüksek endemisite profili; Afrika, Güneydoğu Asya, Çin ve Pasifik Adaları'nda sık görülmektedir(30).

Hepatit B virüsünün 2015'te genel popülasyonda global prevalansı %3,5 olarak saptanmıştır. Prevalans Afrika'da (%6,1) ve Batı Pasifik Bölgesi'nde (%6,2) en yüksek orandadır. Afrika ve Batı Pasifik Bölgesi enfekte hastaların %68'ini oluşturmaktadır (Şekil 2.7). Dünyada ortalama 257 milyon kişi HBV enfeksiyonu ile yaşamaktadır. Dünya popülasyonunun %25,3'ünün doğurganlık çağındaki kadınların oluşturduğu düşünülürse, doğurganlık çağındaki 65 milyon kadın hastanın hastalığı bebeklerine bulaştırma potansiyeli bulunmaktadır(129,130).



Şekil 2.7. Dünyada hepatit B virüs prevalansı ve hasta sayısı(130)

2.1.7.3. Türkiye’de Hepatit B Virüs Prevelansı

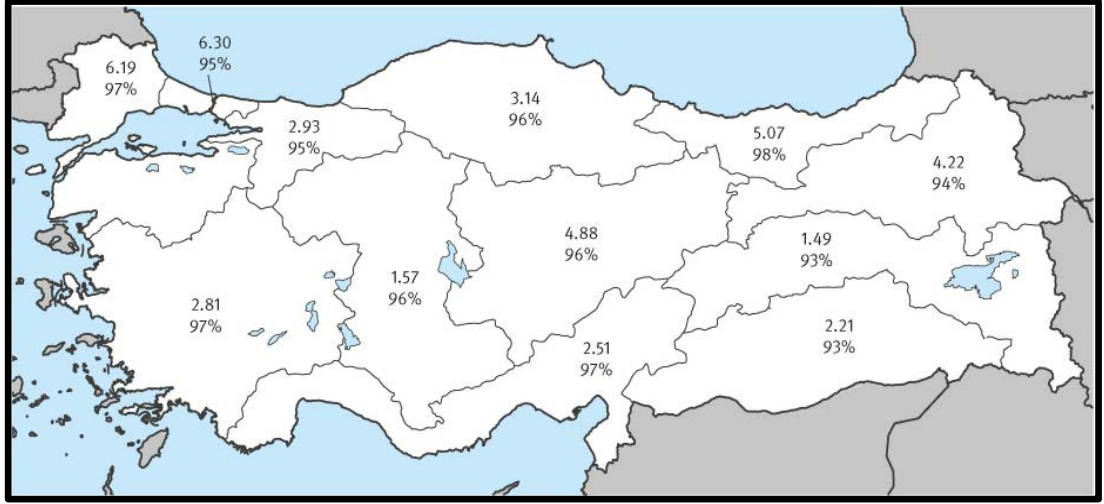
Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (131). Endeminin derecesi ile HBV enfeksiyonunun bulaş yolları arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Orta doğu ve Akdeniz ülkelerinde horizontal geçişin en sık rastlanan geçiş yolu olduğu kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonunun vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği de bilinmektedir. Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir.

HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bu kanıyı desteklemektedir (132,133). Bu durum yenidoğan ve çocukların aşılanmasının ve ailelerin bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesinin önemini de vurgulamaktadır. Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin Eylül 2010’da hepatit B’ye ilişkin teknik raporunda Türkiye’de genel popülasyonda hepatit B prevalansı bölgelere göre %2-8 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBs Ag

prevalansı %64, hepatoselüler karsinom vakalarında HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir (134). Bu rapora göre Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir (134). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5,2'den %2,97'ye). HBV'nin 8 genotipi içinde Türkiye'de genotip D'nin birçok çalışmada %100 oranında bulunduğu bildirilmektedir (135,133).

Türkiye'de ilk kez hepatit B prevalansının topluma dayalı olarak araştırılması Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yakın zamanda gerçekleştirilmiştir. 5.471 kişinin tarandığı çalışmada HBsAg pozitifliği %4,0, anti-HBs pozitifliği % 32,0 ve anti-HBc total pozitifliği % 30,6 olarak bulunmuştur. HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı da % 92,1 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu ama İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca HBsAg pozitifliğinin yaşla artış gösterdiği de belirlenmiştir(136,137).

Türkiye'deki akut hepatit B önleme ve kontrol stratejilerinin rapor edilen hepatit B oranları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği ve gelecekteki önleme ve kontrol faaliyetlerini tespit etmek için 1990'dan 2012'ye kadar akut hepatit B bildirimlerindeki eğilimin belirlenmesinin amaçlandığı başka bir çalışmada ise, aşılama oranları ülke genelinde benzer olmasına karşın HBsAg pozitifliğinin İstanbul, Batı Marmara, kuzey bölgeleri ve Orta Anadolu'da güney bölgelere nazaran daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.8) (138).



Şekil 2.8. Türkiye’de hepatit B virüs prevalansının dağılımı (HbsAg pozitifliği ve aşılama oranları)(138)

2.1.8. Hepatit B Virüs Patogenezi

HBV ile enfekte bireylerin çoğunda, klinik ve subklinik seyredabilen hepatit tablosu oluşur. Virüs replikasyonu, birkaç haftada spontan olarak sonlanır, devam eden daha az sayıda hastada ise kronik hepatit gelişir ve bunlarda siroz ve hepatoselüler karsinom riski fazladır. Kronik enfeksiyon riski yaş ile ters orantılıdır(116,26).

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. IFN (interferon) α (alfa), β (beta), γ (gama), TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa) gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositler tarafından ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (139,25,26).

Akut, kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve

CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 T helper yanıtı baskın olmakta, IL-2 ve IFN γ gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (140,139,141,142,25).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik hepatit B izlenen kişilerde IL-4, IL-5, IL-10 salgılanması ile karakterize tip 2 T helper yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve bunların enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik hepatit B’de hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (4).

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde kazanılmış bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşmektedir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, IFN γ ve TNF- α ’nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır (25,143,139,4,141,142).

2.1.9. Hepatit B Virüsü Doğal Seyri

Hepatit B virüsü doğrudan sitopatik olmayan tek hepatotropik virüstur. Hepatit B virüsü ile enfekte hepatositlere karşı konağın oluşturduğu bağışıklık sistem yanıtı hastalığa neden olmaktadır. Bu nedenle HBV’nin doğal seyri konağın bağışıklık sistemine ve virüsün replikasyonuna bağlıdır (144).

Virüse karşı kuvvetli bağışıklık yanıtı olan konaklarda, HBV akut hepatit ile sonuçlanan kendiliğinden sınırlanabilen bir enfeksiyon oluşturabilir. Abartılı bağışıklık yanıtında bu durum fulminan hepatite yol açabilir. Bağışıklık yanıtı kuvvetli olmayan konaklarda ise virüs temizlenemez ve kronik HBV enfeksiyonu

oluşabilir (145). Bu nedenle maruziyet sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme oranı bağışıklık yanıtı tam gelişmemiş olan yenidoğan döneminde yaklaşık %90 iken bu oran 5 yaş altı çocuklarda %25-30, adolesan ve erişkinlerde ise %5'in altındadır (146,147,144).

2.1.9.1. Akut Hepatit B

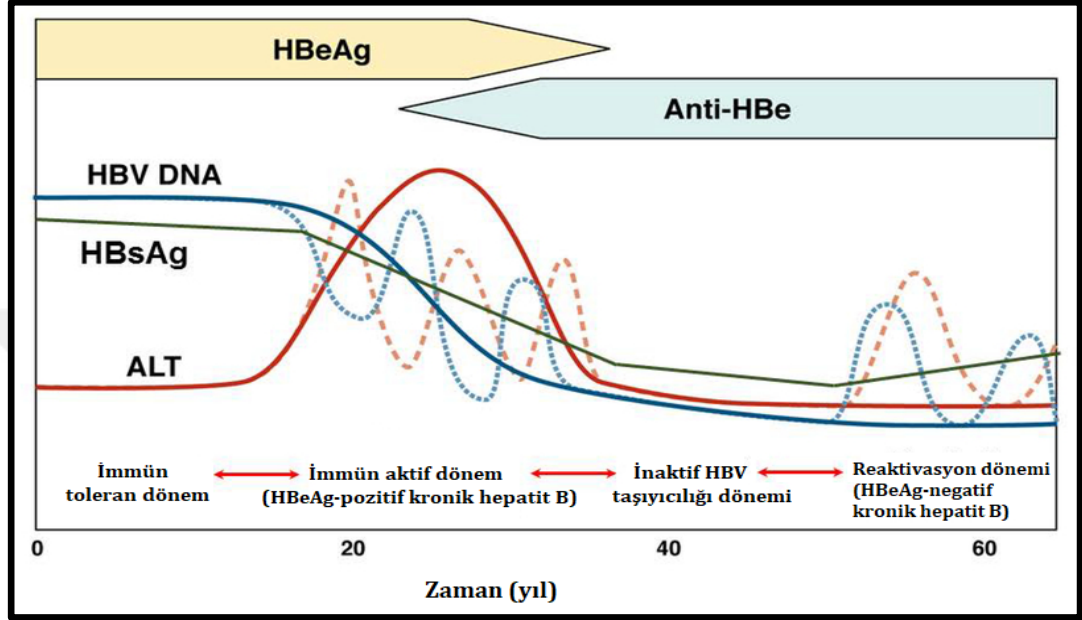
Akut hepatit B, HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişen, asemptomatik enfeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (148). İnkübasyon döneminde hepatosit içine girerek çoğalmaya başlayan HBV kendisine ait birtakım antijenik yapıları da üretmekte ve zamanla çok daha fazla miktarda hepatositi infekte etmektedir. HBV sitopatik bir virüs olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapmaktadır (149).

Sağlıklı bireylerde Akut hepatit B'de hepatosite giren virüsün immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt “doğal immün yanıt” olup hepatosit hasarına neden olmaz (150). İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından sorumlu olan “kazanılmış immün yanıt” başlar. HBV enfeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtıdır (151,152). CTL'lerin aktivite göstergesi de serum ALT düzeyidir. Akut enfeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir (153).

Akut hepatit B'de vücudun verdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir (154). Akut hepatit B'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (148,154). Enfeksiyondan sonra iyileşen ve anti-HBs pozitif hale gelen bazı olgularda virüsün tam olarak eradike edilemeyebileceği, immün sistem tarafından baskılanmış halde kalabileceği de gösterilmiştir (155,156).

2.1.9.2. Kronik Hepatit B

Kronik Hepatit B, Şekil 2.9’da da gösterildiği gibi birbirini takip eden dört farklı dönem içerisinde gelişir(155).



Şekil 2.9. Kronik hepatit B virüsü doğal seyri(157)

- i. **İmmün Toleran Dönem:** HBV enfeksiyonunun bu dönemi, sıklıkla enfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alan olgularda görülür. Ancak nadiren geç çocukluk ve erişkinlik çağında da görülebilir (158). Bu dönemde immün sistem gelişimini tamamlayamadığından HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt verilemez ve virus çoğalmasını sürdürür. Bu dönemdeki hastalarda virusun replikasyonu sürdüğünden, HBeAg pozitif; HBV DNA düzeyi de yüksektir. Özellikle enfeksiyonu bebeklikte edinen hastalarda görülen bu immün yanıt azlığı çeşitli mekanizmalara bağlanmıştır. Bunlardan biri de HBeAg’nin, “anti-core” immün yanıtına tampon oluşturup, tuzak görevi yapmasıdır. Ancak yetersiz immün yanıt nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde nekroinflamasyon gelişmez ve bu nedenle transaminaz değerleri normal düzeydedir (159,155). Hastalar bu dönemde asemptomatiktir ve genellikle bir rastlantı sonucu fark edilir.

Bulaştırıcılığın yüksek olduğu bu dönem, enfeksiyonun daha erken alındığı olgularda nispeten uzundur ve 10-40 yıl sürebilir; HBeAg serokonversiyonu da daha geç gerçekleşir. Enfeksiyonun çocukluk çağında alındığı olgularda bu dönem daha kısadır ve 15-20 yıl sürer; serokonversiyon sıklıkla puberte çağında gerçekleşir. Erişkin yaşta edinilen enfeksiyonda ise bu dönem genellikle yoktur ya da 1-4 ay kadar kısa sürer (154). Bu dönem genel olarak iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (160,155).

ii. İmmün Klirens Dönemi (İmmün Aktif Dönem): İmmün sistemin aktivite göstermeye başladığı bu dönemde HBV antijenlerine karşı gelişen immün yanıtla bağlı olarak hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (161). Bu dönemdeki hastalarda HBeAg pozitifliği sürerken, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalı bir seyir gösterir. Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulgularının olduğu bu dönem HBeAg-pozitif KHB olarak da ifade edilebilir (154,148). Hastalar bu dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Ancak bazı olgularda akut hepatite benzeyen ve karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabilen alevlenme atakları görülebilir (162). Alevlenme atağında HBeAg serokonversiyonu olmayabilir; ancak her alevlenme karaciğer hasarının ilerlemesine neden olur. Bu nedenle alevlenmelerin sıklığı ve bu dönemin uzun sürmesi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) görülme riskini artırmaktadır (163,164,155).

iii. İnaktif Hepatit B Virusü Taşıyıcılığı Dönemi: İmmün yanıt döneminin sona ermesiyle başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal düzeyde, virus replikasyonu düşük hızda ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitifdir; HBV DNA düzeyi çok düşüktür (165). Hastaların çoğu uzun yıllar bu dönemde kalır. Bu döneme erken giren hastalarda seyir genellikle iyidir. Ancak, bu dönemdeki hastalarda karaciğerde minimal fibroz ve hafif şiddette bir hepatit tablosu olmakla birlikte,

özellikle 40 yaşın üzerindeki bazı olgularda ciddi karaciğer hasarı da olabilmektedir (166,167,155).

iv. Reaktivasyon Dönemi: Bu dönem HBeAg-negatif ve antiHBe-pozitif olgularda viral replikasyonun tetiklenmesiyle başlar. Karaciğerde süren nekroinflamasyona bağlı olarak ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksektir (168). Bu dönemdeki hastalarda HBV genomunda prekor ve kor promotor bölgesinde mutasyon olduğundan HBeAg üretilemez veya minimal olarak üretilir; ancak viral replikasyon sürer (169,170,155).

Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönem iyileşme dönemidir. Batı toplumlarında yıllık HBsAg kaybı, Doğu ve Asya toplumlarına göre daha yüksek sıklıkta bildirilmektedir. Bu farklılığın, enfeksiyonun Doğu toplumlarında daha erken yaşta başlamasından ve genotipik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (171,172). Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte özellikle ilk 10 yıl süresince HBsAg kaybı olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği düşük düzeyde sürebilir (173,155).

2.1.9.3. Hepatosellüler Karsinom (HCC)

Dünyada her yıl 500 bin kişi HCC nedeniyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu HCC gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile enfekte kişilerde hayat boyu HCC gelişme riski %10-25 olup, enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 30-50 yıl sonra gelişmektedir. Hastada siroz gelişmişse HCC riski daha da artmaktadır (28,174,175).

2.1.10. Hepatit B Virüs Tanısı

Tanıda, biyokimyasal, serolojik ve moleküler yöntemler ile histopatolojik değerlendirmelerden yararlanılmaktadır. Bu sayede akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesi mümkündür. Moleküler yöntemlerden serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda, mutant suşların öneminin ve antiviral ilaç direncinin belirlenmesinde,

antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesinde, genotip tayini ve HCC oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında yararlanılmaktadır (25,176).

2.1.10.1. Hepatit B Virüs Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Biyokimyasal testler olarak ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albümin, protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT'nin normal serum düzeyleri 30-40 IU/L'den azdır. ALT esasen karaciğer hücrelerinde ve sitosolde bulunur. Karaciğer hücre hasarında doğal olarak seruma salınır ve düzeyleri artar. AST, ALT'den farklı olarak sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunur. ALT, AST'ye göre karaciğer hastalığının daha özgül bir göstergesidir. Serum ALT düzeyinin artması karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesidir; ancak ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozun olmadığı anlamına da gelmez (155).

Alkalen fosfataz (ALP), karaciğerde safra kanaliküllerinin villuslarında bulunur. Karaciğer hasarında, safra yolu tıkanıklıklarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri yükselir. Karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunan GGT, bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda artabilir. ALP ve GGT'nin birlikte artışı hastalığın karaciğer kaynaklı olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (155).

2.1.10.2. Hepatit B Virüs Serolojik Tanı Yöntemleri

2.1.10.2.1. HBsAg (Hepatit B Yüzey Antijen) ve Anti-HBs Antikoru

HBsAg pozitifliği, HBV enfeksiyonu tanısında köşe taşı oluşturur. HBsAg, HBV maruziyeti sonrası 1-10 haftada serumda görülür. İyileşen hastalarda genellikle 4-6 ayda kaybolur. HBsAg kaybını, anti-HBs antikorlarının ortaya çıkışı takip eder. Anti-HBs antikorları koruyucu olup bağışıklık geliştiğini gösterir. Akut enfeksiyonun seyrinde HBsAg'nin kaybolmasını takiben anti-HBs antikorlarının serumda ortaya çıkması arasında birkaç hafta sürebilen ve her iki belirtecin de serumda

saptanamadığı bir “pencere dönemi” izlenebilir. Serumda HBsAg mevcudiyetinin altı aydan daha uzun sürmesi HBV enfeksiyonunun kronikleştiğini ifade eder (177-179).

2.1.10.2.2. HBcAg (Hepatit B Kor Antijen) ve Anti-HBc Antikoru

HBcAg, enfekte hepatositlerde intrasellüler olarak eksprese edilir ve serumda tespit edilemez. Anti-HBc antikoru ise HBV maruziyetinin bir göstergesi olarak, akut enfeksiyon döneminden başlamak üzere, iyileşen ve kronikleşen tüm hastalarda ömür boyu serumda pozitif kalır. Akut enfeksiyonda immünglobulin M (Ig M) türünde anti-HBc antikorları serumda saptanırken, akut enfeksiyondan iyileşen hastalarda anti-HBs antikorlarıyla birlikte anti-HBc immünglobulin G (Ig G) pozitifliği ve kronikleşen hastalarda da daha önce de belirtildiği gibi 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği ve buna eşlik eden Ig G türünde anti-HBc antikorlarının varlığı yapılan kan testleriyle gösterilebilir (180,181,179).

2.1.10.2.3. HBeAg ve Anti-HBe

HBeAg, HBV’nin replikasyon ve infektivitesini gösteren bir belirteçtir. Akut enfeksiyonun iyileşme döneminde, HbsAg-anti-HBs serokonversiyonundan önce HBeAg-anti-HBe serokonversiyonu gelişir. Ancak kronik enfeksiyonda bu serokonversiyon izlenmesi yıllar alabilir ve serum HBV DNA’sında bir miktar azalma ve karaciğer hastalığında remisyon ile ilişkilidir (177,182,179).

2.1.10.2.4. HBV DNA

HBV replikasyonunu gösterir. Günümüzde, çoğu HBV DNA testi, gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri kullanmaktadır. HBV DNA’nın >2.000 IU/mL olması, HBeAg negatif kronik hepatitli hastaların, inaktif taşıyıcılardan ayrılmasında yardımcı olur (183,179).

2.1.10.3. Hepatit B Virüs Moleküler Tanı Yöntemleri

2.1.10.3.1. Hibridizasyon yöntemleri

Hibridizasyon, birbirine uyumlu şifreye sahip iki molekülün özgül olarak birleşmesi anlamına gelir. Hibridizasyon yöntemlerinde, DNA veya RNA'dan oluşturulmuş, çeşitli enzimler, antijenler, kemiluminesan bileşikler ya da radyoizotoplarla işaretlenmiş ve aranan hedef nükleik aside özgüllükle bağlanan dizilere sahip probalar kullanılır. HBV DNA'nın serumda gösterilmesi için kullanılan slot hibridizasyon yönteminde duyarlılık sınırı 10-500 pg/mL, (1 pg/mL yaklaşık 105 kopya/mL'ye eşdeğerdir) likit faz hibridizasyon yönteminde ise yaklaşık 1.6-5 pg/mL'dir (4).

2.1.10.3.2. Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bilinen en eski amplifikasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem in vitro olarak DNA'nın hedef bölgesinin çoğaltılması ve çoğaltılan bölgenin jel elektroforezinde yürütülerek saptanmasıdır. "Home made PCR" tabir edilen ve her laboratuvarın kendi ürettiği "primer"lerle yapılan analizlerde ortaya çıkan yüksek interassay varyasyonlar, sertifikeli olmuş otomatize sistemlerle minimize edilmiştir. Bu nedenle son yıllarda özellikle rutin laboratuvarlarda mikrobiyolojik tanı amacıyla otomatize sistemler kullanılmaya başlamıştır.

HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR yöntemidir. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA 10-50 kopya/mL tespit edilebilmektedir (184). Diğer taraftan hibridizasyon tekniğinde tespit edilebilen 1 pg/mL, yaklaşık 105 kopya/mL'ye tekabül eder. Hibridizasyon tekniği duyarlılığının fazla olmaması nedeniyle, tanı koyma ve tedavi takibinde kullanımı sınırlıdır(185).

2.1.10.4. Hepatit B Virüs Histopatolojik Tanı Yöntemleri

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, kronik hepatit B tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktiviteyle fibrozun belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Aynı zamanda karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında yararlıdır (186). Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), KHB tedavi giderlerini karşılamak için, belli özel durumlar dışında tedavi öncesi histopatolojik incelemeyi, dolayısıyla karaciğer biyopsisi yapılmasını öngörmektedir(155).

2.1.11. Hepatit B Virüs Tedavisi

Kronik hepatit B’de tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır. Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu amaca ulaşılabilir (187). Ancak kronik hepatit B infekte hepatosit nükleusundaki cccDNA’nın persistansı nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir (188). Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenezin sürmesine ve HCC gelişimine yol açabilmektedir (189). Kronik hepatit B tedavisinde ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır. Böylece siroz ve HCC gibi komplikasyonların engellenmesi hedeflenmektedir. Tedavinin hedefleri HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda farklılık göstermektedir (190).

HBV DNA titreleri, HBeAg-negatif hastalarda HBeAg-pozitif hastalardan daha düşüktür. HBeAg-negatif hastalarda uzun süre tedavi gerekeceğinden antiviral ilaçların potensi ve direnç riski HBeAg-pozitif hastalardan daha önemlidir.

Kronik hepatit B’si olan hastanın tedavi adayı olduğunu söyleyebilmek için en az 6 aydır serum HBsAg pozitifliği olması gerekir. İkinci aşamada HBeAg ve anti-HBe durumu belirlenmelidir. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda en ideal tedavi sonlanım noktası, anti-HBs serokonversiyonlu ve serokonversiyonsuz uzun süreli HBsAg kaybıdır. HBeAg-pozitif hastalarda özel olarak bu antijenin

kaybolmasının prognozla ilişkili olduğu gösterildiğinden, uzun süreli anti-HBe serokonversiyonu olumlu bir basamaktır. HBeAg serokonversiyonuna ulaşamamış HBeAg-pozitif hastalarda ve HBeAg-negatif hastalarda, tedaviyle ulaşılan HBV DNA negatifliği ise en çok istenen bir sonraki sonlanım noktasıdır. Oral antivirallerin tedavi başarısının gösterilmesi için HBsAg düzeyinin kantitatif olarak izlenmesi, HBV DNA düzeyleri kadar bilgi vermemektedir. Bunun nedeni, oral antivirallerin revers transkriptaz inhibisyonu ile HBV DNA replikasyonu üzerinde etkili olmaları, buna karşılık pre-S1/pre-S2/S, prekor ve X yollarının transkripsiyonu ya da translasyonu üzerinde doğrudan bir etkilerinin olmamasıdır. IFN α gibi immün temelli tedavilerde ise replikasyon revers transkriptaza (RT) bağımlı olmayan yollardan engellenmektedir (191,186,192,155).

Antiviral tedaviye yönelik iki grup ilaç kullanılmaktadır; immün modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (193,194).

2.1.11.1. İnterferon/Pegile İnterferonlar

PegIFN, yüksek etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeniyle standard interferonların yerini almıştır. PegIFN yanıt hızlarının yüksek olmasına karşın, uzun süreli izlemde relaps hızlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak kullanımının yararlı olabileceği düşünülen bazı hastalarda kullanılabilir.

Başlangıç ve tedavi sonu viral yük, yaş ve genotipe göre virolojik yanıt öngörülebilmektedir. HBV DNA 2000-20 000 IU/mL olan ve ALT düzeyi >2 NÜS(normal üst sınır) veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda önerilmektedir (186).

2.1.11.2. Lamivudin

Lamivudin, 1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır ve HBV enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir. Direnç saptanan hastalarda

karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımları önemli değişiklikler geçirmiştir (195,196). Kısa süreli kullanımda Lamivudin ile yüksek bir yanıt hızı elde edilirken, uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonuna bağlı olarak biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir. Bu nedenle günümüzde Lamivudinin uzun süreli tedavi gerektiren kronik hepatit B için ilk seçenekler arasında yer almaması daha uygun görülmektedir (197,155). Lamivudin tedavisi immünosüpresif tedavi alan hastalarda kısa süreli kullanımlarda ön plana geçmektedir.

2.1.11.3. Adefovir Dipivoksil

Adefovir, nükleotid analogu olan bir ön ilaçtır ve HBV tedavisinde kullanım onayını 2002 yılında almıştır (198). İlaça direnç oranları yüksek olduğundan kullanımı lamivudin dirençli vakalarda adefovirin tedaviye eklenmesi şeklinde olmuştur. Kronik HBV tedavisinde kullanıldığı 10 mg/gün dozunda yan etkiler plasebo ile benzer bulunmuştur (199,200). En sık görülen yan etkiler; faranjit, halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve flu-like semptomlardır (201,202). Adefovirin en önemli yan etkisi doz bağımlı ortaya çıkan renal toksisitedir. Kreatinin değerlerinde yükselme ve hipofosfatemi yanında proksimal tübüler disfonksiyon oluşturarak Fankoni Sendromuna neden olabilmektedir (202).

2.1.11.4. Telbivudin

Telbivudin, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır (203,204). Telbivudin, timidin nükleosid analogu olup, lamivudin ve adefovire göre daha potent viral inhibisyon sağlamasına rağmen, ilaca karşı yüksek rezistans gelişimi kullanımını sınırlamıştır (186,205). Telbivudin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜS YE), nazofaranjit, yorgunluk ve baş ağrısıdır. Kreatinin kinaz (CK) yükselmesi sık görülmesine rağmen genellikle asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir. İlaç kesilmesini gerektiren CK yüksekliği nadiren görülür(202). Telbivudinin tek başına kullanımı ile ilişkili yan etkiler yanında, kombinasyon tedavilerinde telbivudinin eklenmesinin yan etkiler üzerine

etkisi de değeriendirilmiştir. Lamivudin ile kombine edilen telbivudin ek bir yan etkiye neden olmazken, interferon ile kombine edilmesi %17 oranında periferik nöropati gelişimine neden olmuştur (206,207). Bu sonuca göre telbivudinin interferon ile kombine edilmesi önerilmemektedir. Telbivudin ile ilişkili ilginç bir bulgu renal protektif etkisidir. Kullanılan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) arttığı gözlemlenmiştir. Bu özelliğinden dolayı bazı merkezlerce kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda öncelikli tercih nedeni olmuştur (208,155).

2.1.11.5. Entekavir

Entekavir, HBV tedavisinde kullanım onayını 2005 yılında almıştır ve Tenofovir dışındaki nükleoz(t)id analogları (NA) ile karşılaştırıldığında, genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü HBV DNA baskılaması sağlamaktadır. Entekavir ile yapılan birçok çalışmalarda HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif hastalarda genotipik direnç hızlarının düşük (%1,2) olduğu görülmektedir (209). Direnç gelişme hızı düşük olmakla birlikte “sıfır” da olmadığı için yakın izlem önerilmektedir (209,155). Lamivudin ile aynı direnç profiline sahip olduğundan Lamivudin direnci olan hastalarda kullanılmaması daha uygundur.

2.1.11.6. Tenofovir

Tenofovir, kronik hepatit B tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiş, yapısal olarak adefovire benzeyen bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. Yedinci yılında tenofovire direnç saptanmamıştır (210). Kategori B olması nedeniyle gebelerde yeğlenmesi önerilmektedir. Günümüz koşullarında en uygun tedavi protokolleri arasında yer almaktadır (210,155).

2.1.11.7. Emtrisitabin

HIV tedavisi için onay alan emtrisitabin, kronik hepatit B’li hastalarda, faz III çalışmada, günlük 200 mg dozunda kullanımı sonrasında, viral baskılanma ve histolojik iyileşme açısından lamivudin ve adefovir etkinliğine dair 1 yılda elde edilen verilerle benzer sonuçlar ortaya konulmuştur (211).

2.1.12. Hepatit B Virüsünden Korunma

Kronik HBV enfeksiyonunda, antiviral tedavide başarı oranı, tedaviye cevap veren hastalarda dahi %40-50 oranındadır, ayrıca bu ilaçlar kişiye ve ülke ekonomisine yük getirmektedir. Günümüz koşullarında tedavinin yeterli olmayışı profilaksiyi tümüyle ön plana çıkarmıştır.

2.1.12.1. Bulaşın Azaltılması

Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksel HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, 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 (59,212). Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde ise aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (6,212).

2.1.12.2. Pasif Korunma (İmmünoprofilaksi)

Pasif olarak aktarılan Anti-HBs antikorlarının akut hepatit B gelişmesini önlemesi gerçeğine dayanarak HBV ile temastan sonra kısa süre içinde yüksek titrede anti-HBs içeren hepatit B hiperimmünoglobulini (HBIG) uygulanması, enfeksiyondan korunmada etkili olmaktadır. HBIG 100-200 IU/mL Anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. HBV ile karşılaşma sonrasında HBV aşısı ile birlikte uygulanan HBIG, HBsAg pozitif annelerin bebeklerinin korunmasında, HBsAg pozitif kan veya vücut sıvılarıyla perkutan veya mukozal temaslının korunmasında ve HBsAg pozitif kişi ile cinsel temaslının korunmasında etkili olmaktadır. Taşıyıcı anne bebeğine doğumdan sonra 12 saat içinde 100 IU, diğer temas durumlarında ise ilk 48 saat içinde 800 IU intramusküler olarak önerilmektedir. HBIG karaciğer nakli sonrasında HBV enfeksiyonu rekürrensini önlemek için uzun süre uygulanmaktadır (30,26).

2.1.12.3. Aktif Korunma (Hepatit B Aşılması)

Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından beri ticari olarak bulunmaktadır. İlk geliştirilen aşılar HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden saflaştırılmış HBsAg içermektedir. Daha sonra gen teknolojisi kullanılarak, HBsAg kodlayan genin maya veya memeli hücrelerine transfeksiyonu yoluyla elde edilen saflaştırılmış HBsAg rekombinant aşılar geliştirildi. HBV aşısının etkinliği anti-HBs gelişmesi ile izlenebilmektedir(26).

Temas öncesi aktif bağışıklamada hepatit B aşısı tüm yenidoğan ve infantlara, daha önce aşılanmamış çocuk ve adolesanlara, yüksek risk grubunda olan erişkinlere önerilir (213). Aşılamada genellikle 0., 1. ve 6. aylarda uygulanan üç dozlu şema kullanılmaktadır. Çocuklara 10 mcg, erişkinlere 20 mcg intramusküler yapılır. Sağlıklı çocuklarda rekombinant aşının üç doz olarak kas içi uygulanması sonucu %95-99’unda koruyucu düzeyde antikor oluşur. Primer aşılamadan sonra 10 mIU/mL üzerindeki anti-HBs yanıtı veren kişilerde klinik hastalık ve kronik enfeksiyona karşı tam korunma sağlanmaktadır. Anti-HBs düzeyi aşıdan sonra 6 ay içinde ölçülen en yüksek antikor düzeyi ile ilişkilidir. 1000 mIU/mL üzerindeki antikor yanıtı saptananlar 5 yıldan daha uzun süre korunmaktadır. Çocuklar ve adolesanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturdıkları için, uygun antikor düzeyi erişkinlere göre daha uzun süre devam etmektedir. Anti-HBs yaklaşık 5 yıl sonra koruyucu düzeyin altına inmiş olsa bile, aşılamadan sonra immünolojik bellek geliştiğinden HBV ile karşılaşıldığında anamnestic yanıt verilmektedir. Eğer bu dönemde tek doz aşı yapılırsa, bu yanıt daha da artmaktadır, rapel doza gerek yoktur (26,116).HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde HBIG ile birlikte HBV aşısının uygulanması ile %79-98 oranında korunma sağlanabilmektedir. Aşı içindeki thimerosal’in bebeklerde diğer aşılarla birlikte civa karşılaşmasını arttırması ve intoksikasyona neden olabilmesi nedeniyle thimerosal içermeyen HBV aşıları kullanıma sunulmuştur. Özellikle altı ayın altındaki bebeklerde bu aşılar önerilmektedir (26).

Ülkemizde ulusal hepatit B aşılması ilk kez 1998 yılının ağustos ayından itibaren sıfır yaş grubunda rutin aşılamaya programına alınmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı

tarafından ithal edilen maya türevi bir aşı olan ve Güney Kore’de üretilen aşı (Euvax-B, LG Chemical Ltd.) kullanılmıştır. 0., 1. ve 6. ay şemasıyla 10 mcgr dozda aşılalmaya başlanmıştır (214).

1998 yılında yayınlanan ilk genelgede aşının uygulanması için 0., 3. ve 9. ay; 3., 4. ve 9. ay ya da ilk doz çocuk görüldüğünde, ikinci doz bir ay sonra, son doz ise ikinci dozdan beş ay sonra olmak üzere üç ayrı seçenek önerilmiştir. Daha sonra 2000 yılında konuyla ilgili olarak yayımlanan bir diğer genelgede ulusal hepatit aşılamasında öncelikle 0–11 aylık bebeklerin aşılacağı, aşı şemasının 3, 4 ve 9.ay şeklinde uygulanacağı belirtilmiştir. 2003 yılında yayınlanan genelgede aşının 0, 2, 9. aylarda uygulanacağı, doğumda tespit edilemeyen bebeklere ilk karşılaşmada 1. doz, en az bir ay sonra 2. doz, ikinci dozdan 5 ay sonra 3.doz hepatit B aşısı uygulanacağı bildirilmiştir (215,26). Sağlık Bakanlığı 2009 aşı takviminde 0.,1. ve 6.aylarda aşı uygulanması önerilmektedir.

Aşının en sık görülen yan etkileri, enjeksiyon yerinde ağrı ve eritem, yorgunluk, baş ağrısı, hafif ateş olarak saptanmıştır. Gebelerin, kan ve kan ürünlerinin taranması, güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu, mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler hastalığın bulaşmasını azaltmada önemlidir (26).

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN ÖRNEKLERİN TEMİNİ

Bu çalışmada, 1 Ocak 2016-1 Ocak 2017 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı poliklinikleri ,Kadın Doğum poliklinikleri ve yetişkin hasta polikliniklerine başvuran ve yaş farkına bakılmadan HBsAg ve/veya Anti-HBs düzeyleri ölçülen hastalar örneklem grubu olarak seçildi. Örneklem grubunu oluşturan hastalara ait veriler hastane Bilgi İşlem Sistemi kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi ve hastalar farklı şekillerde gruplandırıldı:

- i. **Cinsiyete göre:**Hastalar cinsiyetlerine göre “*Kadın*” ve “*Erkek*” olarak gruplandırıldı.
- ii. **Yaş aralığına göre:** Doğum tarihlerinden hesaplanan yaş aralıklarına göre “*0-7 yaş*”, “*8-14 yaş*”, “*15-19 yaş*”, “*20-31 yaş*”, “*32-50 yaş*” ve “*50 yaş üstü(>50 yaş)*” olarak 6 gruba ayrıldı.
- iii. **Aşılanma durumlarına göre:** Yaş grupları değerlendirilirken ayrıca iki önemli tarihe dikkat edildi. Birincisi, Türkiye’de HBV perinatal geçişinin önlenmesi için çok kapsamlı bebek aşılama programının başladığı 1998 idi. Bu nedenle, hastaların serolojik gösterge analiz tarihleri göz önünde tutularak 1998 tarih ve sonrası doğanlar (19 yaş ve altı) tüm genç hastaların “*Tam aşı*” olduğu düşünüldü. İkinci önemli tarih 1986’da, bir rekombinant hepatit B aşısı ABD’de lisanslandı. Bu nedenle, 20 ila 31 yaşları arasındaki hastalar, olası aşılanmış hastalar olarak “*Kısmen aşı*” kabul edildi. 29 yaşından büyük hastalar ise, aşılanmamış kabul edilerek “*Aşısız*” olarak değerlendirildi.

Ayrıca 18 yaş ve altı “*Çocuk*”, 19 yaş ve üzeri ise “*Yetişkin*” olarak da bir ayırım yapıldı. Hem çocuk hem de yetişkin gruplarına ayrıca kendi içerisinde tekrar cinsiyete göre bir ayırım daha yapıldı.

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 06.02.2019 tarih ve 22 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.2. SEROLOJİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Serum örneklerindeki HBsAg ve anti-HBs düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında belirlendi. HBsAg düzeyi 1 IU/mL ve üzeri (≥ 1 IU/mL) olanlar ile anti-HBs düzeyi 10 mIU/mL ve üzeri (≥ 10 mIU/mL) olanlar pozitif kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen bulguların değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Widows 22.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastane Bilgi İşlem Sistemi kayıtlarından geriye dönük olarak yapılan tarama sonucunda HBsAg (31.259 hasta) ve anti-HBs (13.467 hasta) düzeyleri ölçülmüş olan toplamda 44.726 hasta çalışmaya dahil edildi.

Cinsiyete göre yapılan gruplandırmada, HBsAg düzeyleri ölçülmüş olan 3.674 (%11,8) erkek ve 27.585 (%88,2) kadın olmak üzere toplamda 31.259 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması $33,3 \pm 10,7$ yıl olarak bulundu. Erkek hastaların %3,1'inde (115/3.674) ve kadın hastaların ise %1,7'sinde (481/27.585) HBsAg seropozitiflik saptandı. Tüm hastalar için HBsAg prevalansı %1,9 (596/31.259) olarak belirlendi. Bununla birlikte, 13.467 hastanın anti-HBs seviyeleri belirlenmiş; bu hastaların %37,3'ü (3.672 hasta) erkek ve %72,7'si (9.795 hasta) kadın idi. Bu hastaların yaş ortalamaları $33,9 \pm 11,0$ yıl olarak bulundu. Anti-HBs seropozitiflik, erkekler için %28,4 (1.043/3.672) ve kadınlar için %33,2 (3.255/9.795) olarak tespit edilirken tüm hastalar için ise; %31,9 (4.298/13.467) olarak saptandı (Tablo 4.1). Ayrıca, erkek ve kadın hastaların hem HBsAg hem de anti-HBs prevalansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0,05$).

Tablo 4.1. Cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı

Serolojik belirteçler	Erkek		Kadın		Toplam		p ^a
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
HBsAg (+)	115/3.674	3,1	481/27.585	1,7	596/31.259	1,9	<0,05
Anti-HBs (+)	1.043/3.672	28,4	3.255/9.795	33,2	4.298/13.467	31,9	<0,05

^a Pearson Chi-Square testiyle elde edilen anlamlılık değerleri

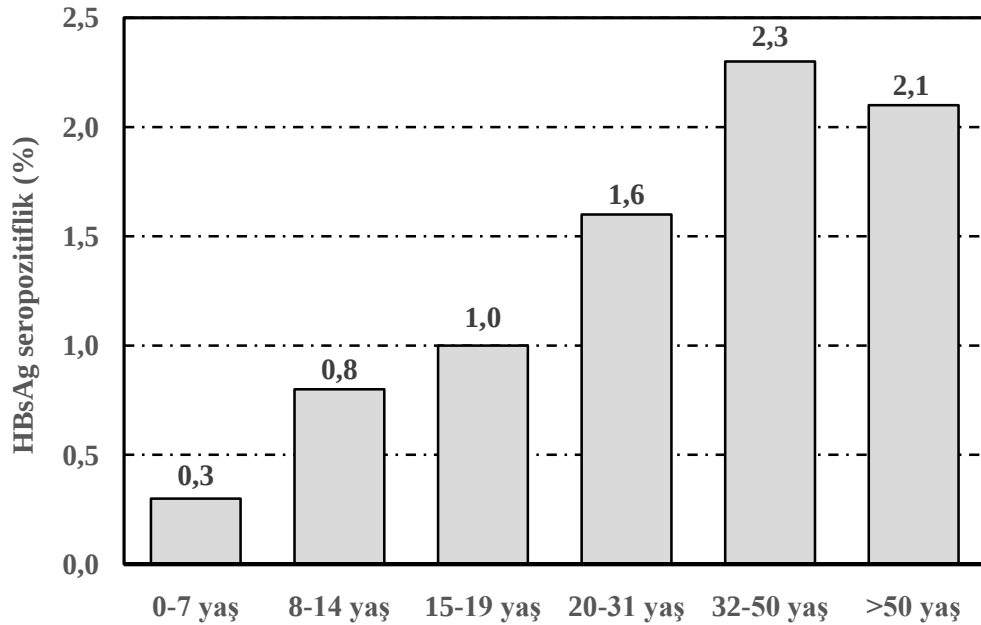
Yaş aralığına göre yapılan gruplandırmada, HBsAg seroprevalansı için 0-7 yaş grubunda 290, 8-14 yaş grubunda 236, 15-19 yaş grubunda 1.126, 20-31 yaş grubunda 13.175, 32-50 yaş grubunda 14.329 ve 50 yaş üstü grubunda ise 2.103 hasta vardı (Tablo 4.2). Sadece 1 hasta ile 0-7 yaş grubunda (%0,3) en düşük; 32-50 yaş grubunda (%2,3) ise, 327 hasta ile en yüksek düzeyde HBsAg seropozitiflik tespit

edildi. Hastaların gruplardaki yaşlarının artmasıyla HBsAg seropozitifliklerinin de arttığı görüldü (Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre hastaların HBsAg ve anti-HBs prevalansları

Yaş grupları	HBsAg (+)		p ^a	Anti-HBs (+)		p ^a
	n	%		n	%	
0-7 yaş	1/290	0,3	<0,05	186/261	71,3	<0,05
8-14 yaş	2/236	0,8		122/224	54,5	
15-19 yaş	11/1.126	1,0		282/339	83,2	
20-31 yaş	211/13.175	1,6		1.627/4.859	33,5	
32-50 yaş	327/14.329	2,3		1.766/6.886	25,6	
>50 yaş	44/2.103	2,1		315/898	35,1	
Toplam	596/31.259	1,9		4.298/13.467	31,9	

^a Pearson Chi-Square testiyle elde edilen anlamlılık değerleri

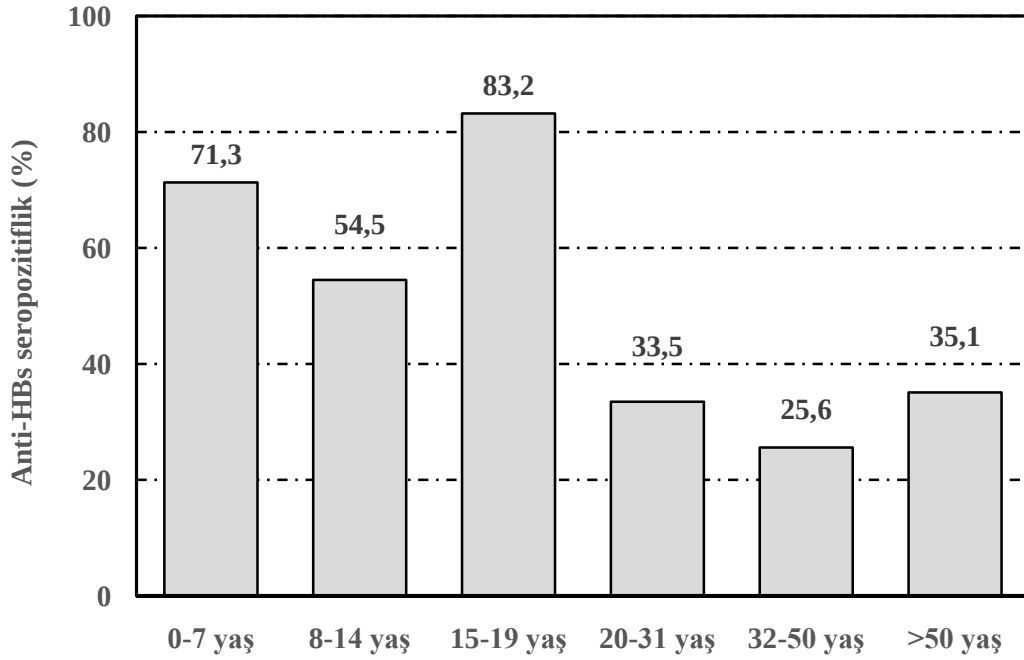


Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre HBsAg seropozitiflik dağılımı

Bununla birlikte, anti-HBs seropozitiflik, 0-7 yaş grubunda %71,3 (186/261), 8-14 yaş grubunda %54,5 (122/224), 15-19 yaş grubunda %83,2 (282/339), 20-31 yaş grubunda %33,5 (1.627/4.859), 32-50 yaş grubunda %25,6 (1.766/6.886) ve 50

yaş üstü grubunda ise, %35,1 (315/898) olarak belirlendi (Şekil 4.2). Ayrıca her iki seroprevalans için 20 yaş ve üstü hastaların çoğunlukta olduğu görüldü.

Cinsiyete göre gruplandırmada olduğugibi yaş gruplarına göre hem HBsAg hem de anti-HBs prevalansları arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitiflik dağılımı

18 yaş ve altı hastaların oluşturduğu çocuk grubunun da HBsAg ve anti-HBs seroprevalansları çalışıldı. Tüm çocuk hastalara dair seropozitiflik, HBsAg için %0,8 (10/1.226) ve anti-HBs için %71,2 (539/757) olarak belirlendi. HBsAg düzeyleri belirlenen 1.226 çocuğun 2'si (%0,6) erkek ve 8'i (%0,9) kız olmak üzere toplam prevalans %0,8 olarak saptandı. Buna ilaveten, erkek çocuklar için %68,4 (229/335), kız çocuklar için %73,5 (310/422) olmak üzere toplamda %71,2 (539/757) anti-HBsseropozitiflik tespit edildi.

Cinsiyete ve yaş aralığındaki grupların aksine çocuklar için cinsiyetler arasında hem HBsAg hem de anti-HBs prevalansları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Çocuklara ait seroprevalans sonuçları Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3. Çocuklarda(0-18 yaş) cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı

Serolojik belirteçler	Erkek		Kız		Toplam		p ^a
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
HBsAg (+)	2/355	0,6	8/871	0,9	10/1.226	0,8	>0,05
Anti-HBs (+)	229/335	68,4	310/422	73,5	539/757	71,2	>0,05

^aFisher's Exact testiyle elde edilen anlamlılık değerleri

19 yaş ve üzeri hastaların bulunduğu yetişkin grubunun seroprevalansının değerlendirilmesi sonucunda, hasta sayısı bakımından daha düşük olmasına rağmen erkeklerin (113/3.319, %3,4) HBsAg seropozitifliğinin kadınlarınkinin (473/26.714, %1,8) hemen hemen 2 katı olduğu; ancak HBsAg'nin tam tersine bu kez kadınların (2.945/9.373, %31,4) anti-HBs seropozitifliğinin erkeklerinkinden (814/3.337, %24,4) daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.4).

Bununla birlikte, yetişkin tüm hastalar için HBsAg ve anti-HBs prevalansları sırasıyla; %2,0 ve %29,6 olarak belirlendi ve yetişkinlerde cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs prevalansında çocuklarınkinin aksine anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.4. Yetişkinlerde cinsiyete göre HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı

Serolojik belirteçler	Erkek		Kadın		Toplam		p ^a
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
HBsAg (+)	113/3.319	3,4	473/26.714	1,8	586/30.033	2,0	<0,05
Anti-HBs (+)	814/3.337	24,4	2.945/9.373	31,4	3.759/12.710	29,6	<0,05

^a Pearson Chi-Square testiyle elde edilen anlamlılık değerleri

Çocuklar ve yetişkinlerin seropozitiflikleri karşılaştırıldığında, HBsAg prevalansı açısından yetişkinlerinkinin (%2,0) çocuklarinkinden (%0,8); anti-HBs bakımından ise tersine çocuklarınkinin (%71,2) yetişkinlerinkinden (%29,1) 2 kattan

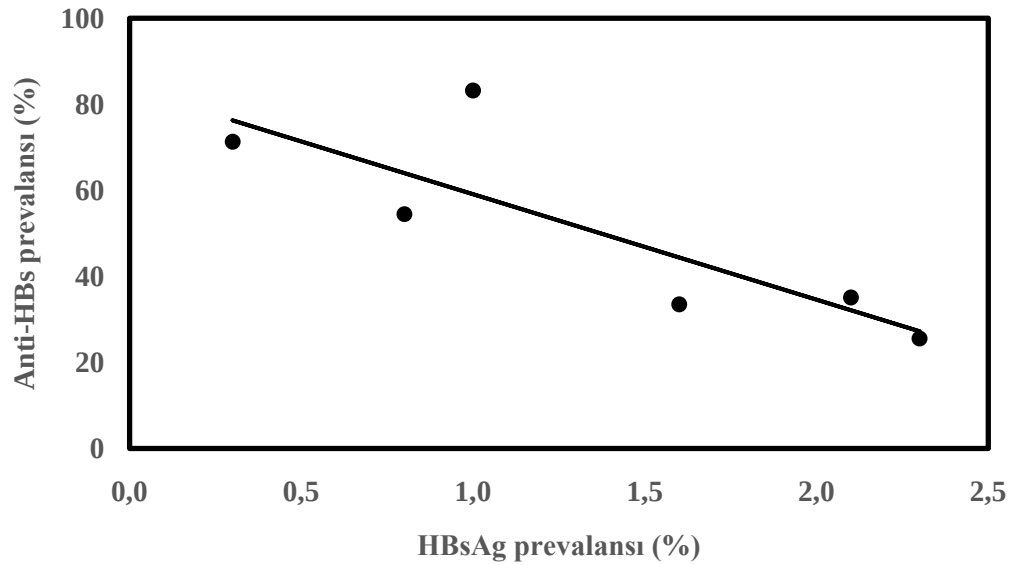
daha yüksek düzeylerde olduğu belirlendi (Tablo 4.5). Yine her iki prevalans için anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Çocuk ve yetişkinlerde HBsAg ve anti-HBs seropozitiflik dağılımı

Serolojik belirteçler	Çocuk		Yetişkin		Toplam		p^a
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
HBsAg (+)	10/1.226	0,8	586/30.033	2,0	596/31.256	1,9	<0,05
Anti-HBs (+)	539/757	71,2	3.759/12.710	29,1	4.298/13.467	31,9	<0,05

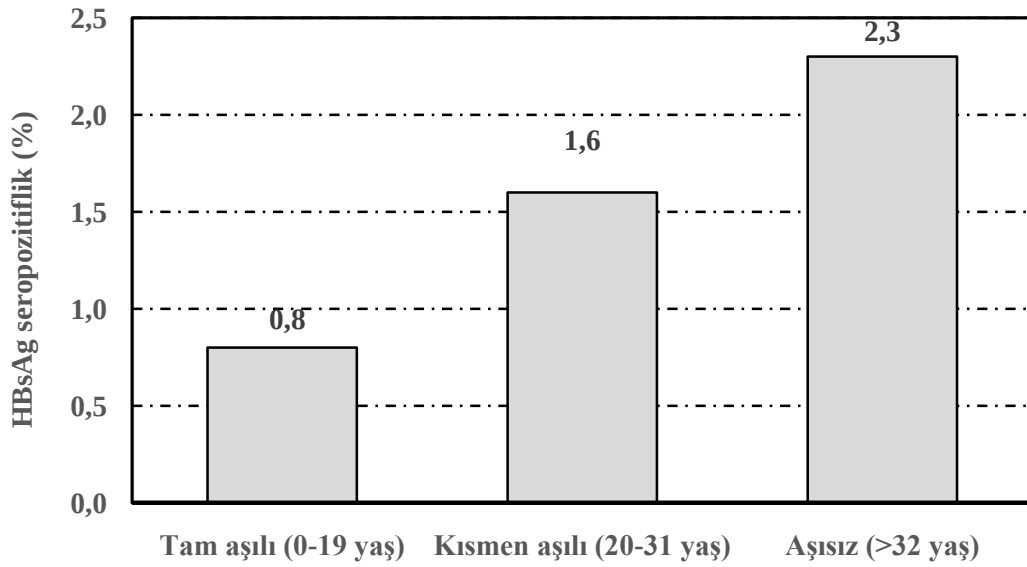
^a Pearson Chi-Square testiyle elde edilen anlamlılık değerleri

Yaş gruplarına göre serolojik prevalansların değişimleri Pearson korelasyon testleriyle gerçekleştirildi. Hasta yaş grubunun artışı ile HBsAg prevalansı arasında pozitif oldukça güçlü ve anlamlı bir korelasyon belirlendi ($r = 0,964$, $p<0,05$). Aynı zamanda anti-HBs prevalansı ile yaş gruplarının artışı arasında da güçlü fakat negatif yönde bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0,735$); ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte, Şekil 4.3'te de açık bir şekilde görüldüğü üzere HBsAg ve anti-HBs prevalansları arasında da negatif oldukça güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,831$, $p<0,05$).

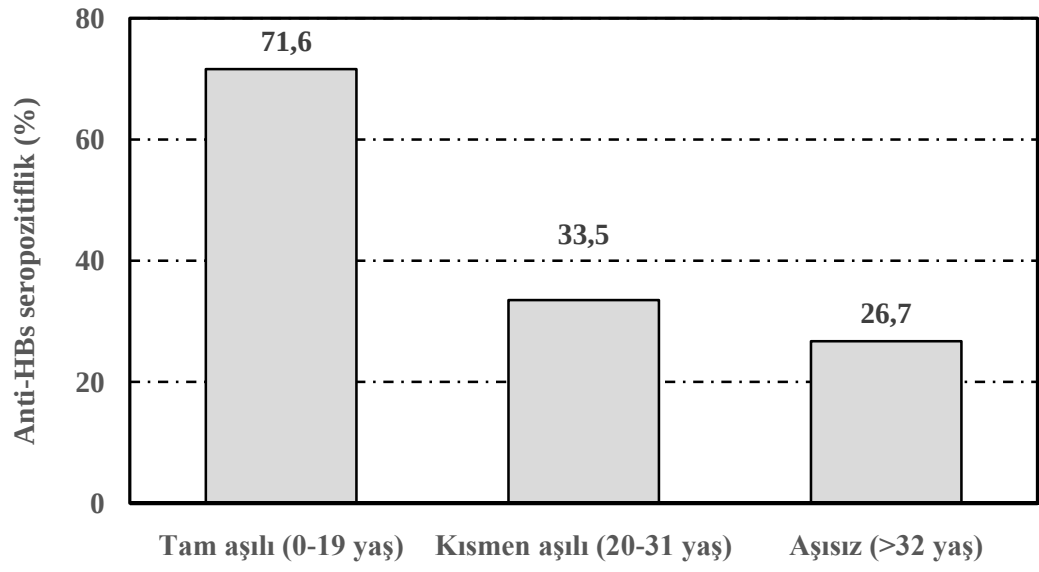


Şekil 4.3. HBsAg ve anti-HBs seropozitiflikleri arasındaki korelasyon

Aşılama durumuna göre yapılan gruplandırmada, tam aşıli hastalarda %0,8 (14/1.652), kısmen aşıli hastalarda %1,6 (211/13.175) ve aşısız hastalarda %2,3 (371/16.432) HBsAg seropozitiflik belirlendi (Şekil 4.5). Tam aşıli, kısmen aşıli ve aşısız gruplar için anti-HBs seropozitiflik sırasıyla; %71,6; %33,5 ve %26,7 olarak tespit edildi (Şekil 4.5). Beklendiği gibi aşılama durumuyla hastaların yaşlarının artışıyla HBsAg seropozitifliği artarken anti-HBs seropozitifliği aynı şekilde azalmaktadır. Aşılama durumu ile her iki prevalans arasında da anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).



Şekil 4.4. Aşılama durumuna göre HBsAg seropozitiflik dağılımı



Şekil 4.5.Aşılama durumuna göre anti-HBs seropozitiflik dağılımı

5. TARTIŞMA

Yaş farkına bakılmaksızın tüm yaş gruplarında hepatit B seroprevalansının belirlenmesi ve 1998'de başlayan ulusal hepatit B aşılama programının etkisinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmada, HBsAg (31.259 hasta) ve anti-HBs (13.467 hasta) düzeyleri belirlenmiş toplamda 44.726 hasta çalışmaya dahil edildi. Cinsiyete göre yapılan gruplandırmada, 115 (%3,1)erkek ve 481 (%1,7) kadın; aşılama durumuna göre sınıflandırmada, 14 (%0,8) muhtemel tam aşılı, 211 (%1,6) kısmen aşılı ve 371 (%2,3) aşısız; yaş grubuna göre ise, 1 (%0,3) 0-7 yaş, 2 (%0,8) 8-14 yaş, 11 (%1,0) 16-19 yaş, 211 (%1,6) 20-31 yaş, 327 (%2,3) 32-50 yaş ve 44 (%2,1) 50 yaş üstü toplamda 596 hastada HBsAg seropozitiflik tespit edildi. Tüm popülasyon için HBsAg seroprevalansı %1,9 (596/31.259) olarak saptandı.

Dünyada en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olan hepatit B virüs prevalansı farklı coğrafik bölgelerde, yüksek (>%8), orta (%2-8) ve düşük (<%2) olarak değişik oranlarda görülmektedir(123).Küresel düzeyde, HBV prevalansının 1990'da%4,2'den 2005'te %3,7'ye düştüğü tahmin edilmektedir(120).2015'te ise, genel popülasyonda HBV'nin global prevalansı %3,5 olarak saptanmıştır. Prevalans Afrika'da (%6,1) ve Batı Pasifik Bölgesi'nde (%6,2) en yüksek oranda iken; Kuzey Amerika ve Avustralya'da %0,2-0,5 arasında değişmektedir(130,129). Avrupa Birliği ülkelerini kapsayan coğrafyadagenel popülasyondaki kronik hepatit B prevalansı İrlanda ve Hollanda'da% 0,1'den Romanya'da %5,5'e kadar değişmektedir ve HBsAg için tahmin edilen prevalans, bir bütün olarak %1 civarındadır(216). Türkiye'nin içinde bulunduğu Akdeniz bölgesi orta düzeyde endemisite gösterir ve ülkemizin çeşitli bölgelerindeki HBsAg seropozitifliğinin %2-8 arasında olduğu rapor edilmiştir (217).

Ülkemizde 1972'den beri farklı gruplar üzerinde HBsAg prevalans araştırmaları yapılmaktadır (218).İlk çalışmalar genellikle risk gruplarının dahil edildiği araştırmaları içerirken daha sonraki çalışmalar toplumun tamamını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bununla birlikte, ülkemiz için HBsAg pozitifliğinin %1,0-14,3 ve anti-HBs pozitifliğinin ise %20,6-52,3 arasında olduğu bildirilmiştir (219,220). Sivas ilinde 1995 yılında genel popülasyon üzerinde yapılan

bir çalışmada, HBsAg seropozitiflik %7,5 ve anti-HBs seropozitiflik ise, %27,5 olarak bildirilmiştir (221). 1995 yılında Samsun'da yapılan diğer çalışmada, 16 yaş ve altındaki 1.316 hastada HBsAg seroprevalansı %3,2 ve anti-HBs prevalansı ise %13,3 olarak bulunmuştur(222). Trabzon'da 1996'da yapılan başka bir çalışma sonucunda HBsAg ve anti-HBs seropozitiflikleri sırasıyla; %8,0 ve %31,5 olarak rapor edilmiştir (223). Haziran 1998-Eylül 1999 tarihleri arasında Kırıkkale Devlet Hastanesi (2237 hasta) ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniklerine (1285 hasta) herhangi bir nedenle başvuran 1-70 yaş arasında toplam 3.522 hastanın dahil edildiği bir araştırmada, HBsAg seroprevalansı %1,3 ve anti-HBs seroprevalansı %10,1 tespit edilmiştir (224). Malatya ilinde Şubat 2000 ve Nisan 2000 ayları arasında 646 kişinin katılımıyla yapılan araştırmada, HBsAg seropozitifliğinin %6,0 olduğu bildirilmiştir (225). Denizli ilinde Şubat 2007-Nisan 2007 tarihleri arasında aile sağlığı merkezlerine başvuran 560 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitiflik %4,8 ve anti-HBs seroprevalansı ise %31,25 olarak tespit edilmiştir (226). Aksaray ili Devlet Hastanesine 5 Şubat 2007 - 16 Şubat 2007 tarihleri arasında değişik amaçlarla başvuran 1.143 hasta üzerinde yapılan çalışmada HBsAg pozitiflik %4,4 ve anti-HBs pozitiflik ise % 30,8 olarak belirlenmiştir (227). Samsun Doğum ve Çocuk Hastanesine Ocak 2007-Kasım 2009 tarihleri arasında başvuran 12.057 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, toplam popülasyonda, HBsAg seropozitiflik %3,8 ve anti-HBs seropozitiflik %32,6 olarak tespit edilmiştir(228). 3 Mart 2010 ve 8 Mart 2011 tarihleri arasında çeşitli şikâyetlerle Batman Bölge Devlet Hastanesi polikliniklerine başvurmuş 11.131 hastanın %12,6'sında HBsAg ve 10.957 hastanın ise, %48,06'sında anti-HBs pozitifliği saptanmıştır (229). İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 22.351 hastada HBsAg ve 21.054 hastada anti-HBs testleri çalışılmış ve pozitiflikler sırasıyla; %4,05 (907 hasta) ve %38,42 (8090 hasta) olarak saptanmıştır(230). 2 yıl boyunca İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran hastalardan randomize olarak seçilen 1.000 vakada yapılan araştırmada %9,6 oranında HBsAg ve %24,5 oranında anti-HBs seropozitifliği rapor edilmiştir(231). Ocak 2014-Mayıs 2016 tarihleri arasında, bir Karadeniz kıyı kenti olan Samsun'da üçüncü derece bir hastaneye başvuran her yaştan 101.648 hastanın değerlendirdiği çalışmada, HBsAg

ve anti-HBs seropozitiflikleri sırasıyla; %4,0 ve %38,3 olarak bulunmuştur(219).Ülkemizde toplum genelinde HBsAg pozitifliği %1,0-14,3 arasında bildirilirken, 2008 yılında Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yürüttüğü epidemiyolojik bir çalışmaya göre de HBsAg pozitifliği %2,46 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre en yüksek oran %4,1 ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde saptanırken en düşük oran %1,7 ile Karadeniz bölgesinde bulunmuştur (232,229). Yine ülkemizde 1999-2009 yılları arasında HBsAg prevalansı ile ilgili yapılan 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucunda, toplumda HBsAg pozitifliğinin %4,57 olduğu rapor edilmiştir. Bu değerler göz önüne alındığında ülkemiz orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Batı bölgelerinde oran %3,47 (1.055.908 kişi), İç Anadolu'da %4,86 (1.366.314 kişi), Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6,72 (871.854 kişi) olarak bulunmuştur(233).Bu çalışmada tespit edilen %1,9 HBsAg pozitifliği, gerekTürkiye'nin içinde bulunduğu orta endemisite bölgelerindeki oranlardangerekse de yukarıda özetlenen çalışmalardan elde edilen verilerden daha düşüktür. Çalışılan bölgede HBsAg pozitiflik oranının düşük çıkması bu bölgede ikamet eden toplumun bilinçli ve sosyoekonomik düzeyinin iyi olmasından kaynaklanabilir. Yine bu çalışmada elde edilen %31,9 anti-HBs seropozitifliği, hem ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarında öngörülen %20,6-52,3 aralığına düşmekte hem de yukarıda özetlenen literatür verileriyle uygunluk arz etmektedir(234,231,220,235,229).

Bu çalışmada, HBsAg düzeyleri ölçülmüş olan 31.259 hastanın genel popülasyonda %88,2'si kadın, %11,8'i erkektir. Kadın hasta sayısı erkeklere nazaran çok fazla olmasına rağmen HBsAg pozitifliğinin erkeklerde (%3,1)kadınlara (%1,7) oranla oldukça yüksek ve cinsiyetler arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).Bunun tam tersine kadınlarda (%33,2) anti-HBs seropozitiflik oranı erkeklerinkinden (%28,4) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıkla daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu sonuçlarla uyumlu olarak literatürde HBV seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu ifade edilmekle birlikte bir kısım çalışmalarda anlamlı bir farklılığın olduğu (226,219,225,236-241,229,231) bir kısım çalışmada ise anlamlı bir farklılığın bulunmadığı (242-246) rapor edilmiştir. Buna ilaveten, DSÖ'nün gerçekleştirdiği metaanalizde cinsiyete göre HBsAg

prevalansına bakıldığında, kadınlarda %3,5 ve erkeklerde %3,9 oranıyla anlamlı bir fark bulunmamıştır. 2009 yılı TÜİK verilerine göre hesaplanan 20 yaş üzeri Türkiye nüfusunun cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında erkek hasta oranının beklenenden daha fazla, kadın hasta oranının da beklenenden daha az olduğu görülmektedir. Türkiye genelinde erkeklerin tüm nüfusa oranı %50,2 iken hepatit B'li hastalarda bu oran %61,7'dir. Buna dayanarak erkeklerde hepatit B riskinin kadınlara göre yaklaşık 1,5 kattan daha yüksek olduğu söylenebilir. Buna ilaveten, risk faktörleri ile daha sık karşılaşılıyor olmaları da HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık görülmesinin de bir nedeni olarak düşünülebilir (247).

Hastaların doğum tarihleri göz önünde tutularak HBV aşısının Türkiye'de kapsamlı olarak başlatıldığı 1998 yılından sonra doğanların tam aşı, 1986 yılında HBV aşısının lisanslandığı için 1986-1998 yılları arasında doğanların kısmen aşı ve 1986 yılından önce doğanların ise aşısız olarak değerlendirildiği aşılama durumuna göre gruplandırmada, beklendiği gibi HBsAg pozitifliğinin tam aşı (%0,8), kısmen aşı (%1,6) ve aşısız (%2,3) grup şeklinde arttığı ve bununla birlikte anti-HBs pozitifliğinin ise, tam aşı (%71,6), kısmen aşı (%33,5) ve aşısız (%26,7) grup şeklinde düştüğü saptandı. Samsun'da üçüncü düzey bir hastaneye başvuran her yaştan hasta üzerinde yapılan çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Samsun ilinde yapılan bu çalışmada, tam aşı, kısmen aşı ve aşısız gruplar için HBsAg pozitiflikler sırasıyla; %1,10; %3,58 ve %4,27 ve aynı gruplar için anti-HBs seropozitiflikler ise sırasıyla; %82,40; %51,51 ve %33,90 olarak rapor edilmiştir (219).

Yaş aralığına göre yapılan gruplandırmada HBsAg seropozitifliği incelendiğinde, oran yaş ile giderek artmakta 32-50 yaş grubunda (%2,3) en yüksek seviyeye çıkmakta daha sonra ise 50 yaş üstü hastalarda (%2,1) nispeten azalmaktadır. Bu durum, HBsAg taşıyıcılarının yaş ilerledikçe HBV enfeksiyonu sonrasında gelişen patolojilerle karşılaşması nedeniyle ileri yaşlara ulaşamamaları olarak açıklanabilir 2007-2009 yıllarında Samsun'da yapılan bir çalışmada da, diğer yaş gruplarına oranla 1998 yılı aşılama programından önce doğanlarda (11-18 yaş) oldukça yüksek (%6,5-8,2) oranda olduğu bildirilmiştir (228). Yine Samsun'da yapılan başka bir çalışmada ise; aşılama programından önce doğanlarda (19 yaş ve

üzeri) (%2,01-5,75) HBsAg pozitifliği 0-18 yaş grubundan (%1,1) oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir (219).HBsAg pozitiflik açısından bu çalışmada yaş gruplarına göre elde edilen sonuçlar hem yukarıdaki çalışmaların hem de literatürdeki diğer araştırmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (248,239,236). Yaş grubuna göre bu kez anti-HBs pozitifliği incelendiğinde, 0-19 yaş arasındaki gruplarda (0-7 yaş, 8-14 yaş ve 15-19 yaş) oldukça yüksek oranlar (%54,5-83,2) gözlenmesine rağmen özellikle aşılama programından önce doğan yaş gruplarında (20-31 yaş, 32-50 yaş ve 50 yaş üstü) anti-HBs seropozitifliği %25,6-35,1 gibi düşük oranlarda saptanmıştır. Her ne kadar yaş ile anti-HBs seropozitifliği azalsa da yinede ülkemiz için öngörülen seroprevalans değerler (%20,6-52,3) arasında bulunmaktadır.Ayrıca yaşla birlikte anti-HBs pozitiflik oranının düzenli olarak azalmaması; çalışmaya alınan yaş gruplarındaki hasta sayılarının eşit olmamasına, ileri yaşlarda hastalara pekiştirici hepatit B aşısı yapılmış olabileceğine ve farklı kişilerde immünitenin aşılarmaya farklı cevap vermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yaş gruplarıyla HBsAg seropozitifliği arasında anlamlı pozitif güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,964$; $p<0,05$). Ayrıca, yine yaş grupları ile anti-HBs seropozitifliği arasında da güçlü fakat negatif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,723$; $p<0,05$). HBsAg ve anti-HBs arasındaki ilişki incelendiğinde (Şekil 4.3) ise, yine negatif güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r = -0,831$; $p<0,05$). Benzer korelasyonlar Samsun ilinde yapılan bir çalışmada da rapor edilmiştir (219). Bu güçlü korelasyonlar çalışmanın yapıldığı bu bölgede ulusal aşılama programı ile elde edilen başarıyı göstermekle birlikte hepatit B asısının tüm yaş gruplarına uygulanması konusunda toplumun bilinçlendirilmesinin önemini de göstermektedir.

Yine bu çalışmada, 0-18 yaş arası hastaların çocuk ve 19 yaş üzeri hastaların ise yetişkin olarak değerlendirilerek yapılan gruplandırmada çocukların HBsAg seropozitifliği %0,8; yetişkinlerin ise, %2,0 olduğu belirlenmiştir. Çocuk grubunun tamamının (0-18 yaş) 1998 yılındaki aşılama programından sonra doğmuş olması HBsAg seropozitifliğinin bu grupta düşük çıkmasının temel nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte çocukların kendi arasında cinsiyete göre incelenmesinde erkek (%0,6) ve kız (%0,9)) çocuklar arasında istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık gözlenmemişken ($p>0,05$); yetişkinler açısından erkek (%3,4) ve kadın (%1,8) hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer bir eğilim anti-HBs seropozitifliğinde de göze çarpmaktadır. Yine çocuklarda erkek ve kızlar arasında anlamlı bir farklılık olmaksızın anti-HBs seropozitifliği %71,2 gibi oldukça yüksek bir oranda iken; yetişkinlerde bu oran cinsiyetler arasındaki anlamlı bir farklılıkla oldukça düşüktür (%29,6). Buna ilaveten hem HBsAg hem de anti-HBs seropozitiflikleri açısından çocuk ve yetişkin gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çocuklar ve yetişkinler arasındaki bu farklılığın sebebi olarak ülkemizde yaklaşık 20 yıldır sürdürülen hepatit B aşı kampanyasının olumlu etkisi olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle küçük yaş grubunda bağışıklık oluşmuş birey sayısı fazla bulunmuştur. Bununla birlikte yaş ilerledikçe HBV ile karşılaşma oranının arttığı düşünülmektedir. Ayrıca ileri yaş gruplarında oranın yüksek olmasından virüsün kazanımı döneminde henüz tarama ve aşılama programlarına başlanmamış olması sorumlu olabilir. Gaziantep ilinde Haziran 2004-Mart 2005 tarihleri arasında çocuk polikliniği izleminde olan 15 ay ve 2, 3, 4, 5, 6 yaş grubundan toplam 240 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, 240 çocuğun 170'inde (%70,8) anti-HBs ve 3 çocukta (%1,25) ise HBsAg seropozitifliği tespit edilmiştir (12). 1 Mayıs-1 Eylül 2007 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kliniği'ne hepatit dışı herhangi bir yakınma ile başvuran ve 1998 yılı aşılama programından sonra doğan 9 ay-8 yaş arasındaki 302 çocuktan 3'ünde (%1,0) HBsAg ve 251'inde %83,1 oranında anti-HBs pozitiflik rapor edilmiştir (249). Sağlık Bakanlığının doğumdan itibaren uygulamış olduğu hepatit B aşısına antikor yanıtının yeterliliğinin saptanması amacıyla Temmuz 2008-Ekim 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniğine başvuran ve 1 yaşından büyük ve üç doz hepatit B aşısı uygulanmış olan 1-6 yaş arası toplam 309 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, 1 çocukta (%0,3) HBsAg ve 276 çocukta (%89,3) ise anti-HBs seropozitiflik oranı rapor edilmiştir (250). Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 22.12.2014-01.01.2016 tarihleri arasında herhangi bir şikâyetle başvuran 0-18 yaş aralığındaki tamamının aşıllı olduğu toplam 208 hastada hepatit B seroprevalansının belirlenmesine yönelik yapılan bir diğer çalışmada ise, anti-HBs pozitifliği %68,3 ve

HBsAg pozitifliği %0,0 olarak belirlenmiş ve ayrıca cinsiyete göre anti-HBs sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(251). Bu çalışmada çocuklar için tespit edilen %0,8'lik HBsAg ve %71,2'lik anti-HBs seropozitiflik oranlarının literatürde yayınlanan gerek yukarıda ifade edilen gerekse de diğer yayınlanan verilerle uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇ

Bu çalışma, 1 Ocak 2016–1 Ocak 2017 tarihleri arasında SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı polikliniklerine, Kadın Doğum polikliniklerine, yetişkin hasta polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran ve yaş farkına bakılmadan HBsAg ve anti-HBs düzeyleri ölçülen hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

- Tüm popülasyon için HBsAg seroprevalansı %1,9 ve anti-HBs seroprevalansı ise %31,9 bulunmuştur.
- Cinsiyete göre gruplandırmada, erkek hastaların kadın hastalara oranla HBsAg pozitifliğinin yüksek; anti-HBs seropozitifliğinin ise daha düşük olduğu anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Çocuklarda cinsiyetler arasında HBsAg ve Anti-HBs seroprevalansları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Çocuk ve yetişkinlerin HBsAg ve Anti-HBs seropozitiflik dağılımları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.
- Aşılanma durumuna göre gruplamada, rutin aşılama programının uygulanmasını takiben HBsAg seropozitifliğinde belirgin anlamlı azalmayla birlikte buna paralel olarak anti-HBs seropozitifliğinde ise anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir.
- Yaş aralığına göre gruplandırmada ise, yaş arttıkça HBsAg seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışla birlikte, yaş arttıkça anti-HBs seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma ve dalgalı bir seyir saptanmıştır.

- Yaş gruplarına göre hastaların HBsAg seroprevalansı ve anti-HBs seroprevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.

Bu çalışma sonunda elde edilen verilerle rutin aşılama programının uygulanmasını takiben HBsAg seropozitifliğinde anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalma, bebeklerde yapılan aşılamının önemini ve HBV enfeksiyonlarının kronikleşmesi ve diğer komplikasyonlarının önlenmesinde aşılamının faydasını vurgulamaktadır. Ayrıca hepatit B riskinin yaşla artması ve erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranlarda görülmesi, enfeksiyondan korunmayla ilgili alınması gereken önlemlerin önemini, tüm yaşlarda hepatit B aşısının yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

1998 yılında başlatılan ulusal aşılama programı, Türkiye'deki HBV epidemiyolojisini değiştirdiği ve hastalık seviyelerinin azalması yönünde belirgin bir eğilim ortaya koyduğu bir gerçektir. Bununla birlikte, ergen ve genç erişkinlerde HBV enfeksiyonu prevalansı hala yüksek seviyelerdedir. Bu nedenle, rutin bebek aşılamasına ek olarak bu gruplar için de bir aşılama programının yanı sıra eğitim ve takip politikasının oluşturulması, HBV enfeksiyon oranını düşürecek, morbidite ve mortalite oranlarını azaltacak ve Türkiye'de hepatit B bulaşmasının engellenmesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Dienstag J. L. (2008). Drug therapy - Hepatitis B virus infection. New England Journal of Medicine 359 (14), 1486-1500.
2. Geçkil E., Savaş R., Şahin T., Kutlu F. T., Yoloğlu S. (2010). İlköğretim İkinci Kademe Öğrencilerine Hepatit-B Konusunda Verilen Eğitimin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 17 (1), 30-40.
3. Önal A. E., Erbil S., Sevda Ö., Topuzoğlu A. B., Irmak Özden Y. (2005). İstanbul Tıp Fakültesi 4. Sınıf Öğrencilerinin Hepatit B Konusunda Eğitimi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 68 (4), 102-104.
4. Jung M. C., Pape G. R. (2002). Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infectious Diseases 2 (1), 43-50.
5. Alexander J., Kowdley K. V. (2006). Epidemiology of hepatitis B—clinical implications. Medscape General Medicine 8 (2), 13.
6. Güçlü E. (2012). Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. Konuralp Tıp Dergisi 2012 (2), 54-58.
7. Kwon S. Y., Lee C. H. (2011). Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. The Korean Journal of Hepatology 17 (2), 87-95.
8. Yücel H. (2018). Hepatit B Yüzey Antijeni Pozitif Anne Bebeklerinin Serokonversiyon Durumlarının İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 91s.
9. Arabacı F., Demirli H. (2005). Van'da 6-10 yaş grubu çocuklarda hepatit A ve B seroprevalansı. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 19 (4), 457-460.
10. Dizer U., Görenek L., Can M., Coşkun Ö., Şengül A., Özgüven V. (2000). Hastane personeline ve değişik yaş gruplarında hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı. Van Tıp Dergisi 7 (3), 98-101.
11. Pahsa A., Özsoy M. F., Altunay H., Koçak N., Erken Y., Çavuşlu Ş. (1999). İstanbul'da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Gülhane Tıp Dergisi 41 (3), 325-330.
12. Şahin Y., Aydın D. (2005). Altı yaş ve altı çocuklarda hepatit B seroprevalansı. Fırat Tıp Dergisi 10 (4), 169-172.
13. Artan M. O., Güleser G. N. (2006). Sağlık okulu öğrencilerinin HIV/AIDS, hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Dergisi 28 (3), 125-133.

14. Iorio R., Giannattasio A., Cirillo F., Alessandro L. D., Vegnente A. (2007). Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: A 24-year observation period. *Clinical Infectious Diseases* 45 (8), 943-949.
15. Akçam Z. F. (2003). Hepatit B virüsü enfeksiyonu. *Sted Dergisi* 12 (6), 211-214.
16. Özmert E. N. (2008). Dünya’da ve Türkiye’de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51 (3), 168-175.
17. Demirtürk N. (2003). Yeni milenyumda kronik aktif hepatit-B tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology* 14 (2), 107-113.
18. Şentürk H. (2006). Hepatit B. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2 (16), 9-16.
19. Çavuşoğlu H. (2002). Çocuklarda hepatit B’nin yönetimi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 6 (2), 21-30.
20. Batur Y., Erefe İ. (1987). Sağlıklı adolesan kız öğrencilerde viral Hepatit etmenleri ile karşılaşma. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 3 (3), 19-27.
21. Noyan N., Aycan S. (2002). Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı* 2 (2), 1-8.
22. Altan H., Demirtaş S., Taş D., Budakoğlu I. İ. (2017). Ankara’da bir devlet hastanesine başvuran çocuklarda hepatit B seroprevalansının belirlenmesi. *Ankara Medical Journal* 17 (1), 1-8.
23. Blumberg B. S., Alter H. J. (1965). A "New" antigen in Leukemia Sera. *JAMA* 191 (7), 541-546.
24. Ustaçelebi Ş. (1999) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara.
25. Duran H. (2012). Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Rutin Hepatit B Aşılama Programının Etkinliği. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ankara, 121.
26. Özdemir K. (2010). Çocuk Onkoloji Hastalarımızda Hepatit B Aşılamasının Hepatit B Seroprevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bakanlığı İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 73s.
27. Vyas G. N., Yen T. S. B. (1999) Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S. (ed) *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention*. Humana Press, New Jersey, pp 35-63.

28. Seeger C., Mason W. S. (2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64 (1), 51-68.
29. Nassal M. (2008). Hepatitis B viruses: Reverse transcription a different way. *Virus Research* 134 (1), 235-249.
30. Mahoney F. J. (1999). Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* 12 (2), 351-366.
31. Krugman S., Giles J. P., Hammond J. (1967). Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* 200 (5), 365-373.
32. Ganem D., Prince A. M. (2004). Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine* 351 (12), 1268.
33. Lee W. M. (1997). Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 337 (24), 1733-1745.
34. Süleyman A. (2008). Süt Çocukluğu Döneminde Üç Doz Hepatit B Aşısı Yapılmış Bir - Beş Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B Aşısına Karşı Oluşan Yanıtın Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 70s.
35. Hollinger F. B. (1996) Hepatitis B virus. In: Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M. (eds) *Fields Virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, p 2738.
36. Andrisani O. M., Barnabas S. (1999). The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis (Review). *International Journal of Oncology* 15 (2), 373-379.
37. Avunduk H. (2006). Hepatit B Virus Serolojik Belirleyicileri İle HBV-DNA Görülme Oranlarının Değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sivas, 80s.
38. Aktepe E. (2017). Ülkemizde Uygulanan Hepatit B Aşı Programlarının Erişkinlerde Etkililiğinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 83s.
39. Romanò L., Paladini S., Galli C., Raimondo G., Pollicino T., Zanetti A. R. (2015). Hepatitis B vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11 (1), 53-57.
40. Arikan A., Sanlıdag T. (2016). Hepatit B virusunun moleküler epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi* 29 (2), 56.

41. Taro Y., Yoshihiro A., Hiroshi S., Hiroaki O., Fumio T., Yuzo M. et al. (1990). Hepatitis B surface antigen particles with all four subtypic determinants: Point mutations of hepatitis B virus DNA inducing phenotypic changes or double infection with viruses of different subtypes. *Molecular Immunology* 27 (5), 443-449.
42. Özdemir D., Balık İ. (2002). Ülkemizde hepatit B virusu (HBV) genotip dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 8 (1), 451-454.
43. Shaheen S., Nouroz F., Khan S., Noreen S. (2015). A review on hepatitis B virus, its genotypes and risk factors. *Middle-East Journal of Scientific Research* 23 (6), 1152-1157.
44. Cooksley W. G. E. (2010). Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis B? *Journal of Viral Hepatitis* 17 (9), 601-610.
45. Huang C.-C., Kuo T.-M., Yeh C.-T., Hu C.-P., Chen Y.-L., Tsai Y.-L. et al. (2013). One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D. *Virus Research* 174 (1-2), 18-26.
46. Moura I. F., Lopes E. P., Alvarado-Mora M. V., Pinho J. R., Carrilho F. J. (2013). Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil. *Infection, Genetics and Evolution* 14, 195-199.
47. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W., Zhu C., Carr M. J. et al. (2013). Hepatitis B virus subgenotyping: History, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infection, Genetics and Evolution* 16, 355-361.
48. Sunbul M. (2014). Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World Journal of Gastroenterology* 20 (18), 5427-5434.
49. Allain J.-P. (2006). Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *Journal of Clinical Virology* 36, 12-17.
50. Liu C.-J., Kao J.-H. (2013). Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Seminars in Liver Disease* 33 (02), 97-102.
51. Sakamoto T., Tanaka Y., Orito E., Clavio J., Sugauchi F., Ito K. et al. (2006). Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *Journal of General Virology* 87 (7), 1873-1882.
52. Schaefer S. (2007). Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology* 13 (1), 14-21.
53. Bozdayi G., Türkyilmaz A. R., Idilman R., Karatayli E., Rota S., Yurdaydin C. et al. (2005). Complete genome sequence and phylogenetic analysis of

hepatitis B virus isolated from turkish patients with chronic HBV infection. *Journal of Medical Virology* 76 (4), 476-481.

54. Lin S., Liu C., Shang H., Chen H., Yang B., Chen J. et al. (2013). HBV serum markers of 49164 patients and their relationships to HBV genotype in Fujian Province of China. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 27 (2), 130-136.
55. Sakamoto T., Tanaka Y., Watanabe T., Iijima S., Kani S., Sugiyama M. et al. (2013). Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. *Journal of Viral Hepatitis* 20 (4), e27-e36.
56. Ghosh S., Banerjee P., Deny P., Mondal R. K., Nandi M., Roychoudhury A. et al. (2013). New HBV subgenotype D 9, a novel D/C recombinant, identified in patients with chronic HB e A g-negative infection in Eastern India. *Journal of Viral Hepatitis* 20 (3), 209-218.
57. Cao G.-W. (2009). Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World Journal of Gastroenterology* 15 (46), 5761-5769.
58. Tabak F. (1998) Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. In: Yücel A., Tabak F. (eds) *Günümüzde Virus Hepatitleri*, vol 11. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklar Savaşım Derneği, İstanbul, pp 21-30.
59. Özacar T. (2008). Hepatit B virüsü. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2, 1882-1904.
60. Lunn E. R., Hoggarth B. J., Cook W. J. (2000). Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics* 105 (6), e81.
61. Robinson W. S. (1995) Hepatitis B virüs and hepatitis Delta virüs. In: Mandell G. L., Douglas R. C., Bennet J. E., Bolun R. (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edn. Churchill Livingstone, Newyork, pp 1406-1439.
62. Felek S. (2000) *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
63. Gerlich W. H., Caspari G. (1999). Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *Journal of Viral Hepatitis* 6, 6-15.
64. Alkan G. N., Balcı İ., Kurtgil A. (1998). Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1, 56-58.
65. Murray J. M., Purcell R. H., Wieland S. F. (2006). The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 44 (5), 1117-1121.
66. Glebe D., Urban S. (2007). Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World Journal of Gastroenterology* 13 (1), 22-38.

67. Nowak M. A., Bonhoeffer S., Hill A. M., Boehme R., Thomas H. C., Mcdade H. (1996). Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (9), 4398-4402.
68. Çelik E. (2011). Direnç Mutasyonları Gösteren HBV Mutantlarının Belirlenmesi ve Bu Mutantların Çeşitli Antivirallere Karşı Direnç Profillerinin in vitro Fenotipleme Yöntemi ile Karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 80s.
69. Tong S., Revill P. (2016). Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of Hepatology* 64 (1, Supplement), S4-S16.
70. Yan H., Zhong G., Xu G., He W., Jing Z., Gao Z. et al. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* 1, e00049-e00049.
71. Schaller H., Fischer M. (1991) Transcriptional control of hepadnavirus gene expression. In: Mason W. S., Seeger C. (eds) *Hepadnaviruses. Hepadnaviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 168. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 21-39.
72. Benedict Yen T. S. (1993). Regulation of hepatitis B virus gene expression. *Seminars in Virology* 4 (1), 33-42.
73. Summers J., Mason W. S. (1982). Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 29 (2), 403-415.
74. Raney A. K., Johnson J. L., Palmer C. N., Mclachlan A. (1997). Members of the nuclear receptor superfamily regulate transcription from the hepatitis B virus nucleocapsid promoter. *Journal of Virology* 71 (2), 1058-1071.
75. Zhou S., Standring D. N. (1992). Hepatitis B virus capsid particles are assembled from core-protein dimer precursors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (21), 10046-10050.
76. Beck J., Nassal M. (2007). Hepatitis B virus replication. *World Journal of Gastroenterology* 13 (1), 48-64.
77. Akarca U. S. (2010). Hepatit B virusu yapısı ve moleküler biyolojisi, doğal mutant ve varyantları. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 3 (1), 16-23.
78. Caligiuri P., Cerruti R., Icardi G., Bruzzone B. (2016). Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World Journal of Gastroenterology* 22 (1), 145-154.

79. Lindh M., Horal P., Dhillon A. P., Furuta Y., Norkrans G. (1996). Hepatitis B virus carriers without precore mutations in hepatitis B e antigen-negative stage show more severe liver damage. *Hepatology* 24 (3), 494-501.
80. Besharat S., Poustchi H., Mohamadkhani A., Katoonizadeh A., Moradi A., Roshandel G. et al. (2015). Association of mutations in the basal core promoter and pre-core regions of the hepatitis B viral genome and longitudinal changes in HBV level in HBeAg negative individuals: Results from a cohort study in northern Iran. *Hepatitis Monthly* 15 (2), e23875.
81. Carman W. F. (1997). The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *Journal of Viral Hepatitis* 4 (s1), 11-20.
82. Kesbiç H. (2007). Kan Donörlerinde Hepatit B Virus Core Antikorlarının Saptanması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 80s.
83. Arauz-Ruiz P., Norder H., Visona K. A., Magnus L. O. (1997). Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S gene. *Journal of Infectious Diseases* 176 (4), 851-858.
84. Moraes M. T. B., Gomes S. A., Niel C. (1996). Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. *Archives of Virology* 141 (9), 1767-1773.
85. Thomas H. C., Carman W. F. (1994). Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterology Clinics of North America* 23 (3), 499-514.
86. Zanetti A. R., Tanzi E., Manzillo G., Maio G., Sbreghia C., Caporaso N. et al. (1988). Hepatitis B variant in Europe. *The Lancet* 332 (8620), 1132.
87. Carman W. F., Karayiannis P., Waters J., Thomas H. C., Zanetti A. R., Manzillo G. et al. (1990). Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *The Lancet* 336 (8711), 325-329.
88. Ghany M. G., Ayola B., Villamil F. G., Gish R. G., Rojter S., Vierling J. M. et al. (1998). Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 27 (1), 213-222.
89. Protzer-Knolle U., Naumann U., Bartenschlager R., Berg T., Hopf U., Meyer Zum Büschenfelde K.-H. et al. (1998). Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology* 27 (1), 254-263.
90. Lazarevic I. (2014). Clinical implications of hepatitis B virus mutations: recent advances. *World Journal of Gastroenterology* 20 (24), 7653-7664.

91. Mccaughan G. W., Spencer J., Koorey D., Bowden S., Bartholomeusz A., Littlejohn M. et al. (1999). Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis b virus precore mutant–associated infection: High resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transplantation and Surgery* 5 (6), 512-519.
92. Monavari S. H., Keyvani H., Mollaie H., Roudsari R. V. (2013). Detection of rtN236T mutation associated with adefovir dipivoxil resistance in Hepatitis B infected patients with YMDD mutations in Tehran. *Iranian Journal of Microbiology* 5 (1), 76-80.
93. Gürsoy N. C., Otlı B., Yakupoğulları Y., Yener Ö., Bayındır Y., Harputluoğlu M. et al. (2019). Tedavi başarısızlığı olan kronik HBV hastalarında nükleoz (t) id direnç mutasyonları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 49 (1), 41-46.
94. Zhao L., Li X., Cheng Y., Chen R., Shao J., Zhou Y. et al. (2018). Hepatitis B virus rtA181T/sW172non-stop mutation may increase resistance fold to adefovir- and entecavir-resistant mutants compared to rtA181T/sW172* mutation. *Antiviral Research* 154, 26-34.
95. Schildgen O., Olotu C., Funk A., Zöllner B., Helm M., Rockstroh J. K. et al. (2010). Selection and counterselection of the rtI233V adefovir resistance mutation during antiviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology* 48 (2), 631-634.
96. Geipel A., Glebe D., Will H., Gerlich W. H. (2014). Hepatitis B Virus rtI233V Mutation and Resistance to Adefovir. *New England Journal of Medicine* 370 (17), 1667-1668.
97. Jiang S.-W., Yao L.-P., Hu A.-R., Hu Y.-R., Chen S.-X., Xiong T. et al. (2014). Resistant mutants induced by adefovir dipivoxil in hepatitis B virus isolates. *World Journal of Gastroenterology* 20 (45), 17100-17106.
98. Pastor R., Habersetzer F., Fafi-Kremer S., Doffoel M., Baumert T.-F., Gut J.-P. et al. (2009). Hepatitis B virus mutations potentially conferring adefovir/tenofovir resistance in treatment-naïve patients. *World Journal of Gastroenterology* 15 (6), 753-755.
99. Dimou E., Papadimitropoulos V., Hadziyannis S. J. (2007). The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3 (6), 1077-1086.
100. Warner N., Locarnini S. (2014). Mechanisms of Hepatitis B Virus Resistance Development. *Intervirology* 57 (3-4), 218-224.
101. Tenney D. J., Levine S. M., Rose R. E., Walsh A. W., Weinheimer S. P., Discotto L. et al. (2004). Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B

- virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48 (9), 3498-3507.
102. Revill P., Locarnini S. (2005). HBV variants: Clinical significance and public health implications. *Hepatitis B Annual* 2 (1), 74-92.
 103. Hsia C. C., Yuwen H., Tabor E. (1996). Hot-spot mutations in hepatitis B virus X gene in hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 348 (9027), 625-626.
 104. Uchida T., Saltoh T., Shinzawa H. (1997). Mutations of the X region of hepatitis B virus and their clinical implications. *Pathology International* 47 (4), 183-193.
 105. Neurath A. R., Kent S. B. H., Parker K., Prince A. M., Strick N., Brotman B. et al. (1986). Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120–145 region of the hepatitis B virus envelope are virus-neutralizing. *Vaccine* 4 (1), 35-37.
 106. Tennant B. C., Mrosovsky N., Mclean K., Cote P. J., Korba B. E., Engle R. E. et al. (1991). Hepatocellular carcinoma in Richardson's ground squirrels (*Spermophilus richardsonii*): Evidence for association with hepatitis B-like virus infection. *Hepatology* 13 (6), 1215-1221.
 107. Fukuda R., Ishimura N., Kushiya Y., Moriyama N., Ishihara S., Chowdhury A. et al. (1996). Hepatitis B virus with X gene mutation is associated with the majority of serologically “silent” non-B, non-C chronic hepatitis. *Microbiology and Immunology* 40 (7), 481-488.
 108. Alter M. J. (2003). Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of Hepatology* 39, 64-69.
 109. Alter M. J., Ahtone J., Weisfuse I., Starko K., Vacalis T. D., Maynard J. E. (1986). Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *JAMA* 256 (10), 1307-1310.
 110. Beasley R. P., Shiao I. S., Stevens C., Meng H.-C. (1975). Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *The Lancet* 306 (7938), 740-741.
 111. Lok A. S.-F., Lai C.-L., Wu P.-C., Wong V. C., Yeoh E.-K., Lin H.-J. (1987). Hepatitis B virus infection in Chinese families in HongKong. *American Journal of Epidemiology* 126 (3), 492-499.
 112. Chen W. N., Oon C. J., Koh S. (2000). Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. *Journal of Clinical Microbiology* 38 (2), 938-939.
 113. Wen W.-H., Chang M.-H., Zhao L.-L., Ni Y.-H., Hsu H.-Y., Wu J.-F. et al. (2013). Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *Journal of Hepatology* 59 (1), 24-30.

114. Pan C. Q., Duan Z. P., Bhamidimarri K. R., Zou H. B., Liang X. F., Li J. et al. (2012). An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10 (5), 452-459.
115. Alter M. J., Margolis H. S. (1990). The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Medical Clinics of North America* 74 (6), 1529-1541.
116. Özeren G. (1999). Okul Çağı Çocuklarında Hepatit B Seroprevalansı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 64s.
117. De Martino M., Appendino C., Resti M., Rossi M. E., Muccioli A. T., Vierucci A. (1985). Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed? *Archives of Disease in Childhood* 60 (10), 972-974.
118. Yılmaz H., Leblebicioğlu H. (2010). Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 3 (1), 24-38.
119. Chapman L. E., Sullivent E. E., Grohskopf L. A., Beltrami E. M., Perz J. F., Kretsinger K. et al. (2008). Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events--United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recommendations and Reports* 57 (Rr-6), 1-19.
120. Ott J. J., Stevens G. A., Groeger J., Wiersma S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 30 (12), 2212-2219.
121. Saltoğlu N., Çetiner S., Taşova Y., Güler Ö., Alpaslan N., Dündar İ. (1998). Hepatit B virüs ile bazı immün parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1, 16-21.
122. Leblebicioğlu H., Günaydın M., Durupınar B. (1993). Hastane personelinde hepatit B seroprevalansı. *Mikrobiyol Bülteni* 27 (2), 113-118.
123. McMahon B. J. (2008). Natural history of chronic hepatitis B—clinical implications. *The Medscape Journal of Medicine* 10 (4), 91.
124. Lavanchy D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis* 11 (2), 97-107.
125. Maclachlan J. H., Cowie B. C. (2015). Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5 (5), a021410-a021410.

126. Kowdley K. V., Wang C. C., Welch S., Roberts H., Brosgart C. L. (2012). Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology* 56 (2), 422-433.
127. Trépo C., Chan H. L. Y., Lok A. (2014). Hepatitis B virus infection. *The Lancet* 384 (9959), 2053-2063.
128. Kramvis A., Clements C. J. (2010). Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home deliveries in Africa-Too soon? *Vaccine* 28 (39), 6408-6410.
129. World Health Organization (2018). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng?sequence=1 (Erişim tarihi:22.05.2019). 1-166.
130. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018). Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023). Sağlık Bakanlığı Yayınları 1102, 4-8.
131. Akarca U. S. (2008). Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turkish Journal of Gastroenterology* 19 (4), 207-230.
132. Değertekin H., Güneş G. (2008). Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* 122 (12), 1315-1317.
133. Grubu H. B. Ç. (2012). Türkiye Hepatit B Yol Haritası. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, İstanbul, Turkey.
134. Van De Laar M., Veldhuijzen I., Hahn S. (2010). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. *European Centre for Disease Prevention and Control* 56.
135. Mıstık R. (2007). Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi* 20 (1), 61-63.
136. Karaaslan H., Yurdaydin C. (2009). Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turkish Journal of Gastroenterology* 20 (1), 1-2.
137. Tözün N., Özdoğan O. C., Çakaloğlu Y., İdilman R., Karasu Z., Akarca U. S. et al. (2010). A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. . The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases (AASLD) Oct29-Nov2 2010, Boston (Poster presentation, No 789).
138. Ay P., Torunoglu M. A., Com S., Çipil Z., Mollahaliloğlu S., Erkoç Y. et al. (2013). Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Eurosurveillance* 18 (47), 20636.

139. Guidotti L. G., Rochford R., Chung J., Shapiro M., Purcell R., Chisari F. V. (1999). Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 284 (5415), 825.
140. Locarnini S. (2004). Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin in Liver Disease* 24 Suppl 1, 3-10.
141. Penna A., Del Prete G., Cavalli A., Bertoletti A., D'elios M. M., Sorrentino R. et al. (1997). Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 25 (4), 1022-1027.
142. Webster G. J. M., Reignat S., Maini M. K., Whalley S. A., Ogg G. S., King A. et al. (2000). Incubation phase of acute hepatitis B in man: Dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 32 (5), 1117-1124.
143. Guidotti L. G., Chisari F. V. (2000). Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 273 (2), 221-227.
144. Zirek F. (2018). Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğine Başvuran Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Tanı, Takip ve Tedavilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr Sami Ulus Çocuk Sağl ve Has Eğt ve Arş Hast Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 80s.
145. Jindal A., Kumar M., Sarin S. K. (2013). Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver International* 33 (s1), 164-175.
146. McMahon B. J., Alward W. L. M., Hall D. B., Heyward W. L., Bender T. R., Francis D. P. et al. (1985). Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *The Journal of Infectious Diseases* 151 (4), 599-603.
147. Tassopoulos N. C., Papaevangelou G. J., Sjogren M. H., Roumeliotou-Karayannis A., Gerin J. L., Purcell R. H. (1987). Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 92 (6), 1844-1850.
148. Yapali S., Talaat N., Lok A. S. (2014). Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12 (1), 16-26.
149. Mason W. S., Litwin S., Xu C., Jilbert A. R. (2007). Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. *Journal of Viral Hepatitis* 14 (s1), 22-28.
150. Wieland S. F., Vega R. G., Müller R., Evans C. F., Hilbush B., Guidotti L. G. et al. (2003). Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis b virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *Journal of Virology* 77 (2), 1227.

151. Ferrari C., Missale G., Boni C., Urbani S. (2003). Immunopathogenesis of hepatitis B. *Journal of Hepatology* 39, 36-42.
152. Iannacone M., Sitia G., Ruggeri Z. M., Guidotti L. G. (2007). HBV pathogenesis in animal models: Recent advances on the role of platelets. *Journal of Hepatology* 46 (4), 719-726.
153. Maini M. K., Boni C., Ogg G. S., King A. S., Reignat S., Lee C. K. et al. (1999). Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8+ T cells associated with the control of infection. *Gastroenterology* 117 (6), 1386-1396.
154. Değertekin B. (2010). Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 3 (1), 45-52.
155. Akhan S., Aynioğlu A., Çağatay A., Gönen İ., Günel Ö., Kaynar T. et al. (2014). Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klinik Dergisi* 27 (Suppl 1), 2-18.
156. Rehermann B., Ferrari C., Pasquinelli C., Chisari F. V. (1996). The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature Medicine* 2 (10), 1104-1108.
157. Lok A. S., Zoulim F., Dusheiko G., Ghany M. G. (2017). Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Hepatology* 66 (4), 1296-1313.
158. Villeneuve J.-P. (2005). The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Virology* 34, S139-S142.
159. Sede M., Lopez-Ledesma M., Frider B., Pozzati M., Campos R. H., Flichman D. et al. (2014). Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 21 (9), 650-661.
160. Croagh C. M. N., Lubel J. S. (2014). Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World Journal of Gastroenterology* 20 (30), 10395.
161. Tsai S. L., Chen P. J., Lai M. Y., Yang P. M., Sung J. L., Huang J. H. et al. (1992). Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *The Journal of Clinical Investigation* 89 (1), 87-96.
162. Sheen I. S., Liaw Y. F., Tai D. I., Chu C. M. (1985). Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 89 (4), 732-735.

163. McMahon B. J., Holck P., Bulkow L., Snowball M. (2001). Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of Internal Medicine* 135 (9), 759-768.
164. Liaw Y.-F., Tai D.-I., Chu C.-M., Chen T.-J. (1988). The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 8 (3), 493-496.
165. Huang M. A., Lok A. S. F. (2003). Natural history of hepatitis b and outcomes after liver transplantation. *Clinics in Liver Disease* 7 (3), 521-536.
166. Lai M., Hyatt B. J., Nasser I., Curry M., Afdhal N. H. (2007). The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology* 47 (6), 760-767.
167. Kumar M., Sarin S. K., Hissar S., Pande C., Sakhuja P., Sharma B. C. et al. (2008). Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 134 (5), 1376-1384.
168. Hadziyannis S. J., Vassilopoulos D. (2001). Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 34 (4), 617-624.
169. Okamoto H., Tsuda F., Akahane Y., Sugai Y., Yoshida M., Moriyama K. et al. (1994). Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *Journal of Virology* 68 (12), 8102-8110.
170. Lok A. S., Akarca U., Greene S. (1994). Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91 (9), 4077.
171. Liaw Y.-F., Sheen I.-S., Chen T.-J., Chu C.-M., Pao C.-C. (1991). Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 13 (4), 627-631.
172. Alward W. L. M., McMahon B. J., Hall D. B., Heyward W. L., Francis D. P., Bender T. R. (1985). The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *The Journal of Infectious Diseases* 151 (4), 604-609.
173. Yuen M. F., Wong D. K. H., Fung J., Ip P., But D., Hung I. et al. (2008). HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in asian patients: Replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 135 (4), 1192-1199.
174. Stuyver L., Van Geyt C., De Gendt S., Van Reybroeck G., Zoulim F., Leroux-Roels G. et al. (2000). Line probe assay for monitoring drug

resistance in hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology* 38 (2), 702-707.

175. Malik A. H., Lee W. M. (2000). Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Annals of Internal Medicine* 132 (9), 723-731.
176. Wolk D. M., Jones M. F., Rosenblatt J. E. (2001). Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infectious Disease Clinics of North America* 15 (4), 1109-1126.
177. Yenen O. Ş. (1996) Viral hepatitler. In: Topçu A. W., Söyletir G., Doğanay M. (eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul, pp 641-700.
178. Chu C.-M., Liaw Y.-F., Pao C. C., Huang M.-J. (1989). The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 9 (3), 452-456.
179. Bıyık M., Asil M. (2017). Kronik hepatit B erken tanısında birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemi. *Güncel Gastroentroloji* 21 (1), 51-56.
180. Mandell G., Douglass R. G., Bennett J. E. (2000) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5 edn. Churchill Livingstone, New York.
181. Maruyama T., Schodel F., Iino S., Koike K., Yasuda K., Peterson D. et al. (1994). Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 106 (4), 1006-1015.
182. Carman W. F., Hadziyannis S., Mcgarvey M. J., Jacyna M. R., Karayiannis P., Makris A. et al. (1989). Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *The Lancet* 334 (8663), 588-591.
183. Chu C.-J., Hussain M., Lok A. S. F. (2002). Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 36 (6), 1408-1415.
184. Aspinall S., Steele A. D., Peenze I., Mphahlele M. J. (1995). Detection and quantitation of hepatitis B virus DNA: comparison of two commercial hybridization assays with polymerase chain reaction. *Journal of Viral Hepatitis* 2 (2), 107-111.
185. Badur S. (1994) Hepatit B virusu (HBV) moleküler viroloji ve serolojik tanı. In: Kılıçturgay K. (ed) *Viral Hepatit 94*. Tayf ofset, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, pp 65-90.
186. European Association for the Study of the Liver (2012). EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 57 (1), 167-185.

187. Liaw Y.-F., Sung J. J. Y., Chow W. C., Farrell G., Lee C.-Z., Yuen H. et al. (2004). Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine* 351 (15), 1521-1531.
188. Raimondo G., Allain J.-P., Brunetto M. R., Buendia M.-A., Chen D.-S., Colombo M. et al. (2008). Statements from the *Taormina* expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 49 (4), 652-657.
189. Br  chot C. (2004). Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Old and new paradigms. *Gastroenterology* 127 (5), S56-S61.
190. Türkiye Karaci  er Araştırmaları Derne  i Hepatiti B   alışma Grubu (2012). Türkiye Hepatit B Yol Haritası. İstanbul: Türkiye Karaci  er Araştırmaları Derne  i, 1-26.
191. Nguyen T., Locarnini S. (2009). Monitoring drug therapy for hepatitis B-a global challenge? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 6, 565.
192. Lok A. S. F., McMahon B. J. (2009). Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 50 (3), 661-662.
193. Conjeevaram H. S., Lok A. S.-F. (2003). Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 38, 90-103.
194. Delaney W. E. T., Yang H., Miller M. D., Gibbs C. S., Xiong S. (2004). Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48 (10), 3702-3710.
195. Di Marco D. V., Marzano A., Lampertico P., Andreone P., Santantonio T., Almasio P. L. et al. (2004). Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 40 (4), 883-891.
196. Lai C.-L., Chien R.-N., Leung N. W. Y., Chang T.-T., Guan R., Tai D.-I. et al. (1998). A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 339 (2), 61-68.
197. Fasano M., Lampertico P., Marzano A., Di Marco V., Niro G. A., Brancaccio G. et al. (2012). HBV DNA suppression and HBsAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *Journal of Hepatology* 56 (6), 1254-1258.
198. Rivkin A. M. (2004). Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Annals of Pharmacotherapy* 38 (4), 625-633.
199. Dando T., Plosker G. (2003). Adefovir dipivoxil: A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 63 (20), 2215-2234.

200. Sokal E. M., Kelly D., Wirth S., Mizerski J., Dhawan A., Frederick D. (2008). The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *The Journal of Clinical Pharmacology* 48 (4), 512-517.
201. Marcellin P., Chang T.-T., Lim S. G., Tong M. J., Sievert W., Shiffman M. L. et al. (2003). Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 348 (9), 808-816.
202. Ünal H. Ü., Saruç M. (2017). Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 21 (3), 183-202.
203. Hsu C. W., Chao Y. C., Lee C. M., Chang T. T., Chen Y. C. (2012). Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at Week 24. *BMC Gastroenterology* 12 (1), 178.
204. Gane E. J., Wang Y., Liaw Y.-F., Hou J., Thongsawat S., Wan M. et al. (2011). Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International* 31 (5), 676-684.
205. Fung J., Lai C.-L., Seto W.-K., Yuen M.-F. (2011). Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66 (12), 2715-2725.
206. Lai C.-L., Leung N., Teo E.-K., Tong M., Wong F., Hann H.-W. et al. (2005). A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 129 (2), 528-536.
207. Fontana R. J. (2009). Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 49 (S5), S185-S195.
208. Gane E. J., Deray G., Liaw Y.-F., Lim S. G., Lai C.-L., Rasenack J. et al. (2014). Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 146 (1), 138-146.e135.
209. Luo J., Li X., Wu Y., Lin G., Pang Y., Zhang X. et al. (2013). Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *International Journal of Medical Sciences* 10 (4), 427.
210. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I. M. et al. (2013). Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet* 381 (9865), 468-475.
211. Ahmed S. N. S., Tavan D., Pichoud C., Berby F., Stuyver L., Johnson M. et al. (2000). Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B

virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 32 (5), 1078-1088.

212. Hou J., Liu Z., Gu F. (2005). Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *International Journal of Medical Sciences* 2 (1), 50-57.
213. Halsey N. A., Greenberg D., Koff R., Shapiro C. (1993). Hepatitis B today: New guidelines for the pediatrician-discussion. *Pediatric Infectious Disease Journal* 12 (5), 450-453.
214. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (1998). Hepatit B hakkında genelge (4-6-1998/6856).
215. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2003). Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge (29-9-2003/14408).
216. European Centre for Disease Prevention and Control (2016). Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. Stockholm, ECDC Technical Reports.
217. European Centre for Disease Prevention and Control (2010). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, ECDC Technical Reports.
218. Taşyaran M. A. (2007) Viral hepatit B'nin kliniği. In: Tabak F., Balık İ., Tekeli E. (eds) *Viral hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, İstanbul, pp 276-283.
219. Igde F., Taskin H., Igde M., Yazici Z., Atilla A. (2018). Where we are in the fight against Hepatitis B Infection; Trends in Hepatitis B virus seroprevalence in Black Sea Region of Turkey. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 21 (1), 87-92.
220. Öztürk Kaygusuz T. (2007). Kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 21 (2), 55-57.
221. Poyraz Ö., Sümer H., Öztöpe Y., Saygı G., Sümer Z. (1995). Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması. *Enfeksiyon Dergisi* 9, 175-178.
222. Cetinkaya F., Gürses N., Öztürk F. (1995). Hepatitis B seroprevalence among children in a Turkish hospital. *Journal of Hospital Infection* 29 (3), 217-219.
223. Durmus G., Erem C., Sönmez M., Mocan Z., Telatar M., Yanar G. C. (1996). Trabzon Bölgesinde Hepatit B virüs enfeksiyonu seroepidemiolojisi. *Yeni Tıp Dergisi* 13, 228-231.
224. Apan T. Z., Yıldırım R. C., Yıldız A., Begon B. (2002). Kırıkkale ilinde devlet hastanesi ve Kırıkkale üniversitesi tıp fakültesi hastanesi

polikliniklerine başvuranlarda hepatit B seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 8 (3), 509-513.

225. Kurçer M. A. (2001). Malatya İl Merkezinde Hepatit B Sero-Prevalansı Ve Etkileyen Faktörler. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya, 85s.
226. Asan A. (2007). Denizli İlinin Hepatit B Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Denizli, 42s.
227. Avcı S. (2007). Aksaray İli Genel Toplumunda Hepatit Virüsleri Serolojik Göstergelerinin İncelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Sivas, 65s.
228. Karatekin G., Kiliç M., Oksuz B. G., Igde M. (2013). Hepatitis B seroprevalence in children and women and the impact of the hepatitis B vaccination program in the Black Sea Region of Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries* 7 (12), 960-965.
229. Demirpençe Ö., Tezcan S. I., Değirmen E., Mert D., Gümüş A., Çelen M. K. (2012). Batman Devlet Hastanesine başvuran kişilerde hepatit ve HIV serolojisinin sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 18 (1), 6-10.
230. İnci A., Çavuş E., Altay G., Dardeh F., Kazezoğlu C., Şanlı K. et al. (2015). İstanbul'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV Seroprevalansı. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi* 7 (1), 22-25.
231. Erden S., Büyüköztürk S., Çalangu S., Kardeş B. A., Kaysı A., Yılmaz G. et al. (2000). Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 30, 131-134.
232. Gürbüz Y., Tosun S., Balık İ., Tabak F., Saltoğlu N., Örmeci N. (2010). Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? 2008 yılı verileri. X Ulusal Viral Hepatit Kongresi Poster No: 107.
233. Toy M., Önder F. O., Wörmann T., Bozdayi A. M., Schalm S. W., Borsboom G. J. et al. (2011). Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 11, 337-337.
234. Çelik M., Ekerbiçer H. Ç., Çetinkaya A., Büyükbeşe M. A., Aral M. (2007). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi check-up polikliniğine başvuran kişilerde hepatit B seroprevalansı. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Dergisi* 1, 26-277.
235. Tekay F. (2006). Hakkari ilinde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi* 33, 170-173.

236. Kandemir Ö., Göksu M., Kurt Ö. (2011). Mersin ili kentsel bölge ve kent merkezine bağlı belde-köy sağlık ocağı bölgesinde hepatit B ve C sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi* 17 (2), 74-83.
237. Denk A., Özden M., Demircan F., Kılınç F. (2014). Elazığ ilinde özel bir hastaneye başvuran kişilerde HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliklerinin Araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 28, 51-54.
238. Mehmet D., Meliksah E., Serif Y., Gunay S., Tuncer O., Zeynep S. (2005). Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 58 (1), 15-19.
239. Kaçmaz B. (2003). Ankara ilinde hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2, 97-101.
240. Kurt H., Battal İ., Memikoğlu K. O., Yeşilkaya A., Tekeli E. (2003). The spectrum of seropositivity of HAV, HBV, HCV according to age and sex in healthy population in Ankara. *Viral Hepatitis Journal* 8, 88-96.
241. Ocak S., Kaya H., Çetin M., Inandi T. (2005). Seropositivity of Hepatitis A and B according to age and sex in preoperative patients in Antakya. *Viral Hepatitis Journal* 10 (3), 169-175.
242. Duran F. (2016). Hastanemize Başvuran 0-18 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B, Hepatit C, Hepatit D Seroprevalansı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sivas, 113s.
243. Demirci M., Cicioğlu Arıdoğan B., Taşkın P., Arda M. (2001). Isparta'da değişik yaş gruplarında hepatit B belirleyicilerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 3, 198-200.
244. Akbulut A., Kılıç S. S., Felek S., Kalkan A., Papila Ç. (1995). Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1, 29-33.
245. Taşyaran M. A., Akdağ R., Akyüz M., Kaya A., Ceviz N., Yılmaz Ş. (1994). Erzurum bölgesi çocuklarında parenteral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 7, 76-78.
246. Pamukcu M., Mutlu G., Yegin O. (1990). Hastane personelinde hepatit B virus markerlerinin prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 4, 149-157.
247. Baş B. (2017). Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 16 (1), 12-17.

248. Erden S., Büyüköztürk S., Calangu S., Yılmaz G., Palanduz S., Badur S. (2003). A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Medical Principles and Practice* 12 (3), 184-188.
249. Nalbantoğlu B., Nalbantoğlu A., Külcü N. U., Say A. (2008). 9 ay-8 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı ve aşılanma durumları. *Çocuk Dergisi* 10 (3), 116-121.
250. Topal E., Hatipoğlu N., Türel Ö., Aydoğmuş Ç., Hatipoğlu H., Erkal S. et al. (2011). İstanbul ilinde 1-6 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı, aşı yaptırma ve seroproteksiyon oranı. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics* 20 (3), 189-194.
251. Duran F., Kaya A., Zararsız A., Şahin İ. O., Aslaner Aldemir B., Kekeç Bostancı P. et al. (2017). Hastanemize başvuran 0-18 yaş arası çocuklarda hepatit B, hepatit C ve hepatit D seroprevalansı. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi* 11 (1), 1-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı	:Hüseyin Burak SAĞLAM
Doğum yeri ve tarihi	: Ordu-1988
Uyruğu	: T.C.
Medeni durumu	: Evli
Askerlik durumu	: Yaptı
İletişim adresi ve telefonu	: Zeynep Kamil Mahallesi, Dr. Burhanettin Üstünel Sokağı No:10, Üsküdar/İstanbul 05323003334
Yabancı dili	: İngilizce

Eğitimi:

- Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Pediatric Asistanlık Eğitimi 2015-2019(Halen)
- İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi 2005-2011
- Ordu Fen Lisesi 2002-2005
- Ordu Seçkin (Altaş) Koleji 1999-2002
- Ordu Atatürk İlköğretim Okulu 1995-1999

Mesleki Deneyimi:

- 2011-2014 ORDU EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ACİL BİRİMİ – PRATİSYEN HEKİM
- 2015-2019(HALEN) SBÜ ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EAH ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ- ASİSTAN HEKİM

Yayınları:

A) 19.Çocuk Allerji ve Astım kongresi 20-23 nisan 2018 poster:

Tekrarlayan hışıltısı olan hastaların ayırıcı tanısında İmmunglobulin değerlerinin değerlendirilmesi

Katıldığı eğitim toplantıları ve kongreler:

- **6. Ulusal Çocuk Dostları kongresi 2018**
- **2.Çocuk Göğüs Kongresi 2017**
- **4.Genç Pediatristler kongresi 2018**
- **6. Marmara Pediatri Kongresi 2019**
- **Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Kursu 2018**
- **7. Ulusal Çocuk Dostları kongresi 2019**
- **Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu sertifikası 2016**
- **Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri yaşam desteği sertifikası 2017**

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL KARAR FORMU:

		ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Hepatit B aşı programının çocuklarda uygulanması ile uzun dönemde HBsAg ve Anti-HBsAg seroprevalansına etkisi"				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU					
	OLGU RAPOR FORMU					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	İLAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 22	Tarih: 06.02.2019				
	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 üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sağ. Bak. Hizm. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Murat Muhcu	Kad. Hast. ve Doğum	Sultan Abdulhamid Han Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa EROĞLU	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hülya CABADAK	Biyofizik	Marmara Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Av. Volkan YALÇINKAYA	Hukuk	Aras Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Günay CAN	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Handan ÇETİNER	Patoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ahmet ÇETİNALP	Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

 T.C. Sağlık Bakanlığı Gözetim ve Denetim Kurulu ETİK KURULU BİYOMEDİKAL VE İLAÇ ARAŞTIRMALARI (ETİK KURULU BAŞKANLIĞI)	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hepatit B aşı programının çocuklarda uygulanması ile uzun dönemde HBsAg ve Anti-HBsAg seroprevalansına etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668
	TELEFON	0216 391 06 80
	FAKS	0216 343 92 51
	E-POSTA	www.etikkurulsekretarya@zeynepkamil.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Güner KARATEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

