



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTASI OLAN KİŞİLERİN YAKINLARININ
AŞILANMA ORANLARI VE HASTALIK KONUSUNDA BİLGİ VE
TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze ŞENOL

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Nurver TURFANER SİPAHİOĞLU**

İSTANBUL-2017



**REPUBLIC OF TURKEY
ISTANBUL UNIVERSITY
CERRAHPAŞA FACULTY OF MEDICINE
FAMILY MEDICINE DEPARTMENT**

**EVALUATION OF VACCINATION RATES AND KNOWLEDGE AND
ATTITUDE ABOUT HEPATITIS B IN RELATIVES OF CHRONIC
HEPATITIS B PATIENTS**

MASTER THESIS

Dr. Gamze ŞENOL

**Thesis Advisor:
Prof. Dr. Nurver TURFANER SİPAHİOĞLU**

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nurver Turfaner Sipahioğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle bizleri aydınlatan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Eski Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fikret SİPAHIOĞLU'na,

Çalışma süresince verilerin toplanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımları için Hepatoloji Bilim Dalında görevli değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma;

Rotasyonlarıma birer klinik tecrübeye dönüşmesini sağlayan hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bana Aile Hekimliğini sevdiren ve tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Uz. Dr. Tuğba Durdu'ya

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve sağlık personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan sevgili babam, annem ve ablama

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HEPATİT B VİRUSUNUN MOLEKÜLER VİROLOJİSİ.....	4
2.1.1.HBV Genom Yapısı	4
2.1.2.HBV Yaşam Döngüsü	5
2.2. HBV ENFEKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.2.1. HBV Genotiplerinin Epidemiyolojik Dağılımı	12
2.3. HBV ENFEKSİYONUNUN BULAŞMA YOLLARI.....	12
2.2.1.Perinatal Bulaşma	13
2.3.2. Parenteral/Perkütan Bulaşma.....	14
2.3.3. Horizontal Bulaşma	14
2.3.4. Cinsel Yolla Bulaşma	15
2.4. HEPATİT B ENFEKSİYONU İMMÜNOPATOGENEZİ	16
2.5. HBV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK TABLOLAR.....	17
2.5.1. Akut Hepatit B.....	17
2.5.2.Kronik Hepatit B	18
2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TANI	21
2.6.1. Serolojik Tanı	21
2.6.2.Moleküler Tanı	23
2.6.3. Histopatolojik Tanı.....	23
2.7. HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ.....	24
2.7.1 Kronik Hepatit B nin Tedavisi	24

2.7.2. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	26
2.8. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KORUNMA	28
2.8.1. Hepatit B Aşısı	28
2.8.2. HBIG (Hepatit B İmmünglobulini)	31
2.8.3. Temas Sonrası Profilaksi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60
8.EKLER.....	69
EK-1: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	69
EK-2: Etik Kurul Onayı	71
EK-3: Kronik Hepatit B Hastası Olan Kişilerin Yakınlarının Aşılama Oranları ve Hastalık Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi	72
ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
ALT	: Alanin transaminaz
ALP	: Alkalen fosfataz
Anti-HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti-HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
AST	: Aspartat transaminaz
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ccc-DNA	: Kovalent kapalı sirküle deoksiribonükleik asit
CTL	: Sitotoksik T-lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: European Association for the Study of the Liver
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gamma-glutamil transpeptidaz
HbcAg	: Hepatit B core (kor) antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBIG	: Hepatit B İmmünglobulini
HBsAg	: Hepatit B surface (yüzey) antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom (Karaciğer Kanseri)
HCV	: Hepatit C virüsü

HIV	: İnsan immun-yetmezlik virüsü
IFN	: İnterferon
KHB	: Kronik Hepatit B
mRNA	: Messenger Ribonükleik asit
NUCs	: Nükleos(t)id Analogları
ORF	: Open Reading Frame / Açık okuma alanı
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu
Peg INF	: Pegylated interferon / Pegile-interferon
PgRNA	: Pregenomik Ribonükleik asit
PT	: Protrombin zamanı
rcDNA	: Relaxed circular-DNA
RNA	: Ribonükleik asit
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyolojisi.....	9
Tablo 2: HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı	12
Tablo 3: Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?	15
Tablo 4: Kronik HBV enfeksiyonu fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histolojik özellikler	21
Tablo 5: HBV'de klinik formlar ve serolojik test sonuçları	23
Tablo 6: Tedavi yanıtı tanımlamaları.....	24
Tablo 7: Kan ya da kan içeren vücut sıvılarıyla mesleki olmayan temas durumunda temas sonrası profilaksi*	33
Tablo 8: HBV ile mesleki temas sonrası önerilen temas sonrası profilaksi	33
Tablo 9: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	36
Tablo 10: Katılımcıların hepatit B hastası ile akrabalık düzeylerinin dağılımı	37
Tablo 11: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B bilgi düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 12: Katılımcıların hepatit B ile ilgili bilgiyi öğrendikleri yerlerin dağılımı.....	38
Tablo 13: Katılımcıların hepatit B ile ilgili bazı sorulara verdikleri cevapların dağılımı	39
Tablo 14: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B hakkında bilgisini yeterli görme durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	40
Tablo 15: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile kendini HBV açısından riskli görme durumları arasındaki ilişki	41
Tablo 16: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile serolojik test yaptırma durumları arasındaki ilişki	42
Tablo 17: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşısı yaptırma durumları arasındaki ilişki	43

Tablo 18: Hepatit B aşısı olan katılımcının aşı doz sayılarının ve ‘aşı sonrası koruyucu yanıt gelişti mi?’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı	44
Tablo 19: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşı doz sayıları arasındaki ilişki	45
Tablo 20: Katılımcıların hepatit B ile ilgili genel bilgi, bulaş yolları, korunma ve tedavi bilgi sorularına verdikleri yanıtların dağılımı	46
Tablo 21: Katılımcıların hepatit B ile ilgili genel bilgi, bulaş yolları, korunma ve tedavi bilgi puanlarının dağılımı.....	47
Tablo 22: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B genel bilgi puanlarının karşılaştırılması	48
Tablo 23: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B bulaş yolları bilgi puanının karşılaştırılması	49
Tablo 24: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B korunma ve tedavi bilgi puanının karşılaştırılması	50
Tablo 25: Katılımcıların hepatit B bilgi puanları ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması	51
Tablo 26: : Katılımcıların ‘hepatit B hakkında bilginiz var mı?’ ve ‘hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?’ sorularına verdikleri yanıt ile genel bilgi puanlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 27: Katılımcıların hepatit B aşısı tek doz yapılırsa yeterlidir önermesine verdikleri yanıt ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması	52
Tablo 28: Farklı çalışma verileri ile çalışmamız sonuçlarının karşılaştırması	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HBV virion ve genomik yapısal özellikleri.....	5
Şekil 2: HBV genomu transkript ve translasyon ürünleri.....	8
Şekil 3: 1996-2000 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen akut B tipi hepatitlerin yaş gruplarına göre dağılımı.	10
Şekil 4: Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı	11
Şekil 5: HBeAg pozitif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları	25
Şekil 6: HBeAg negatif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları	26
Şekil 7: Katılımcıların hepatit B hastası ile akrabalık düzeylerinin dağılımı	37
Şekil 8: Hepatit B aşısı olan katılımcının aşı doz sayılarının dağılımı	44

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastası Olan Kişilerin Yakınlarının Aşılama Oranları ve Hastalık Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Kronik hepatit B hastası olan kişilerin yakınlarının hepatit B hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmek, aşılama durumlarını ve risk algılamalarını belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Ağustos-Ekim 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hepatoloji polikliniğine başvuran kronik hepatit B hastalarının yakınlarından toplam 52 kişi çalışmaya dâhil edildi. Katılımcılara 42 sorudan oluşan anket bire bir görüşme yöntemiyle uygulandı. Elde edilen veriler Ki-Kare, Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Hepatit B’li hastaların yakınlarının %63,5’i hepatit B hakkındaki genel bilgileri tam olarak bildi. En sık olarak “bulgu vermeden enfeksiyon devam edebilir” seçeneği doğru bilinirken, hepatit B’nin siroz ve kansere neden olabileceğini bilenlerin oranı %82,7’ydi. Bulaş yolları sorgulandığında en sık olarak, kişisel bakım araçlarını ortak kullanma, hematojen yol, transplasental yol, cinsel ilişki seçenekleri doğru bilindi. Ancak katılımcıların %32,7’si hastayla aynı kaptan yemek yemekle, %30,8’i öksürme-hapşırmayla hepatit B’nin bulaşabileceği gibi yanlış bilgilere sahipti. Kadın katılımcıların genel bilgi puanı erkeklerden anlamlı şekilde fazlayken, eğitim düzeyi arttıkça bilgi puanları da artmaktaydı. Çalışanların hepatit B hakkındaki bilgilerini yeterli görme oranlarıyla korunma-tedavi bilgi puanları çalışmayanlardan anlamlı şekilde fazlaydı. Katılımcıların %98,1’i hastalığı önleyen aşı olduğunu bilmekte iken sadece %67,3’ü aşı yaptırmıştı. Aşı olanların %63,9’u aşırı 3 doza tamamlamıştı. Aşı yaptıurma durumlarıyla eğitim düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, genel bilgi puanları arttıkça aşı yaptırmının da yüzde olarak arttığı görüldü.

Sonuç: Hasta yakınlarının hepatit B hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadıkları ve aşılama oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Bu durum sağlık personelinin hasta ve hasta yakınlarının eğitime daha fazla önem vermesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, hasta yakını, bilgi düzeyi, aşılama

SUMMARY

Evaluation of Vaccination Rates and Knowledge and Attitude about Hepatitis B in Relatives of Chronic Hepatitis B Patients

Aim: To measure knowledge level and evaluate vaccination rates and risk perception among close relatives of hepatitis B virus patients.

Materials-Methods: This study included 52 relatives of CHB patients admitted to Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Hepatology Polyclinic between August-October 2016. A questionnaire with 42 items was applied to participants using face-to-face interview technique. Acquired data was analyzed with chi-square, Mann Whitney-U and Kruskal Wallis tests.

Results: Among close contacts of patients with hepatitis B, 63,5% provided accurate answers to general questions about hepatitis B virus. The question of “infection continues without any sign” achieved the highest number of correct responses; while 82,7% were aware that hepatitis B infection could result in cirrhosis and cancer. When the routes of transmission were asked, sharing personal care products, hematogeneous transmission, vertical transmission, and sexual-contact were the most common options that were correctly answered. However, 32,7% and 67,3% reported that sharing eating utensils and cough/sneezing could spread hepatitis B, respectively. Among the participants, 98,1% were aware of the presence of preventive vaccine and only 67,3% were vaccinated. Of vaccinated participants, 63,9% received three vaccine doses. There was a significant relationship between vaccination status and educational level, indicating increased vaccination rates with increasing level of knowledge.

Conclusion: It is observed that vaccination rates are low in patient relatives and they don't have enough knowledge about CHB. This suggests that healthcare personnel should give more importance to the education of patients and their relatives.

Key words: Hepatitis B, patient relative, knowledge level, vaccination

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), bilinen en küçük zarflı DNA virüsleri olan Hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir ve uzun kuluçka dönemli serum hepatitinin etkenidir. (1)

HBV kronik karaciğer enfeksiyonuna neden olan hepatit virüsleri arasında en yaygın olarak görülendir ve tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır. (2) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) en az 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğunu, 378 milyondan fazla kişinin kronik HBV'li olduğunu (yaklaşık dünya nüfusunun %6'sı) tahmin etmektedir. Dünyada her yıl 4,5 milyon yeni HBV enfeksiyonu oluşmakta ve bunların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanser (HCC) gelişmektedir. Her yıl 500.000-700.000 kişi HBV'e bağlı akut ve kronik enfeksiyon sekelleri nedeni ile ölmektedir. HBV enfeksiyonu insanlardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. (3)

HBV, insan için tütünden sonra gelen bilinen ikinci en önemli karsinogenik ajan olarak kabul edilmektedir.(4,5)

Dünya coğrafi olarak toplumun hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seropozitiflik oranlarına göre düşük ($< 2\%$), orta ($2-7\%$), ve yüksek ($\geq 8\%$) endemisite bölgelerine ayrılmıştır. (6) DSÖ'nün raporuna göre Türkiye'deki hepatit B taşıyıcılığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde daha yüksek olmak üzere ortalama %2-7 arasında olup, yapılan sınıflamada Türkiye'nin orta derecede endemik ülkeler arasında yer aldığı bildirilmektedir. (7)

HBV'nin 4 ana bulaşma paterni vardır. Bunlar; cinsel yolla temas, enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), enfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal- vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizantal) olarak sıralanabilir. (8) Hepatit B açısından aile içi taşıyıcılık önemli rol oynamaktadır (9, 10). Ailede hepatitli birinin olması durumunda eşleri cinsel ve horizantal, diğer aile bireyleri ise horizantal geçiş açısından risk altındadır (6). HBV için orta endemik

ülkelerde özellikle erken çocuklukta horizontal geçiş yaygın bulaş yollarındandır. (11, 12)

Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hepatit B’nin hijyen koşullarının kötü olmasından ötürü çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir.(13) Horizontal yol ile bulaşmanın engellenmesi için HBsAg pozitif bireylerin aile fertlerinin, kalabalık ortamlarda yaşayan bireylerin (öğrenciler, kışla, hapishane) eğitimi ve gerekli olanların aşılamaı önemlidir. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar arasında ve özellikle de aynı evde yaşayanlar arasında geçiş söz konusudur. Bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber, yakın temas, ortak bazı malzemelerin kullanılması (tırış makinesi, jilet, havlu, diş fırçası, banyo malzemeleri vs), kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt veya mukozaya temasına bağlı olduğu düşünölmektedir. Kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapishane, yurt), kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durum HBV’nin bulaşma oranını arttırmaktadır.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi hepatitler için de birincil koruma her zaman daha ucuz, daha kolay ve daha yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Hepatitler konusunda birincil koruma aşılama ve eğitimidir. Sağlık hizmetlerinde önemli bir yeri olan birey eğitimi, sağlığı iyileştirmek amacıyla bireyin davranışlarını etkileyerek; bilgi, beceri ve tavırlarını değiştirmektir. Özellikle hasta ile birlikte sağlık çalışanlarının yanına kadar gelen ve o anda eğitime açık olduğu düşünölen hasta yakınlarının yanlış ve eksik davranışlarının belirlenerek eğitim ihtiyaçlarının karşılanması fırsatının kaçırılmaması önemlidir.

Ölkemizde, HBV enfeksiyonu endemiktir ve horizontal geçiş ön plandadır. Bu nedenle enfeksiyondan korunmada aşılama ve eğitim çalışmalarının rolü büyüktür. Ölkemizde ve dünyada yapılan pek çok çalışmada halkın hatta sağlık çalışanlarının dahi konu ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır.(14-18) HBV enfeksiyonu ile mücadelede sadece sağlık çalışanlarının değil tüm toplumun, özellikle de HBV ile enfekte bireylerin ve yakınlarının HBV enfeksiyonunun bulaş ve korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir. Hastalık hakkında bilgi düzeyinin artırılması ve aşılama çalışmaları ile hastalığın görölme oranında azalma sağlamak mümkün olacaktır.

1.2. AMAÇ

Bu çalışmada; kronik hepatit B hastası olan kişilerin yakınlarının hepatit B hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmek, aşılama durumlarını ve risk algılamalarını belirlemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRUSUNUN MOLEKÜLER VİROLOJİSİ

HBV, bilinen en küçük zarflı DNA virüsleri olan Hepadnaviridae ailesinden Orthohepadnavirüs genusundandır. HBV'nin bilinen tek konağı insandır, ancak laboratuvar ortamında primatlarda da hepatit B enfeksiyon oluşturulmuştur. Yüksek doku ve tür özgüllüğü yanında kendine özgü genomik organizasyonu ve asimetrik replikasyon mekanizması HBV'nin karakteristik özellikleri olarak dikkat çekmektedir. Hepadnavirüsler genom replikasyonunda revers transkripsiyonu kullandıkları için, retrovirüslerle uzaktan ilişkili kabul edilirler. (1)

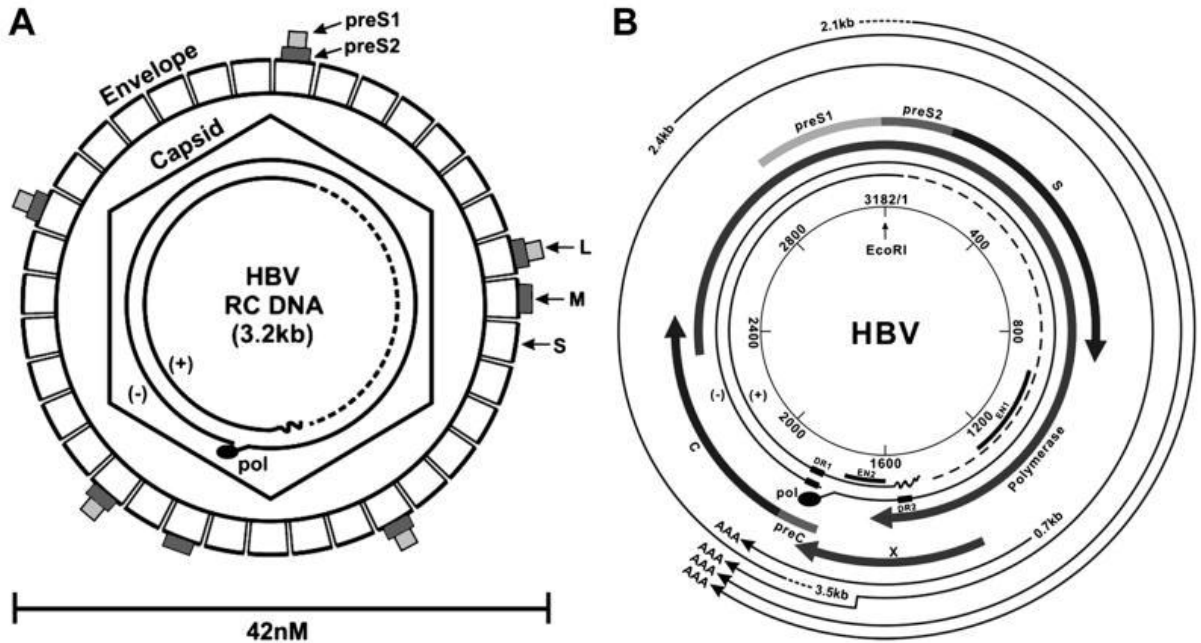
Hepatit B virüsü ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskopu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Bunlardan biri olan Dane partikülü tam HBV vironu olup enfeksiyöz karakterde olan partiküldür. Sferik partiküller ile filamentöz partiküller ise HBV yüzey antijeninin farklı formlarını içerirler ve enfeksiyöz değildirler. Virüs replikasyonu sırasında fazla miktarda üretilen ve oldukça immünojenik olan bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (19).

2.1.1.HBV Genom Yapısı

HBV genomu kısmen çift iplikçikli, sirküler ancak kovalent olarak kapalı olmayan yapıda, yaklaşık 3200 nükleotid uzunluğundadır ve rcDNA (relaxed circular-DNA) olarak adlandırılır. Viral DNA'nın negatif iplikçiği tam uzunluktadır. Buna karşılık pozitif iplikçiğin 3' ucu değişken uzunluktadır ve tüm genomun 2/3'ü kadardır. Negatif iplikçiğin 5' ucuna kovalent olarak viral DNA polimeraz bağlıdır. Pozitif iplikçiğin 5' ucunda pregenomik RNA'dan arta kalan ve pozitif iplikçik sentezinde primer olarak kullanılan kısa bir RNA oligomeri bulunur. Negatif iplikçiğin 5' ucuna kovalent olarak viral DNA polimeraz (P) bağlıdır. (20)

Fosfoprotein yapısında 240 viral kapsid proteinin ikozahedral simetri ile bir araya gelmesiyle oluşan 27 nm çapındaki nükleokapsid, viral genomik DNA ve DNA polimerazı paketlemektedir. Bu basit protein yapı, hepatit B kor antijeni (HBcAg) olarak bilinir. Nükleokapsidin içinde, fonksiyonu henüz tanımlanmamış olan bir protein kinaz da bulunur (21).

Nükleokapsid, endoplazmik retikulumda (ER) tomurcuklanması sırasında zarflanır ve lipoprotein zarfın üzerinde üç viral yüzey proteini bulunur. Glikoprotein yapısındaki bu yüzey proteinleri büyüklüklerine göre, büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri olarak adlandırılırlar ve HBsAg'yi oluştururlar (22,23).



Şekil 1: HBV virion ve genomik yapısal özellikleri (22 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.1.2.HBV Yaşam Döngüsü

HBV enfeksiyonundaki ilk adımın, hücre tipine bağlı olmayan ve hepatositlerden başka diğer hücrelerde de bulunan, heparan sülfat proteoglikanlarına tutunmayla başladığı düşünülmektedir. Bu ilk ve geri dönüşümlü olabilen tutunmayı, virüsün hepatositlerde bulunan henüz tanımlanmamış özgül reseptörlere geri dönüşümsüz tutunması izler. Hepatositlerde bu özgül reseptörlerin olası varlığı Hepadnaviridae üyelerinin hepatotropizmini açıklamaktadır. Buna ek olarak HBV'nin hepatositlere bazolateral membrandan girdiği ve hücre polarizasyonunun tutunmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir (25,26). Bu adım olasılıkla virüsün aktivasyonunu da gerektirmektedir ve büyük zarf proteini preS1'in amino (N) terminal bölgesinin reseptör bağlanmasını gerçekleştirmede gerekli olduğu düşünülmektedir (24,26).

Hepatosit membranına tutunmayı izleyen iki giriş yolu bulunduğu önerilmiştir. Deneysel çalışmalar HBV'nin endositozla hücre içine alındığı ve ardından endositik vezikülden nükleokapsidin salındığını ya da viral zarfın plazma membranına füzyonu sonrası HBV'nin hepatosite girdiğini düşündürmektedir (27).

Viral nükleokapsidin sitoplazmaya salınımının hemen ardından kısmen çift iplikçikli sirküler rcDNA ve kovalent olarak bu moleküle bağlı olan polimeraz, kovalent bağlı, kapalı, sirküler DNA'yı (covalently closed circular-cccDNA) oluşturmak üzere hücre çekirdeğine gider (1).

Çekirdek içine girdikten sonra viral yaşam döngüsünün sağlanması ve prodüktif HBV enfeksiyonu gelişmesi, yani enfeksiyonun sürdürülebilir olması cccDNA'nın oluşmasıyla olanaklıdır (22). Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır.

rcDNA'nın cccDNA'ya dönüştürülmesi için pozitif iplikçiğin tamamlanması, negatif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucuna kovalent olarak bağlı viral DNA polimeraz proteini ile pozitif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucundaki RNA oligomerinin uzaklaştırılması gereklidir.

Kısa olan pozitif iplikçiğin tamamlanmasında görev alan enzimler tanımlanmamıştır. Ancak bu süreçte viral polimerazın rol aldığına dair veriler vardır (28). Pozitif iplikçiğin 5' ucundan RNA oligomerinin ayrılması ve DNA iplikçikliklerinin uçlarının ligasyonunda hücresel ligazlar ile DNA tamir mekanizmasında yer alan diğer hücresel enzimlerin görev aldığı düşünülmektedir (22,23). Negatif iplikçiğin 5' ucundan DNA polimerazın uzaklaştırılması ise bir endonükleaz aracılığıyla 5' ucuna yakın bir yerden kesilmesi ya da polimerazı negatif DNA iplikçiğine bağlayan fosfotirozin bağının hidrolizi ile gerçekleştirilebilir (22).

cccDNA molekülü oluştuktan sonra konak kromatinine katılır ve viral transkripsiyon-replikasyon için şablon görevi görür (1). cccDNA enfekte hepatositin çekirdeğinde, hücrenin yaşamı boyunca kalabilir. Deneysel çalışmalarla cccDNA'nın sadece hücreye yeni gelen viriyonlardan oluşmadığı, yeni sentezlenen nükleokapsidlerden bir kısmının da zarf kazanıp kan dolaşımına girmeksizin çekirdeğe taşınarak biriktiği ve cccDNA havuzunun devamlılığını sağladığı gösterilmiştir (1,29).

Bu durum, dirençli HBV genomlarının cccDNA havuzunda nasıl arşivlendiğini de açıklamaktadır.

Stabil, konak genomuna entegre olmayan bir minikromozom olarak cccDNA, protein sentezi ve viral replikasyon için gerekli viral RNA'ların üretimini, hücrel transkripsiyon mekanizmalarını kullanarak çekirdekte gerçekleştirir (30). cccDNA'nın negatif iplikçığı hücrel mRNA sentezinden sorumlu RNA polimeraz II tarafından transkripsiyon şablonu olarak kullanılır ve genomdan daha uzun olan pregenomik RNA (pgRNA) ile daha kısa diğer subgenomik transkriptler sentezlenir. pgRNA'nın viral yaşam döngüsünde iki önemli görevi vardır: translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak kullanılır (21,31).

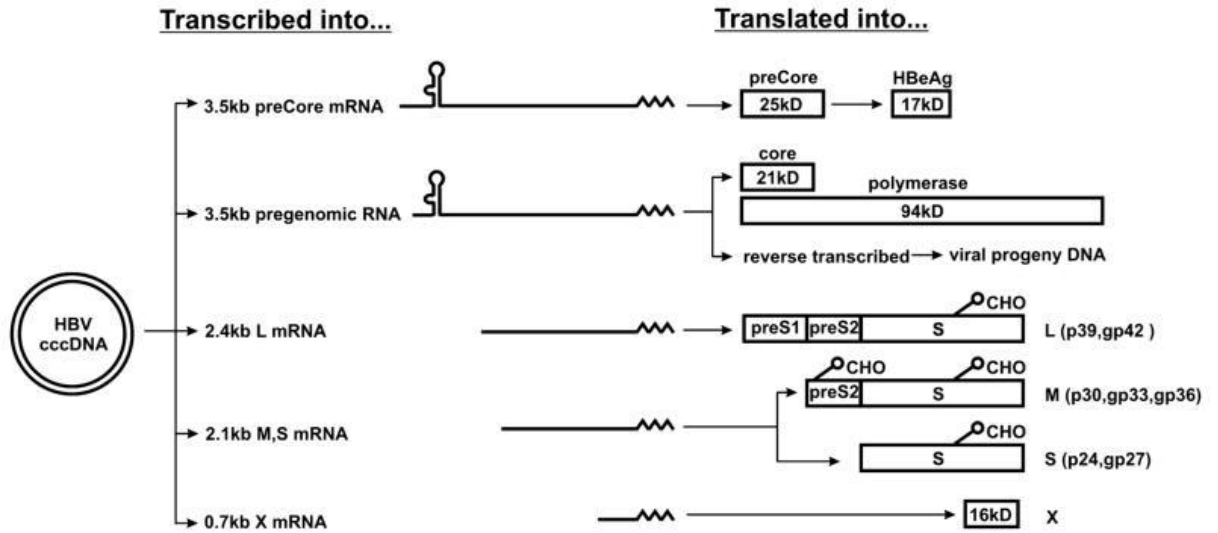
HBV genomu üzerinde dört açık okuma penceresi (ORF) vardır ve bu kısa genom, kodlama kapasitesini artıracak kendine özgü birtakım özelliklere sahiptir. Negatif iplikçik üzerinde bulunan tüm açık okuma pencereleri aynı yönde dizilmiştir ve kısmen üst üste binmektedir. Genom üzerinde yedi başlangıç kodonu vardır. Bu genlerin transkripsiyonu dört transkripsiyon başlatıcı (promoter) ile iki transkripsiyon güçlendirici (enhancer) element tarafından regüle edilir (1)

“Prekor/kor” ya da “C” geni, nükleokapsidin oluşumu için gerekli nükleokapsid proteini ile yapısal olmayan ve HBeAg olarak bilinen prekor proteinini kodlar. “Polimeraz” ya da “P” geni, revers transkriptaz ve RNase H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini; “preS/S” geni, viral yüzey proteinleri olan zarf proteinlerini, “X” geni de küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar (32). Bu genlerin ekspresyonu transkripsiyon düzenleyici elementlerce yönetilir ve dört ORF'den farklı başlangıç kodonları sayesinde yedi farklı polipeptid üretilir.

Pre-S1 promoter (S1p), 2,4 kb transkriptlerin sentezini sağlar ve bu mRNA molekülü L zarf polipeptidini (L HBsAg) kodlar. Pre-S2 ya da S promoter (S2p), M ve S zarf proteinlerini kodlayan 2,1 kb mRNA transkripsiyonunu yönlendirir. S2p promoter, S1p'den daha güçlüdür; dolayısıyla majör S proteini sentezi her zaman L ve M'den çok daha fazla olur (32).

Kor/pregenomik promoter (Cp) ise 3,5 kb, iki adet genomdan daha uzun prekor (pre-C) ve kor (C) RNA transkriptlerinin ekspresyonunu kontrol eder. Biraz daha uzun olan pre-

C mRNA'nın translasyonu ile pre-C polipeptidi üretilir ve bu protein proteolitik yolla işlenerek HBeAg oluşur. C mRNA ise kor ve polimeraz proteinlerinin translasyonu için kullanılır. C RNA, kor polipeptidinin translasyonundan sonra, kendi RNA yapısını paketlenerek pgRNA fonksiyonu görür. Dolayısıyla pgRNA, viral kapsid proteini ve DNA polimeraz sentezi için mRNA fonksiyonu görmeyen yanı sıra viral DNA'nın revers transkripsiyon yoluyla sentezi için şablon olarak da kullanılır (21). Sonuç olarak pgRNA'nın transkripsiyonu genom amplifikasyonu için kritik basamaktır ve HBV replikasyonunun hızını belirlediği söylenebilir. X promotor (Xp) ile sentezi düzenlenen 0,7 kb mRNA, X proteininin translasyonunu sağlar (32) X proteini birden fazla fonksiyonu olan bir düzenleyici proteindir; hücresel yolları modifiye edebilir ve kansinojenik kofaktör özelliğine sahiptir. (33,34)



Şekil 2: HBV genomu transkript ve translasyon ürünleri. (22 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır) cccDNA transkripsiyonu ile beş RNA gen ürünü sentezlenir. Bu RNA molekülleri pregenom olarak enkapside olur ya da mRNA translasyonu ile yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir.

2.2. HBV ENFEKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV kronik karaciğer enfeksiyonuna neden olan hepatit virüsleri arasında en yaygın olarak görülendir ve tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır. (2) DSÖ en az 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğunu, 378 milyondan fazla kişinin kronik HBV'li olduğunu (yaklaşık dünya nüfusunun %6'sı) tahmin etmektedir. Dünyada her yıl 4,5 milyon yeni HBV enfeksiyonu oluşmakta ve

bunların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişmektedir. Her yıl 500.000-700.000 kişi HBV'e bağlı akut ve kronik enfeksiyon sekelleri nedeni ile ölmektedir. HBV enfeksiyonu insanlardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır.(3)

HBV enfeksiyonlarının dünya coğrafyası üzerindeki insidansı, HBV taşıyıcısı oranlarına göre düşük (<%2), orta (%2-7) ve yüksek (>%8) endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Endemisite oranlarındaki farklılık çoğu kez enfeksiyonun kazanım yaşı ve şekliyle de ilişkilidir. Türkiye hepatit B taşıyıcılığı yönünden orta endemik bölge olarak kabul edilmektedir. (35)

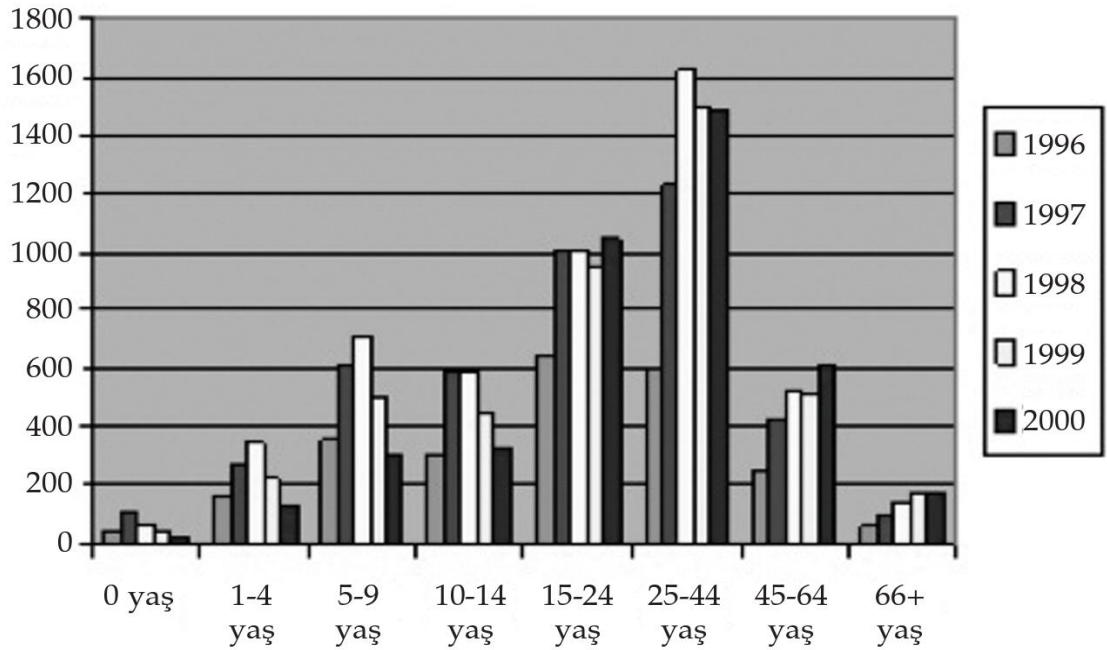
Tablo 1: HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyolojisi (36 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

	Yüksek	Orta	Düşük
HBV taşıyıcılık oranı	$\geq\%8$	$\%2-7$	$\leq\%2$
Coğrafi dağılım	Güney Doğu Asya Çin Pasifik Adaları Alaska Sahraaltı Afrika	Akdeniz havzası Doğu Avrupa Japonya, Güney Amerika Ortadoğu, Türkiye	ABD Kanada Batı Avrupa Avustralya Yeni Zelanda
Enfeksiyonun kazanılma yaşı	Perinatal/erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Enfeksiyonun bulaşma yolu	Anneden bebeğe ve perkütan	Perkütan, cinsel ilişki	Cinsel ilişki, perkütan

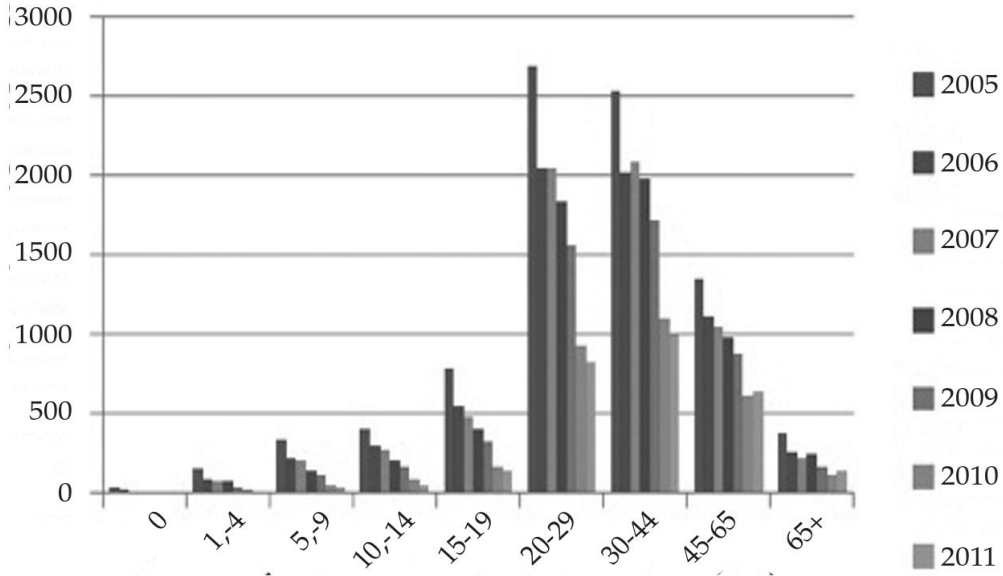
Ülkemizdeki epidemiyolojik duruma bakacak olursak, toplam 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans oranlarının söz konusu olduğu saptanmaktadır (37). Ülkemizde son on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranı %0,7-12 (ortalama %5) olarak bildirilmektedir. Bu çalışmaların birbiriyle karşılaştırılması oldukça zordur, ancak HBsAg pozitifliğinin Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu

bölgelerinde yaşayan kişilerde ve yine bu bölgelerden göç alan yerlerde yaşayanlarda daha yüksek oranlarda olduğu gözlemlenmektedir.

Ülkemizde hepatit B epidemiyolojisindeki değişimi incelemek için T.C. Sağlık Bakanlığı'na 1996 yılından beri bildirilen akut hepatit B olgularının yaş gruplarına ve yıllara göre dağılımı oldukça fikir vericidir (Şekil 3 ve 4) (Kaynak: TC Sağlık Bakanlığı İstatistik verileri-alınma tarihi Nisan 2012). Veriler değerlendirildiğinde özellikle 2005 yılından itibaren sıfır yaş grubundan itibaren çocukluk dönemine ait akut HBV bildirimlerinin oldukça azaldığı gözlenmektedir. Bununla birlikte en fazla akut HBV görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup cinsel yolla ve horizontal şekilde bulaşmanın halen önemli olduğunu düşündürmektedir. (37)



Şekil 3: 1996-2000 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen akut B tipi hepatitlerin yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 4: Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı

Türkiye’de 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dâhil edildiği bir meta analizde, ülkemizde HBsAg prevalansı %4,57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3,3 milyon kronik HBV’li kişi bulunduğu tahmin edilmiştir. Popülasyon genişliğine göre bölgesel HBsAg prevalans oranları ise Batı bölgelerde %3,47, İç Anadolu’da %4,86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da %6,72 olarak hesaplanmıştır (38). Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında toplumu bilinçlendirme ve epidemiyolojik değişimi belirleme çalışmaları yapılmıştır. VHSD’nin saha çalışmalarına göre; 2008-2011 yılları arasında HBsAg prevalansı sırasıyla %2,4, %1,9, %3, %2,7 olarak belirlenmiştir. HBsAg pozitifliği en yüksek %4,1 oranı ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde, en düşük %1,4 oranı ile Ege bölgesinde saptanmıştır. Aynı dernek Sağlık Bakanlığı ile işbirliği yaparak, 2009-2011 yılları arasında “Otobüs Projesi”ni gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada çeşitli eğitici sunumlar yapılmış ve tüm coğrafi bölgeleri kapsayacak şekilde gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Yaklaşık 40.000 üzerinde kan örneği alınarak incelenmiş ve HBsAg pozitifliği %6, anti-HBs pozitifliği ise %16 olarak bulunmuştur. Bu çalışma verisindeki yüksek HBsAg oranının, çalışmaya başvuran kişilerin

çoğunlukla daha önceden bilinen kronik HBV enfeksiyonlu hasta gruplarından oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (37).

2.2.1. HBV Genotiplerinin Epidemiyolojik Dağılımı

HBV genotipleri, tüm nükleotid sekansları üzerindeki %8'lik aminoasit dizilim farklılığından kaynaklanan bir durumdur. Buna göre HBV 8 (A-H) ana genotipe sahiptir. Bu genotipler dünya üzerinde farklı coğrafi dağılım göstermektedir. HBV genotipleri ve bu genotiplerin alt grupları, virüsün biyolojik yapısında ve en önemlisi de klinik sonuçlar üzerinde rol oynamaktadır (39). Birçok çalışmada HBV genotipleri ile HBeAg seroklirensi, karaciğer hasarı ve interferon tedavisine yanıt arasında ciddi bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Örneğin genotip C, sirozla daha fazla ilişkili genotipken; genotip B interferon tedavisine genotip C'ye göre daha yüksek oranlarda yanıt vermektedir (40). HBV'de görülen prekor mutantlar, çoğu kez genotip D ve takiben C ve B'de görülmektedir. Ülkemizde de baskın genotip D'dir (41). HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı **Tablo 2**'de yer almaktadır.

Tablo 2: HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı (42 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Genotipler	Ülkelere göre dağılım
A	(Aa, Ae) Avrupa, Siyah Amerika, Güney Afrika, Asya, Hindistan
B	(Ba, Bj) Güney Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya
C	Çin, Tayvan, Japonya, Tayland, ABD'deki Asyalı gruplar
D	Güney Avrupa, Arabistan, Hindistan
E	Batı Afrika
F	Arjantin, Alaska, Bolivya, Brezilya, Güney Amerika
G	Fransa, Almanya, ABD
H	Orta ve Güney Amerika, Meksika

2.3. HBV ENFEKSİYONUNUN BULAŞMA YOLLARI

HBV'nin 4 ana bulaşma paterni vardır. Bunlar; cinsel yolla temas, enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), enfekte anneden yenidoğana bulaş

(perinatal- vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olarak sıralanabilir. (8)

2.2.1.Perinatal Bulaşma

HBV, perinatal dönemde taşıyıcı anneden bebeğe geçmektedir. Özellikle enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaygın bulaşma şeklidir ve epidemiyolojik olarak endemisite bölgelerinin ayırımında rol oynamaktadır. HBV immünizasyonu rutin aşılama programına entegre edilmeden önce HBsAg pozitif, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde bulaşma oranının %10-30; HBsAg ve HBeAg'nin birlikte pozitif olduğu annelerden doğan bebeklerde ise bu oranın %70-90'lar civarında olduğu bildirilmiştir (43).

HBV enfekte anneden bebeğe geçişte üç olası yol vardır. Birincisi HBV'nin uterus içinde transplasental geçişi, ikincisi doğum sırasında perinatal geçiş, son yol ise bakım ya da süt verme sırasında postnatal geçiştir. Transplasental yol antenatal olduğu için aşı ve hiperimmünglobulin bu bulaşmayı engelleyemez. HBeAg pozitifliği ve önceki doğumlarda prematür doğum eylemi varlığı, intrauterin enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir (44). HBV'nin transplasental geçişi iki mekanizmayla gerçekleşmektedir. İlki hematojen yoldur; abortus gibi bazı faktörler, plasental mikrovasküler bozulmalara yol açmakta ve bu durum anne kanındaki yüksek miktardaki HBV'nin fetal dolaşıma katılmasına neden olmaktadır. İkinci yol sellüler transferdir. Bu yolda önce plasental dokular adım adım anne kanından geçen viral partiküllerle enfekte olur; ardından kapiller endotel hücrelerdeki viluslar yoluyla HBV fetal sirkülasyona ulaşır. Yenidoğan ve bir yaşından küçük çocuklar için, immatür immün sistem nedeniyle enfeksiyonun kronikleşme riski %90'ın üzerindedir. Yüksek oranda kronikleşmenin bir diğer immün mekanizması ise, transplasental yolla geçen HBeAg'nin fetal immün sisteminde HBV'ye karşı tolerans oluşturmasıdır (45).

Perinatal bulaşmanın önlenmesinde doğum sonrasında aktif ve pasif immünizasyonun birlikte uygulanması, iyi bilinen bir klasik korunma yoludur. Ancak ilerleyen yıllarda viral yükü yüksek (HBV DNA >10⁶-7 IU/ml) ve HBeAg pozitif annelerde efektif olarak uygulanan aşılama ve hepatit B hiperimmünglobulinine rağmen vertikal geçiş riskinin >%10 olduğu saptanmıştır. Bu nedenle viral yükü yüksek olan gebelere aktif ve pasif immünizasyonun yanında viral yükün düşürülmesi için antiviral

kullanımı konusunda bilgilendirme yapılması, son kılavuzlarda önerilen yaklaşımdır (46). HBV taşıyıcısı annelerin doğum yolu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sezaryenle doğumun anneden bebeğe geçişi engellediğine dair net bir bilgi yoktur. Aynı şekilde anne sütü ile beslenme ile HBV bulaşımı konusunda da birçok çalışma vardır. HBsAg pozitif taşıyıcı anneden doğan 147 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, kronikleşme oranı ile anne sütü ile beslenme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (47). Kronik HBV enfeksiyonlu anneden doğan 369 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada, anne sütü ya da mama ile beslenen bebeklerin hiçbirinde HBsAg pozitifliğine rastlanılmamıştır (48).

2.3.2. Parenteral/Perkütan Bulaşma

HBV'nin parenteral bulaşımı denildiğinde, damar içi ilaç bağımlıları, transfüzyon ve diyaliz, akupunktur, sağlık bakımı uygulamaları, dövme, manikür/pedikür gibi işlemler sırasında oluşan bulaşmadan bahsedilir. ABD ve Kuzey Avrupa'da damar içi ilaç bağımlılığı, HBV bulaşımındaki (%23) en önemli yoldur. Bağımlılık süresinin uzaması, yapılan enjeksiyon sıklığı ve enjeksiyonun hazırlanması sırasındaki araç ve gereçlerin kontaminasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. (49). Bu grupların taranması, bilgilendirme ve tek kullanımlık şırınga uygulamaları ile bulaşma riski düşürülmeye çalışılmaktadır.

Kan ve kan ürünleri yani transfüzyon yoluyla HBV'nin bulaşımına, yüksek riskli bireylerin kan donörü olarak kullanılmaması, donör sorgulama formları ile yeni ve gelişmiş tarama testlerinin uygulanması sonrasında gittikçe daha az oranda rastlanılmaktadır. (50). Kan tranfüzyonu sonrası HBV enfeksiyonu riskinin, o ülkenin HBV epidemiyolojisine bağlı olarak değişebildiği bildirilmektedir. ABD'de post transfüzyonel hepatit sayısı, bir milyon kanda 4 iken, Çin'de bu sayı 17.500'de 1 düzeyindedir. Hemofili ve talesemi gibi çoklu transfüzyon gerektiren hasta gruplarında bu oran artmaktadır. (51).

2.3.3. Horizontal Bulaşma

Orta yüksek endemisite gösteren bölgelerde çocuklar ve genç yetişkinler arasında en önemli yayılma şeklidir. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar arasında ve özellikle de aynı evde yaşayanlar arasında geçiş söz konusudur. Bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber, yakın temas, ortak bazı malzemelerin

kullanılması, (tırış makinesi, jilet, havlu, diş fırçası, banyo malzemeleri vs) ile kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt veya mukozaya teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapishane, yurt), kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durum HBV bulaşma oranını arttırmaktadır. (52)

2.3.4. Cinsel Yolla Bulaşma

Bu yolla bulaşma HBV'nin düşük ya da orta endemik olduğu bölgelerde daha sıktır. Genital sekresyonlar, kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bulaşmaya neden olmaktadır. Homoseksüel ilişki, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Özellikle rektal mukozadaki travmalara bağlı enfekte kan ve semenle bulaşma olmaktadır. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir ve yeni HBV olgularının %39'undan heteroseksüel, %24'ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur (47). HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılınması, çok eşlilik söz konusu ise kondom kullanımı gibi uygulamalar önerilmektedir.

Tablo 3: Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir? (53)

HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar
İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
Dövme ve piercing yaptıranlar
Kan kardeşliği öyküsü olanlar
Alın, dilaltı, ense kestirme öyküsü olanlar
HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar
Homoseksüeller
Hapishanelerde yaşayan ve bakım veren kişiler
Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler
HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
Diyaliz hastaları
Tüm gebe kadınlar
Sık kan ve kan ürünleri alanlar
Riskli diş tedavisi görenler
Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri
Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zekâ ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri
İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler

2.4. HEPATİT B ENFEKSİYONU İMMÜNOPATOGENEZİ

HBV enfeksiyonu sonrasında semptomatik ya da asemptomatik bir hepatit tablosu gelişir. Enfeksiyonun başarıyla sonlandırılması yaş ile bireyin bağışıklık yanıtıyla ilişkilidir ve immün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda HBV enfeksiyonu kendini sınırlayan bir tablo oluşturur. Öte yandan, çocukluk çağında edinilen enfeksiyonlarda ya da immün yetmezlik durumlarında persistan ya da kronik enfeksiyon gelişmesi daha olasıdır. HBV'nin başarıyla elimine edilmesinin immünolojik belirleyicileri tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak hem hücresel hem de humoral immün yanıtın önemli olduğu söylenebilir (34).

HBV sitopatik değildir ve karaciğerde gelişen enflamasyonun da immün aracılı olduğu bilinmektedir. HBV'ye karşı gelişen immün yanıt, virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırarak koruyucu olabildiği gibi, yıkıcı sonuçlara da sahip olabilir. Bununla birlikte, immün sistemin intrasellüler virüsün yok edilmesinde başvurduğu tek yol enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması değildir; sitokin aracılı nonsitolitik mekanizmaların da rolü vardır (54).

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır (20). Virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarı, özgül immün yanıtlara bağlıdır. Akut HBV enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T hücre yanıtı viral proteinlere karşı gelişmektedir (55). HBV spesifik CD4+ T hücreler aynı zamanda HBV spesifik sitotoksik T hücrelerini (CTL) aktive etmekte ve bu CTL'ler hem enfeksiyon kontrolünden, hem de karaciğerde oluşan doku hasarından sorumlu olmaktadır. Virüsün karaciğerden temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda ise hastaların periferik kanlarında zayıf CD4+ T hücre yanıtı ve beraberinde zayıf CTL yanıtı bulunmaktadır (20, 56, 57).

Virüse karşı gelişen immün yanıtta sitotoksik hücrelerin yanında enflamatuvar sitokinlerin de rol aldığı bilinmektedir. Özellikle TNF-alfa ve IFN-gama, HBV'e karşı immün yanıtta etkili rol almaktadırlar. Sitokinler, konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak doğrudan ve hangi tip immün yanıtın baskın olacağını belirleyerek dolaylı rol oynamaktadırlar (56). Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip 1 IFN salınımı gereklidir. İmmün yanıt gelişimi ile HBV DNA

düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğerde hepatit gelişimine yol açmaktadır. CD8+T lenfositlerinin enfekte hepatositleri ortadan kaldırması, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülmektedir. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişmekte, bellek hücreleri oluşarak reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenmektedir. Akut yanıtta yetersizlik olunca enfeksiyon kronikleşmektedir (58).

2.5. HBV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK TABLOLAR

HBV enfeksiyonlarına bağlı klinik tablolar asemptomatik hepatit taşıyıcılığından, kronik hepatite kadar değişen formlarda karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle akut formdan kronik tabloya geçiş, siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilmektedir. Bir kısım hasta tamamen iyileşebilirken bir kısım hastada kronikleşmenin ortaya çıkmasının nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, araştırmalar vücudun immün sisteminin matürasyonunun, immün yanıtın şiddetinin ve virüsün özelliklerinin bu süreçte rol oynadığını göstermektedir.

2.5.1. Akut Hepatit B

Etkenin alınmasından sonra hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 40-160 gündür. Bu sürenin sonunda yaklaşık üçte iki hastada herhangi bir yakınmanın görülmediği subklinik ya da anikterik form ortaya çıkmaktadır (59). İmmün sistemin matürasyonunu tamamlamamış olduğu bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla bu form görülmektedir. Sadece üçte bir hastada ikterle seyreden klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlamaktadır. Bu dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma yakınmalarının yanında eklem ağrısı, döküntü de olabilmektedir. Skleralarda ve tüm vücutta yaygın ikter ile idrar renginde koyulaşma ve bazen de ona eşlik eden dışkı renginde açılma, sağ üst kadranda ağrısı hastanın genellikle doktora başvuru yakınmalarıdır ve yaklaşık 1-3 hafta arasında devam etmektedir. Kliniğin giderek kötüleşmesi, karaciğerde hepatositlerdeki ağır nekroz, fulminan hepatit tablosuna neden olabilir. Akut hepatit B'li hastaların %0,1-0,5'inde iyileşme döneminde halsizlik ve yorgunluk haftalar hatta bazen aylar sürebilir. Akut yani virüsün hepatositlerde replikasyonunun olduğu dönemde virüs kendine ait antijenleri üretmektedir (HBeAg, HBsAg ve HBcAg). Etken sitopatik bir virüs olmamasına rağmen oluşturduğu karaciğer hasarı immünolojik mekanizmalara bağlıdır

(60). Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Akut hepatit B geçiren bir hastada iyileşme yerine kronikleşmenin ortaya çıkışındaki mekanizmanın interferon yetersizliği, antijen sunumunda yetersizlik, HBV spesifik CD8 T hücrelerinin dokuda veya kanda az miktarda bulunmaları ve var olan CD4 T lenfositlerdeki aktivasyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir.

2.5.2.Kronik Hepatit B

Kronik hepatit B tanımı, hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroenflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi ile birlikte HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması ($>10^4$ kopya/ml) şeklinde ifade edilir ama HBV enfeksiyonunun doğal seyri karmaşıktır. Hastalık seyri enfeksiyonun yaşı, viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon düzeyi), konak faktörleri (yaş, cinsiyet ve immün durum) ve eksojen faktörler (diğer hepatotropik virüslerle birlikteliği veya alkol) gibi birçok faktörden etkilenir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir. Bazı hastalar bütün yaşamları boyunca virüsü taşımalarına karşın hiçbir karaciğer fonksiyon bozukluğu göstermezken, bazılarında hastalık kısa süre içinde karaciğer yetersizliğine kadar ilerleyebilir. Kronik B hepatitinde genellikle transaminaz seviyeleri dalgalanma gösterir ve sarılık intermittandır. Hepatit bulunan hastalarda klinik tablo ılımlı olabileceği gibi, yüksek karaciğer fonksiyon testlerinin tamamen asemptomatik bir olguda saptanması da oldukça sıktır. Ancak kronik B hepatitinde semptomların karaciğer hasarının şiddeti ile korelasyon göstermediği de bilinmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönemde gelişir. Bazı olgularda bu dönemlere iyileşme dönemi de eklenir.

– **İmmün tolerans dönemi:** Özellikle doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün

yanıt gelişmemektedir. HBV alabildiğince replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrosis gelişmemektedir. Bu safhada HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyleri çok yüksek ve transaminaz değerleri normaldir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur; ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir, aktif hastalık bulgusuna rastlanmaz. Bu dönem genellikle çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir.(61, 62)

– **İmmün yanıt dönemi:** İmmün sistem matür hale geldikçe adeloan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenine karşı immün aracılıklı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, onunla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyon bulguları ortaya çıkar (63). Bu dönemin klinikteki yansıması HBeAg pozitif kronik B hepatitidir. Bu dönemde bazı hastaların tamamen asemptomatik olabilmesine karşılık, bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatit atakları geçirebilirler. Bu ataklar genellikle HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanabilirken, bazılarında sadece serum HBV DNA düzeylerinde geçici azalma ile sonuçlanabilir. Bu nedenle her alevlenme HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz. Bu hastalar tekrar tekrar alevlenme yaşayabilir ve sonuçta siroz ile HCC gelişim riski artar (64). Bu dönemde enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg serokonversiyonu meydana gelir.

Bu fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve hepatosellüler kanser (HSK) riskini artırmaktadır. HBeAg serokonversiyonu büyük oranda inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir. Az sayıda olguda ise kronik hepatit B'ye dönüşür.(65, 66)

– **İnaktif dönem:** İmmün temizlenme döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virüsün replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün yanıtın yatışması sonucunda bu döneme girilir. HBV ile enfekte hastalarda en geniş gruba inaktif taşıyıcılar oluşturur. Üç yüz milyon civarında kişi inaktif taşıyıcıdır. Bu grupta HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, DNA düzeyi PCR ile ya çok düşük (DNA<2000 IU/ml) veya

saptanamaz düzeylerdedir. ALT seviyesi sürekli normaldir. Biyopside nekroenflamasyon yoktur veya minimal düzeydedir ve genellikle normal histoloji şeklindedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılığında klinik tablo asemptomatiktir. İnaktif taşıyıcılığın prognozu iyidir; rutin uygulamada bu hastalara karaciğer biyopsisi ve tedavi önerilmez (67, 68). Uzun süreli izlemlerde (yaklaşık 18 yıllık) kalıcı biyokimyasal iyileşme oranı oldukça yüksek, siroz ve HSK gelişme riski ise oldukça düşük bulunmuştur (69).

– **Reaktivasyon dönemi:** İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür (70). Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg pozitif kronik hepatitten HBeAg negatif kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg negatif karaciğer sirozu oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg negatif kronik B hepatit gelişmesinden, viral genomun prekor veya kor promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur.

0– İyileşme dönemi: Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönemdir. Enfeksiyonun daha ileri yaşlarda kazanıldığı ABD ve Kuzey Avrupa gibi bölgelerde yıllık HBsAg kaybı, Asya toplumlarına göre daha yüksek sıklıkta bildirilmektedir. Bu farklılığın, yüksek endemik yerlerde enfeksiyonun daha erken yaşta başlamasından ve genotipik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (71). Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte, özellikle ilk 10 yıl sırasında HBsAg kaybı olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği düşük düzeyde sürebilir.

Tablo 4: Kronik HBV enfeksiyonu fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histolojik özellikler

	İmmün toleran faz	HBeAg (+) KHB	İnaktif HBsAg taşıyıcısı	HBeAg (-) KHB
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
antiHBe	-	-	+	+
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek/dalgalı
HBV DNA	>10 ⁵ kopya/ml	>10 ⁵ kopya/ml	<10 ⁴ kopya/ml	>10 ⁴ kopya/ml*
Histoloji	Normal/hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

*Uzman görüşleri farklı
1 IU: yaklaşık 5 kopya/ml

2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TANI

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (72).

2.6.1. Serolojik Tanı

HBV'nin özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe'dir (73, 74).

Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg): HBV yüzeyinde bulunan bir proteindir; akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında yüksek düzeylerde saptanabilir. HBsAg'nin pozitif bulunması hastanın bulaştırıcı olduğunun işaretidir. HBsAg, HBV ile karşılaştıktan sonra enfekte olan kişinin kanında ortalama 4 hafta (1-9 hafta) sonra saptanabilir. HBsAg pozitifliği akut ve kronik hastalıkların ayırımını yapamaz; bunların ayırt edilmesi için anti-HBc IgM araştırılmalıdır. Akut hepatit B'de klinik, HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir. Vücut enfeksiyona karşı normal immün yanıtın bir parçası olarak HBsAg'ye karşı antikor oluşturur. Altı aydan uzun süre HBsAg'nin pozitif bulunması kronik B hepatitinin göstergesidir.

Hepatit B Yüzey Antikoru (anti-HBs): HBV enfeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Hepatit B'ye karşı başarılı aşılamanın göstergesi de anti-HBs'dir.

Aşıdan sonra serumda ölçülen 10 IU/ml'nin üzerindeki anti-HBs düzeyleri koruyucudur.

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

HBc Antijenine Karşı IgM Antikoru (Anti-HBc IgM): Pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş (≤ 6 ay) HBV enfeksiyonunun belirtisidir. Akut enfeksiyon göstergesidir. Akut enfeksiyonda ilk gelişen antikordur, enfeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde oluşur. Pencere döneminde tek pozitif göstergedir.

Hepatit Be Antijeni (HBeAg): HBV nükleokapsid geninin bir ürünüdür. Hem akut hem de kronik hepatit B sırasında bulunabilir. Pozitifliği virüsün replike olduğunu, enfekte kişilerde yüksek düzeyde HBV bulunduğunu gösterir. Akut olgularda HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve ondan önce kaybolur. HBeAg pozitifliği olan hastaların bulaştırıcılığı daha fazladır. HBeAg'nin pozitif olması kronik enfeksiyonda ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır.

Hepatit Be Antikoru (HBeAb veya Anti-HBe): Akut hepatit B sırasında ya geçici olarak ya viral replikasyon sırasında ya da viral replikasyon sonlandıktan sonra, sürekli olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. Antiviral tedavi alanlarda HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine serokonversiyon uzun süre HBV'nin baskılanacağına ve düşük HBV düzeylerine işaret eder.

Hepatit B enfeksiyonunun farklı klinik formlarında serolojik testlerde görülmesi beklenen sonuçlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Biyokimyasal Testler: Aminotransferazlar (ALT ve AST), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT) karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülinde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir (48)

Tablo 5: HBV’de klinik formlar ve serolojik test sonuçları

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

2.6.2.Moleküler Tanı

HBV DNA PCR (Kantitatif): Kandaki HBV miktarını ölçer (viral yük). Akut hepatit B’de serumda HBsAg’nin ortaya çıkmasından önceki üç haftadan itibaren saptanabilir. HBV DNA, inaktif HBsAg taşıyıcıları ile kronik hepatit B hastalarının ayırt edilmesinde yardımcı olur. Ayrıca antiviral tedavi kararı için ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için kullanılır. Ülkemizde HBeAg negatif kronik B hepatiti oranları yüksektir; hasta yönetimi için kantitatif HBV DNA testleri gerekmektedir (73, 74).

2.6.3. Histopatolojik Tanı

Karaciğer Biyopsisi: Karaciğerdeki nekroenflamasyon ve fibrozis düzeyini belirlemek, böylece tedavi kararını vermek için kullanılır. İnvazif bir yöntemdir. Ciddi komplikasyon riski oldukça düşüktür (1/4000-10,000). Önemli olan, özellikle fibrozisi gösterebilecek yeterli miktarda biyopsi örneğinin alınmasıdır. Son yıllarda invazif olmayan yöntemlere ilgi oldukça artmıştır, bunlar arasında serum markerleri ve transient elastografi bulunmaktadır. Transient elastografi sirozun saptanmasında yüksek doğruluk derecesine sahiptir, ancak yüksek ALT düzeyiyle birlikte ciddi enflamasyonu bulunanlarda sonuçlar kafa karıştırıcı olabilmektedir. Karaciğer sertliğinin ölçümünde optimal sınır değer, çalışmalara göre farklılık göstermektedir (48, 75, 76).

2.7. HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

2.7.1 Kronik Hepatit B nin Tedavisi

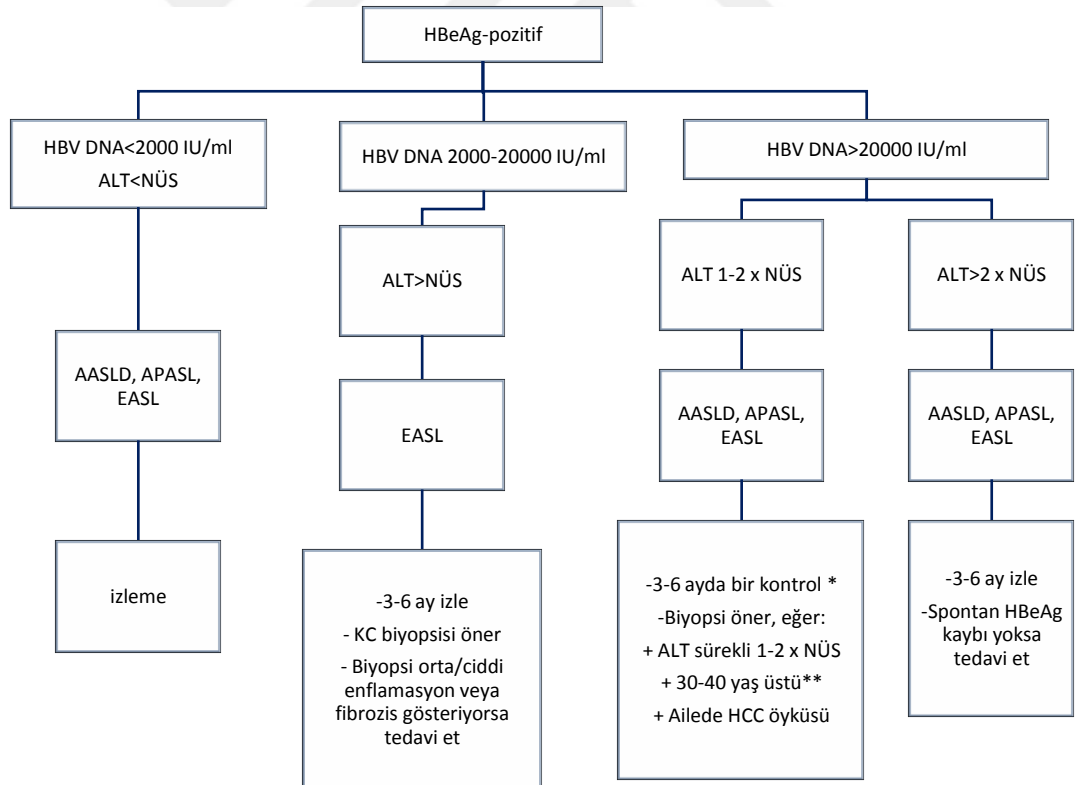
Günümüzde kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğer hasarı ve hastalığın ilerlemesi için kilit noktanın HBV replikasyonu olduğu kabul edildiğinden, hastalığın tedavi edilmesinde kalıcı viral baskılama, primer hedef olarak bildirilmektedir. Viral replikasyonun baskılanması sonrasında virüsün enfektivitesi ve patojenliği ile birlikte hepatik nekroenflamasyon da azalacaktır. Bunun sonucunda da nihai hedef olan siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser gelişmesi önlenecektir.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hedefleri; HBV eliminasyonu veya viral süpresyon; HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA negatifleşmesi, HBsAg kaybı, transaminazların normal değerlere inmesi, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitede azalma, hastalığın dekompanse tabloya dönüşmesini, siroz veya HCC gelişmesini engellemektir. Ancak HBV enfeksiyonunda en kalıcı ve en güvenli prognoz göstergesi HBsAg kaybı ve anti- HBs gelişimidir.

Tedavi konusunun daha iyi anlaşılabilmesi için tedavi ile ilgili bazı kavramların gerçek karşılıklarının bilinmesi yararlı olacaktır (Tablo 5) (53).

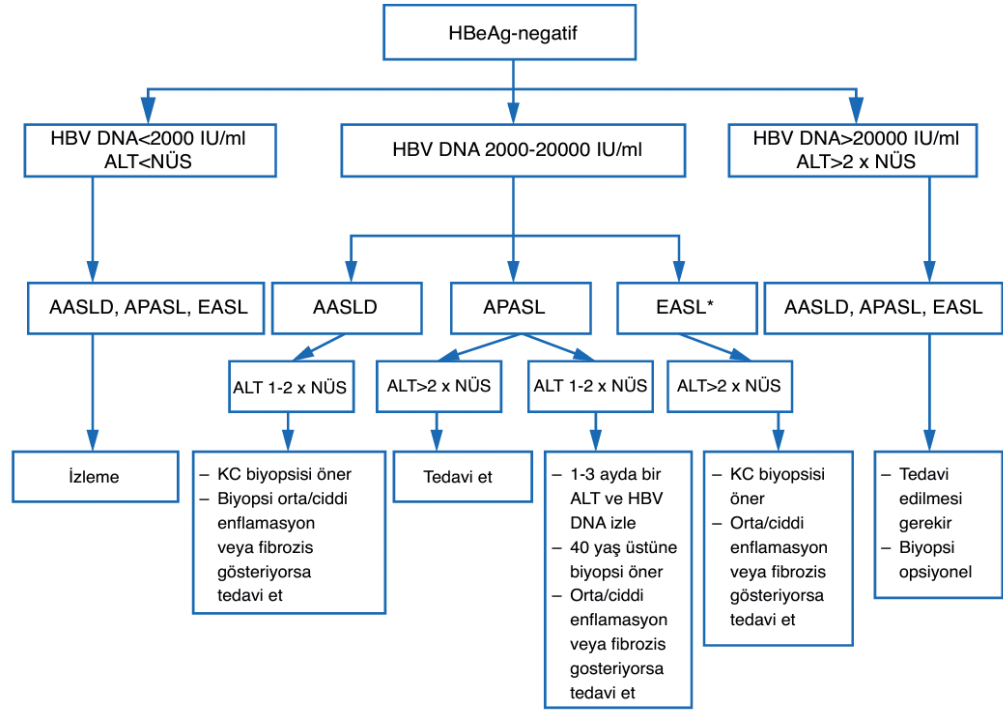
Tablo 6: Tedavi yanıtı tanımlamaları	
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavi kullanımının hepatit B virüs replikasyonunu baskılamada, karaciğer enflamasyonu ile fibrozisini azaltmada ve karaciğerde hastalığın progresyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak halen kullanımda olan tedaviler hepatit B virüsünü tamamen eradike edememektedir ve bu nedenle halen anahtar sorular, “Hangi hastanın tedaviye ihtiyacı vardır?” ve “Hangi hasta tedavisiz takip edilmelidir?” olarak kabul edilmektedir. Bütün dünyada lokal, ulusal veya uluslararası birçok dernek veya kuruluş tarafından, hekimleri kronik hepatit B tanısı ve uygun tedavisi için yönlendirip kolaylık sağlama amacıyla kılavuzlar oluşturulmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanları The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (72), European Association for the Study of the Liver (EASL) (48) ve Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) (77) derneklerinin yayınladığı kılavuzlardır. Ulusal kılavuz olarak da VHSD’nin (53) yayınladığı kılavuzlar, mevcut onaylanmış tedavi seçenekleri ile en uygun tedavinin uygulanması yönünde önerilerde bulunmaktadır. (şekil 5 ve şekil 6)



*APASL her 1-3 ayda bir izleme önermektedir; **EASL >30yaş, AASLD ve APASL >40 yaş

Şekil 5: HBeAg pozitif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları (72, 48, 77)



*EASL kılavuzunda, normal ALT'li olgularda biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon veya fibrozis gösteriyorsa tedaviye başlanabileceği bildirilmektedir.

Şekil 6: HBeAg negatif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları (72, 48, 77)

2.7.2. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Günümüzde hepatit B tedavisi için mevcut tedavi seçenekleri interferon alfa (interferon alfa 2a ve 2b ile bunların pegile formları) ve lamivudine, adefovir, tenofovir, entacavir, telbuvudine gibi antiviral ilaçlardır. Tedavide ilk tercih edilecek ilaçlar: yüksek etkinlik, iyi tolere edilebilirlik ve düşük direnç oranları nedeniyle Peg-IFN-alfa-2a/2b, entekavir ve tenofovirdir. (78)

İnterferon (IFN) ile sağlanan HBeAg ve HBV DNA yanıtları nükleotit/nükleozid analogları ile sağlanandan daha kalıcı olmakla birlikte oran oldukça düşüktür. Antiviral tedavi ile viral klirens sağlamak güçtür. Bunda replikatif araçların kovalent bağlı çembersel DNA'nın (cccDNA) rolü büyüktür. Konak genomu için bir havuz oluştururlar ve re-enfeksiyon olmadan replikasyonu yeniden sağlarlar. Bu enfektif araçların eradikasyonu çok zordur. Antiviral tedavi ile sağlanan viral yükte azalma T hücre yanıtında belli ölçüde düzelmeye yol açsa da viral eradikasyon sağlamaya yetmez.

İnterferon –Alfa (IFN-alfa); Antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkilidir. Konağın hücrel immün yanıtını güçlendirir, viral DNA sentezini inhibe eder ve antiviral enzimleri aktive eder. HBV ile enfekte hepatositlere karşı hücrel immün yanıtı Klas I histokompatibilite antijenlerinin ekspresyonunu artırarak ve yardımcı T lenfositler ile doğal öldürücü lenfositleri uyararak abartılı hale getirir. İnterferon tedavisinin avantajları; tedavi süresinin belirli olması, tedaviye dirençli mutantların gelişmemesi ve kalıcı yanıtın daha uzun süreli olmasıdır. Ancak IFN’lar önemli yan etkilere sahip ilaçlardır ve tedavinin bırakılmasına yol açabilirler. Dekompansasyon karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaz. Bu nedenlerle tedavi süresinin belirli olmasını isteyen, genç ve gebe kalmayı planlayan, viral yükü düşük, transaminazları yüksek hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Standart interferon yerini yarılanma ömrü daha uzun olan pegile interferona (PEG-IFN) bırakmıştır. PEG-IFN’ler; interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle molekülün yarı ömrünün uzatılması ve daha uzun süreli etki sağlanmıştır. PEG-IFN alfa 2a ve 2b olmak üzere iki tipi vardır.

İnterferon Tedavisinin Yan Etkileri; Standart IFN ve PEG-IFN tedavisinde yan etki profili benzerdir. En sık rastlanan yan etkiler influenza benzeri hastalık bulguları, ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrıları, enjeksiyon yerinde reaksiyon, anksiyete, depresyon, intihar teşebbüsü, saç dökülmesi, kilo kaybı, iştahsızlıktır. Otoantikorların gelişimine neden olabilir. IFN’ler mielosüpresiftir, belirgin nötropeni ($<1000/\text{mm}^3$) ve trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) nadirdir. Özellikle sirotik zeminde hepatik alevlenme ve dekompanseasyona neden olabilir.

Nükleos(t)id Analogları (NUCs)

NUCs Tedavisine Cevap Kriterleri: HBeAg pozitif hastalarda NUCs tedavisine yanıt için en önemli belirleyici, tedavi öncesi yüksek ALT düzeyidir (79). HBeAg negatif hastalarda tedaviye yanıt belirleyicileri henüz tanımlanmamıştır. HBV genotipi IFN tedavisinin aksine NUCs tedavi yanıtını etkileyen faktör değildir. NUCs tedavisi HBsAg düzeyinde minimal bir düşüşe neden olur.

NUCs Tedavisinde Direnç: Lamivudine veya telbivudine direnç gelişmesi (M204V/I) entekavire direnç gelişme riskini artırır. Adefovire direnç gelişmesi (N236T) ise tenofovire duyarlılığı azaltır. Günümüze kadar HBV mono enfeksiyonu olan hiçbir olguda kanıtlanmış genotipik tenofovir direnci bildirilmemiştir. (80)

Tedaviye Uyum: Tedavinin etkili olabilmesi için ilaçların önerildiği şekilde uygulanması şarttır. Nükleos(t)id analoglarının çok uzun süre kullanılmaları gerektiğinden, bu ajanlarda tedaviye uyum daha önemli bir unsurdur ve uyumu az olan olgularda ilaç direnci gelişme riski fazladır.

NUCs Tedavisinde Yan Etkiler Onay almış nükleos(t)id analogları HBV için genellikle güvenlidir. Nükleos(t)id analogların mitokondriyal toksisite riski vardır ama çok nadir görülmektedir. Nadir de olsa ortaya çıkabilecek yan etkiler arasında, telbivudin tedavisi alan hastalarda miyopati ve periferik nöropati (81), karaciğer fonksiyonları ciddi derecede bozuk olgularda uygulanan entekavir tedavisi sırasında laktik asidoz (82), adefovir ve tenofovir alan olgularda nefrotoksisite ve tübüler disfonksiyon, tenofovir tedavisinde ise düşük kemik mineral densitesi bildirilmiştir (83,84).

2.8. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KORUNMA

2.8.1. Hepatit B Aşısı

Hepatit B aşısı için antijen olarak HBsAg kullanılmaktadır. Dünyada FDA tarafından onaylanan ilk HBV aşısı 1981 yılında üretilen plazma kökenli aşılar olmuştur. Ancak bu aşının elde edilmesinin pahalı, üretim işleminin güç ve sonraki yıllarda ortaya çıkan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) nedeniyle oluşan güvensizlikten ötürü 1986 yılında rekombinan aşılar kullanıma girmiştir. Hepatit B aşısının, ABD’de 1991 yılından itibaren Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından çocukluk çağı aşılama şemasında yer alması önerilmiştir (85).

Günümüzde kullanılan aşılar, hepatit B virüsünün rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Rekombinan aşıların aktif içeriği, plazmid kullanılarak HBsAg geninin maya veya memeli hücrelerine eklenmesiyle üretilen HBsAg’dır. Maya kökenli aşılar maya hücrelerinden (genellikle *Saccharomyces cerevisia* denen ekmek mayalamada kullanılan bir çeşit maya mantarı veya *Hansenula polymorpha*), memeli hücrelerinden üretilen aşılar ise fare over hücrelerinden (*chinese hamster ovarian cell*) yararlanılarak elde edilmektedir. Rekombinasyon teknolojisiyle üretilen aşılar hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre çok daha avantajlı ve güvenilirdirler (86-88).

Hepatit B aşısı sadece HBV'ye ait antijeni içeren formülasyon şeklinde bulunabildiği gibi, diğer aşılarla birlikte kombinasyon halinde de bulunabilmektedir. Kombinasyon aşılarında immün yanıt ve güvenlik, aşıların ayrı ayrı verilmesiyle gözlenenle aynıdır. HBV aşısı doğumda yapılacaksa monovalan olan formu kullanılmalıdır.

Tek antijen içeren Hepatit B aşıları

- Engerix-B®
- Recombivax HB® (Ülkemizdeki adı HBVAXPRO)

Kombinasyon aşıları

- Comvax®: Hepatit B- Haemophilus influenzae tip b (Hib) konjuge aşısı kombinasyonudur. Altı haftadan küçük bebeklerde ve 71 aydan büyük bebeklerde kullanılamaz.
- Pediarix®: Hepatit B, difteri, tetanoz toksoidi, asellüler boğmaca (DTaP) ve inaktif polyovirüs (IPV) aşılarının kombinasyonudur. Altı haftadan küçük bebeklerde ve yedi yaştan büyük çocuklarda kullanılmaz.
- Twinrix®: Hepatit A ve hepatit B aşılarının kombinasyonudur. Hem hepatit A virüsü, hem HBV enfeksiyonu açısından risk taşıyan ≥ 18 yaş kişilere önerilir

Aşının Etkinliği

Hepatit B aşılamaının etkinliği anti-HBs yapımının yanı sıra bellek T hücrelerinin indüksiyonuyla da ilişkilidir. Primer aşılamanın son dozundan 1-3 ay sonra bakılan anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerindeyse, bu durum enfeksiyona karşı korunma sağlandığının göstergesidir. Sağlıklı bebeklerin, çocukların ve genç erişkinlerin %95'inde primer 3 doz aşılamaıyla koruyucu antikor düzeylerine ulaşılmaktadır (89-92). Erişkinlerde 40 yaşından sonra antikor yanıtı belirgin derecede düşmektedir (93). Primer 3 doz aşılamaıyla anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/ml olmayan bireylerin çoğunda tekrarlanan 3 doz aşılamaıyla yanıt alınabilmektedir.

Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde, enfekte anneden doğan bebeklere doğumda hepatit B aşısı yapıldığında, bebeklerin HBV ile

enfekte olma ihtimallerinin 3,5 kat azaldığı gösterilmiştir (94). Aşının aynı zamanda HCC ve HCC'ye bağlı mortalite insidansını da azalttığı belirlenmiştir.

Doğumdaki dozun gecikmesi HBV enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Bir çalışmada HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde HBV enfeksiyonu riskinin aşının doğumdan 7 gün sonra yapıldığı bebeklerde, 1-3 gün sonra yapılan bebeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (odds ratio 8,6) (95).

Aşı Dozu ve Yapılışı

Primer hepatit B aşılama serisi 3 dozdan oluşmaktadır. Doğumda monovalan aşıyla 1 doz, ardından da 2 monovalan ya da kombine aşı dozu şeklinde yapılır. Ancak rutin ulusal programlara bağlı olarak 4 doz da yapılabilir. Büyük çocuk ve erişkinlere 3 dozdan oluşan primer aşılama serisi uygulanır.

ACIP'nin önerilerine göre hepatit B aşısının standart uygulaması, 20 yaş ve üzerinelere 20 µg, 19 yaş ve altındakilere 10 µg olacak şekilde 0., 1. ve 6. aylarda olacak şekilde, toplam 3 dozdur. Enfekte olma riski yüksek kişilerde 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan şema önerilir (76, 96). Hepatit B açısından riskli hasta grubunda ve sağlık çalışanlarında serokonversiyon gelişmediği takdirde, çift doz ve tekrarlanan rapel doz aşı uygulanmalıdır. Aşı serisi herhangi bir nedenle kesintiye uğrayanlarda tekrar baştan aşıya başlanmamalı, kalınan yerden devam edilmelidir. İlk dozdan sonra kesintiye uğramışsa, ikinci doz mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve üçüncü doz ise en az 8 hafta sonra yapılmalıdır. Üçüncü doz gecikmişse mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır. İlk iki doz arasında en az 4 hafta, ilk ve son doz arasında da en az 24 hafta olmalıdır. (97)

Aşı bebeklerde ve iki yaşından küçük çocuklarda uyluk kasının anterolateraline, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde deltoid kasın içine intramüsküler olarak uygulanır. Kalçadan uygulanması önerilmez, çünkü bu yöntemde antikor düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. İntradermal uygulamalarda, intramüsküler uygulamalara göre daha düşük antikor yanıtı elde edildiği saptanmıştır.

Hepatit B aşısının diğer aşılarda birlikte uygulanması immün yanıtı etkilememektedir. Bu nedenle doğumda, tercihen doğumdan sonraki ilk 24 saatte, hepatit B aşısı ile BCG aşısı birlikte yapılabilmektedir. Ancak kombine formlar

kullanılmadıkça, diğer aşılarla hepatit B aşısı aynı zamanda uygulanacaksa farklı enjeksiyon bölgelerinden yapılmalıdır (98).

Aşıyla Sağlanan Korunmanın Süresi ve Rapel Gerekliliği

Normal bağışıklık sistemine sahip, hepatit B aşısıyla aşılanmış bebeklere, çocuklara, gençlere ve erişkinlere rapel doz önerilmemektedir. Herhangi bir yaş grubunda antikor düzeylerinin izlenmesi için serolojik test yapılması gerekmez. Aşılamadan sonra oluşan anti-HBs konsantrasyonunun yüksek düzeyi uzun süre devam eder ve ≤ 10 mIU/ml altına inmesi çok uzun süre alır. Enfeksiyona karşı koruyucu antikor düzeylerinin ne kadar süreyle devam ettiğinin ve onu takiben hastalık gelişip gelişmediğinin tam olarak bilinmemesine karşılık günümüzdeki kanıtlara göre rutin aşılama programlarında rapel doz önerilmemektedir.

2.8.2. HBIG (Hepatit B İmmünglobulini)

HBIG, anti-HBs'nin pasif olarak edinilmesini sağlar ve standart dozlarda verildiğinde yaklaşık 3-6 aylık geçici koruma yaratır. HBIG, tipik olarak temas sonrası profilaksi için hepatit B aşısıyla birlikte kullanılır. Tek başına yani primer anlamda kullanıldığı yer ise hepatit B aşılama yanıtı olmayan kişileri HBV ile temas sonrası koruma amaçlıdır.

HBIG yüksek konsantrasyonda anti-HBs içeren donörlerin plazmasından hazırlanmaktadır. Plazma HBsAg, HIV Ab, HCV Ab ve HIV RNA yönünden taramaktadır. Ayrıca son ürün elde edilmeden önce virüsleri (HBV, HCV ve HIV vb) inaktive edecek işlemler uygulanmaktadır. Erişkinlerde HBIG için standart uygulama dozu 0.06 ml/kg'dır. Aşıyla birlikte aynı anda farklı enjeksiyon bölgesinden intramüsküler yolla verilmelidir. Deltoid veya gluteal bölge, büyük miktar HBIG verileceği için en uygun bölgelerdir.

Önceden bağışık olmayan kişilerde aşılamayla birlikte HBIG profilaksisinin kullanıldığı durumlar şu şekilde sıralanabilir:

1. HBsAg pozitif, özellikle HBeAg pozitifliğinin de eşlik ettiği annelerden doğan bebekler,
2. HBsAg pozitif kan veya vücut sıvısıyla perkütan veya mukoz membran temasını takiben,

3. HBsAg pozitif kişiyle cinsel teması takiben,

4. Karaciğer naklini takiben rekürren HBV enfeksiyonunun önlenmesi gereken kişiler (98).

2.8.3. Temas Sonrası Profilaksi

Mesleki Olmayan Temas: Kan veya kan içeren vücut sıvılarıyla mesleki olmayan temas durumunda, temas sonrası profilaksi temasın tipine ve aşılama durumuna göre değerlendirilir (Tablo 6) (96).

HBsAg Pozitif Kaynakla Temas

- Aşı serisini tamamladığını belgeleyemeyen ya da aşı sonrası antikor testi yapılmamış kişilere rapel doz aşı yapılmalıdır.
- Aşılanan ancak henüz aşı şeması tamamlanmamış kişilere HBIG yapılmalı ve aşı şeması uygun şekilde tamamlanmalıdır.
- Aşısız kişilere temastan sonraki en kısa süre içinde (tercihen 24 saat içinde) hem HBIG hem de aşı yapılmalıdır. Aşı şeması uygun şekilde tamamlanmalıdır (Tablo 6).

HBsAg Durumu Bilinmeyen Kaynakla Temas

- Aşı serisini tamamladığını belgeleyen kişilerde başka bir müdahaleye gerek yoktur.
- Aşı serisini tamamlamayan kişiler aşı şemasını tamamlamalıdır.
- Aşısız kişilere temastan sonraki en kısa süre içinde (tercihen 24 saat içinde) aşının ilk dozu yapılmalıdır. Aşı şeması uygun şekilde tamamlanmalıdır (Tablo 6).

Mesleki Temas: Kan veya kan içeren vücut sıvılarına perkütan veya mukozal yolla mesleki temas durumunda profilaksi kararını belirleyen çeşitli faktörler vardır (99). Bu faktörler kaynağın HBsAg durumu, temas eden kişinin aşıli olup olmadığı, aşıli ise aşıya yanıtli olup olmadığıdır. Bu faktörlere göre belirlenen öneriler Tablo 7’da sunulmaktadır. Bu tip temaslar daha çok hepatit B aşılamaının önerildiği sağlık çalışanlarını kapsar.

Sağlık çalışanlarının HBV ile mesleki teması sonrası profilakside eğer HBIG önerildiyse, temastan hemen sonra, mümkünse 24 saat içinde yapılmalıdır. HBIG’nin 7 günden geç verildiği durumlarda etkisi bilinmemektedir. Hepatit B aşısı gerekliyse aynı şekilde mümkün olan en kısa süre içinde, tercihen 24 saat içinde HBIG’le aynı zamanda, farklı bir enjeksiyon bölgesinden yapılmalıdır (99).

Mesleki teması olan sağlık personeli aşılannmaya başlamış ancak henüz aşı şeması tamamlanmadan temas gerçekleşmişse aşı şeması tamamlanır ve HBIG de verilir (Tablo 7). HBsAg pozitif kanla temas eden kişi daha önce primer aşı şemasını tamamlamış ancak antikor yanıtı alınamamış bir kişiyse, HBIG verilmeli ve aşı şeması tekrar başlatılmalıdır. Eğer ikinci kez 3 dozluk aşı şemasını da tamamlamış bir kişiyse, 1 ay arayla iki kez HBIG verilmelidir (99).

Tablo 7: Kan ya da kan içeren vücut sıvılarıyla mesleki olmayan temas durumunda temas sonrası profilaksi* (96)

Temas	Profilaksi Yaklaşımı	
	Aşısız Kişi	Aşılı Kişi
HBsAg pozitif kaynak		
Perkütan ya da mukozal temas	Aşı şeması + HBIG	1 doz aşı
Cinsel ya da ortak enjektör kullanımı	Aşı şeması + HBIG	1 doz aşı
Cinsel saldırı mağduru	Aşı şeması + HBIG	1 doz aşı
HBsAg durumu bilinmeyen kaynak		
Cinsel saldırı mağduru	Aşı şeması	Profilaksi gerekmez
Perkütan veya mukozal temas	Aşı şeması	Profilaksi gerekmez
Cinsel ya da ortak enjektör kullanımı	Aşı şeması	Profilaksi gerekmez

* Profilaksiye temastan sonraki en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde başlanmalıdır. Temasla profilaksi arasındaki maksimum süre açısından yapılan çalışma sayısı sınırlı olsa da, perkütan temaslarda 7 günün, cinsel temaslarda 14 günün geçilmemesi gerekir.

Tablo 8: HBV ile mesleki temas sonrası önerilen temas sonrası profilaksi (99)

Temas eden kişinin aşı ve aşıya yanıt durumu	Kaynak		
	HBsAg pozitif ise	HBsAg negatif ise	Bilinmiyor veya test yok
Aşısız			
	HBIG* + aşı şeması	Aşı şeması	Aşı şeması
Aşılı			
Yanıtlı	Profilaksi gerekmez	Profilaksi gerekmez	Profilaksi gerekmez
Yanıtsız	HBIG + yeniden aşı şeması ya da 2 x HBIG	Profilaksi gerekmez	Yüksek riskli kaynaksa, kaynak HBsAg pozitif gibi davranılır
Yanıt bilinmiyor	Anti-HBs bakılır 1. ≥ 10 mIU/ml ise profilaksi gerekmez 2. <10 mIU/ml ise HBIG + rapel aşı	Profilaksi gerekmez	Anti-HBs bakılır 1. ≥ 10 mIU/ml ise profilaksi gerekmez 2. <10 mIU/ml ise rapel aşı ve 1-2 ay sonra titre kontrolü

* Profilaksiye temastan sonraki en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde başlanmalıdır. Temasla profilaksi arasındaki maksimum süre açısından yapılan çalışma sayısı sınırlı olsa da, perkütan temaslarda 7 günün, cinsel temaslarda 14 günün geçilmemesi gerekir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu araştırmaya Ağustos-Ekim 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hepatoloji polikliniğine başvuran kronik hepatit B tanısı almış kişilerin yanında gelen hasta yakınlarından her hastanın bir yakını olmak üzere toplam 52 kişi kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden yazılı onam (Ek-1) ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler (Ek-2) alındı.

Araştırmada veri toplama aracı olarak araştırmacı ve danışmanı tarafından geliştirilen 42 soruluk anket formu (Ek-3) kullanıldı. Anket formu iki bölümden oluşturuldu. Birinci bölümde; kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, sosyal güvence, gelir durumu, medeni durum, sigara ve alkol alışkanlığı, takip edilen hasta ile akrabalık düzeyi ve aynı evde yaşama durumu gibi sosyodemografik özellikleri sorgulandı. İkinci bölümde; bireylerin hepatit B enfeksiyonuna yaklaşımlarını, risk algılamalarını ve aşılama durumlarını belirlemek amacı ile çoktan seçmeli 8 soruya ve hepatit B hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmek amacıyla genel bilgi (4 soru), bulaş yolları (9 soru) ve korunma-tedavi (9 soru) konusundaki önermelere doğru-yanlış şeklinde cevap vermeleri istendi. Bilgi düzeylerinin değerlendirilmesinde her doğru cevaba 1 puan verilecek şekilde; alınan en yüksek puan genel bilgi için 4, bulaş yolları için 9, korunma-tedavi için 9 olarak hesaplandı. Anket katılımcılarla yüz yüze soru cevap şeklinde yapıldı.

Çalışmaya; diyaliz hastaları, intravenöz ilaç kullanım alışkanlıkları olan kişiler, sık kan ve kan ürünleri alanlar, immün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpresif tedavi görenler ile kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri kabul edilmedi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher

testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,05** kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 52 kişi alınmış olup bunların 22'si erkek (%42,3), 30'u kadındır (%57,7). Yaş ortalaması $41,86 \pm 12,69$ 'dur (Ortanca yaş 41,5, minimum 18, maksimum 68). Katılımcıların tümü İstanbul ilinde ikamet ederken, %80,8'i evlidir. Hasta kişi ile aynı evde yaşayanların oranı %84,6'dır. Katılımcıların %21,2'si sigara, %5,8'i ise alkol kullanmaktadır. Ortalama sigara kullanımı $2,94 \pm 7,17$ paket-yıldır. Öğrenim, sosyal güvence ve gelir durumu ile meslek dağılımları tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Katılımcıların bazı tanımlayıcı özellikleri (n=52)	Sayı (%)
Yaş Ortalama $\pm$ SD Ortanca (minimum-maksimum) Kadın Erkek	 41,86 $\pm$ 12,69 41,5 (18-68) 43,2 $\pm$ 13,56 40 $\pm$ 11,44
Yaş grupları 18-35 yaş 35 yaş üstü	 18 (34,6) 34 (65,4)
Cinsiyet Erkek Kadın	 22 (42,3) 30 (57,7)
Medeni durum Evli Bekâr	 42 (80,8) 10 (19,2)
Öğrenim durumu Okuryazar değil İlköğretim Lise Yüksekokul/Üniversite	 1 (1,9) 27 (51,9) 14 (26,9) 10 (19,2)
Meslek Memur İşçi Serbest meslek Ev hanımı Çalışmıyor Emekli	 7 (13,5) 11 (21,2) 10 (19,2) 19 (36,5) 4 (7,7) 1 (1,9)
Sosyal güvence durumu SGK Yeşil kart	 50 (96,2) 2 (3,8)
Gelir durumu Düşük (<2000 tl) Orta-Yüksek	 7 (13,5) 45 (86,5)
Sigara kullanma durumu Evet Hayır Bıraktım	 11 (21,2) 40 (76,9) 1 (1,9)
Alkol kullanma durumu Evet Hayır	 3 (5,8) 49 (94,2)

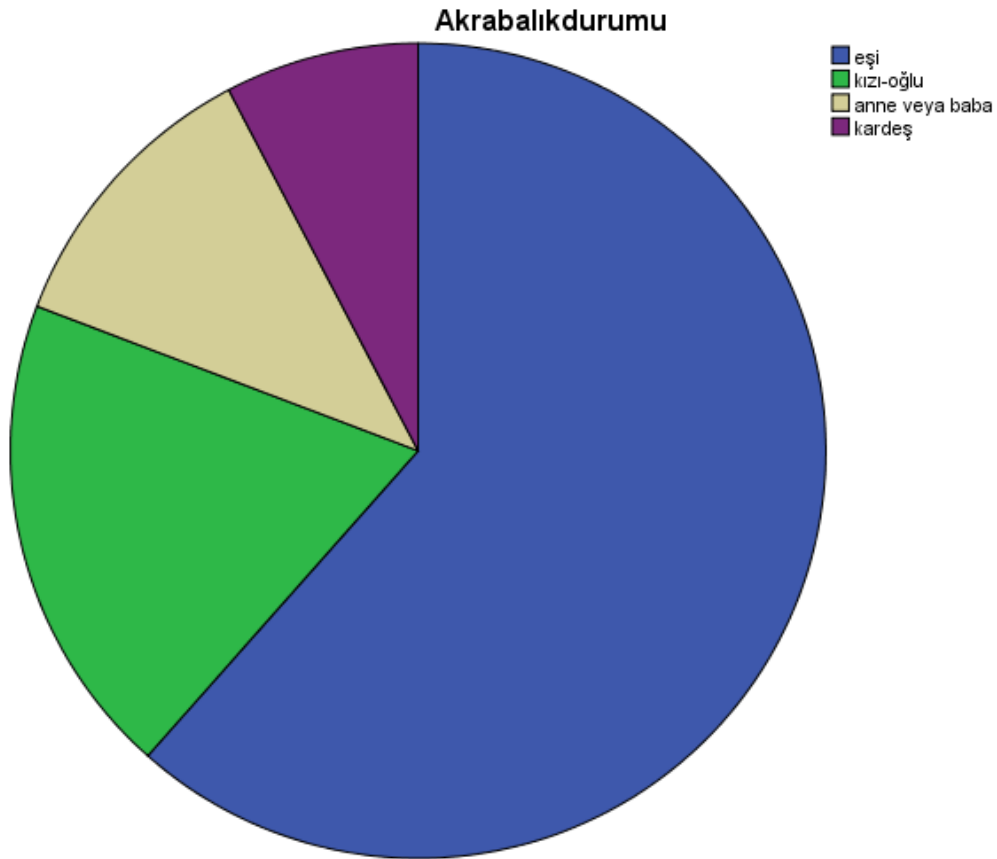
?: Sütun yüzdesi; SD: Standart Sapma

Tablo 10 ve şekil 7’de katılımcıların izlenilen hasta ile akrabalık düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre katılımcıların %61,5’i hastanın eşi, %19,2’si kızı veya oğlu, %11,5’i anne veya babası, %7,7’si ise kardeşidir.

Tablo 10: Katılımcıların hepatit B hastası ile akrabalık düzeylerinin dağılımı

	Sıklık	%
Eşi	32	61,5
Kızı-oğlu	10	19,2
Anne veya baba	6	11,5
Kardeşi	4	7,7
Toplam	52	100,0

?: Sütun yüzdesi



Şekil 7: Katılımcıların hepatit B hastası ile akrabalık düzeylerinin dağılımı

‘Hepatit B ile ilgili bilginiz var mı’ sorusuna katılımcıların %86,5’i (n=45) evet, %13,5’i (n=7) hayır yanıtı vermiştir. Yaş grupları, cinsiyet, medeni durum, öğrenim

durumu, çalışma ve gelir durumları ile bu soruya verilen cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (tablo 11)

Tablo 11: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

	Hepatit B hakkında bilginiz varmı?		
Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri (n=52)	Evet Sayı (%)	Hayır Sayı (%)	p
Yaş grupları			
18-35 yaş	15 (83,3)	3 (16,7)	0,461*
35 yaş üstü	30 (88,2)	4 (11,8)	
Cinsiyet			
Erkek	19 (86,4)	3 (13,6)	0,641*
Kadın	26 (86,7)	4 (13,3)	
Medeni durum			
Evli	38 (90,5)	4 (9,5)	0,120*
Bekâr	7 (70,0)	3 (30,0)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	22 (78,6)	6 (21,4)	0,076*
Lise ve üzeri	23 (95,8)	1 (4,2)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	25 (89,3)	3 (10,7)	0,411*
Çalışmıyor	20 (83,3)	4 (16,7)	
Gelir durumu			
Düşük	5 (71,4)	2 (28,6)	0,235*
Yüksek	40 (88,9)	5 (11,1)	

%%: Satır yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Fisher's Exact Test

Tablo 12’de katılımcıların hepatit B ile ilgili bilgiyi nereden öğrendiklerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre en sık bilgi kaynağı sağlık personeleridir.

Tablo 12: Katılımcıların hepatit B ile ilgili bilgiyi öğrendikleri yerlerin dağılımı

	Sıklık	%
Sağlık personeli	24	53,3
İnternet	9	20,0
Yakın çevre	8	17,8
Diğer	4	8,9
Toplam	45	100,0

%%: Sütun yüzdesi

Katılımcıların ‘hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz’ sorusuna katılımcıların %34,6’sı evet, %63,5’i hayır ve %1,9’u bilmiyorum yanıtını vermiştir. ‘Kendinizi HBV açısından risk grubunda görüyor musunuz’ sorusuna verdikleri cevapların dağılımı incelendiğinde %42,3’ü evet, 51,9’u hayır ve %5,8’i bilmiyorum demıştır. %76,9’u hepatit B yönünden serolojik test yaptırmış, %67,3’ü ise hepatit B aşısı olmuştur (tablo 13).

Tablo 13: Katılımcıların hepatit B ile ilgili bazı sorulara verdikleri cevapların dağılımı

	Sıklık	%
Hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz? (n=52)		
Evet	18	34,6
Hayır	33	63,5
Bilmiyorum	1	1,9
Kendinizi HBV açısından risk grubunda görüyor musunuz? (n=52)		
Evet	22	42,3
Hayır	27	51,9
Bilmiyorum	3	5,8
Hepatit B yönünden hiç serolojik test yaptırdınız mı? (n=52)		
Evet	40	76,9
Hayır	12	23,1
Hepatit B aşısı yaptırdınız mı? (n=52)		
Evet	35	67,3
Hayır	17	32,7

%%: Sütun yüzdesi

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B bilgisini yeterli görme durumları arasındaki ilişki incelendiğinde sadece çalışma durumu açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre çalışanlar çalışmayanlara göre anlamlı şekilde hepatit B hakkındaki bilgilerini daha yeterli görmektedir (**p=0,049**) (tablo 14).

‘Hepatit B ile ilgili bilginiz var mı’ sorusuna bilgim var diyenlerin %60’ı bilgisinin yetersiz olduğunu düşünmekteydi. Özellikle gençler (35 yaş altı), kadınlar, bekârlar, lise altı öğrenim görenler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hepatit B bilgisini daha yetersiz görmektedir.

Tablo 14: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B hakkında bilgisini yeterli görme durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Hepatit B hakkında bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?		
Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri (n=52)	Evet Sayı (%)	Hayır Sayı (%)	p
Yaş grupları			
18-35 yaş	4 (22,2)	14 (77,8)	0,144*
35 yaş üstü	14 (41,2)	20 (58,8)	
Cinsiyet			
Erkek	9 (40,9)	13 (59,1)	0,602**
Kadın	9 (30,0)	21 (70,0)	
Medeni durum			
Evli	17 (40,5)	25 (59,5)	0,068*
Bekâr	1 (10,0)	9 (90,0)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	7 (25,0)	21 (75,0)	0,200**
Lise ve üzeri	11 (45,8)	13 (54,2)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	13 (46,4)	15 (53,6)	0,049*
Çalışmıyor	5 (20,8)	19 (79,2)	
Gelir durumu			
Düşük	1 (14,3)	6 (85,7)	0,221*
Yüksek	17 (37,8)	28 (62,2)	

‰: Satır yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Fisher’s Exact Test, **Yates Düzeltmeli Ki-kare

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile kendini hepatit B açısından riskli görme durumları arasındaki ilişki tablo 15’de verilmiştir. Herhangi bir değişken ile hepatit B açısından riskli görme arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Katılımcıların hasta ile akrabalık durumuna göre kendilerini hepatit B açısından riskli görme durumları incelendiğinde en çok hastanın kızı veya oğlu (%60,0) kendilerini riskli görmektedir. Onu sırasıyla eşi (%40,6), anne veya babası (%33,3), kardeşi (%25,0) izlemektedir. Akrabalık durumu ile kendini hepatit B açısından riskli görme arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,571). Hasta ile aynı evde yaşama durumuna bakıldığında hasta ile aynı evde yaşayanlar kendilerini hepatit B açısından %43,2, yaşamayanlar ise %37,5 risk altında görmektedir (p=0,541). Kronik hepatit B hastası olanların yakınları %40,7, taşıyıcı olanların yakınları ise %44,0 oranında kendilerini risk altında görmektedir (p=0,812).

Tablo 15: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile kendini HBV açısından riskli görme durumları arasındaki ilişki

	Katılımcıların kendini HBV açısından riskli görme durumu		p
	Evet Sayı (%)	Hayır Sayı (%)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	7 (38,9)	11 (61,1)	0,946*
35 yaş üstü	15 (44,1)	19 (55,9)	
Cinsiyet			
Erkek	16 (53,3)	14 (46,7)	0,111*
Kadın	6 (27,3)	16 (72,7)	
Medeni durum			
Evli	16 (38,1)	26 (61,9)	0,183**
Bekâr	6 (60,0)	4 (40,0)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	10 (35,7)	18 (64,3)	0,448*
Lise ve üzeri	12 (50,0)	12 (50,0)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	11 (39,3)	17 (60,7)	0,845*
Çalışmıyor	11 (45,8)	13 (54,2)	
Gelir durumu			
Düşük	0 (0,0)	7 (100,0)	-
Yüksek	22 (48,9)	23 (51,1)	
Akrabalık durumu			
Eşi	13 (40,6)	19 (59,4)	0,571***
Kızı veya oğlu	6 (60,0)	4 (40,0)	
Anne veya babası	2 (33,3)	4 (66,6)	
Kardeşi	1 (25,0)	3 (75,0)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	19 (43,2)	25 (56,8)	0,541**
Hayır	3 (37,5)	5 (62,5)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	11 (40,7)	16 (59,3)	0,812*
Hepatit B taşıyıcısı	11 (44,0)	14 (56,0)	
Toplam	22 (42,3)	30 (57,7)	

%, Satır yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Yates Düzeltmeli Ki-kare, **Fisher's Exact Test, ***Pearson Ki-kare

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B serolojik testi yaptırma durumları arasındaki ilişki tablo 16'da verilmiştir. Herhangi bir değişken ile serolojik test yaptırma arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Katılımcıların hasta ile akrabalık durumuna göre hepatit B için serolojik test yaptırma durumları incelendiğinde ilk sırada hastanın eşi (%84,4) gelmektedir. Onu sırasıyla anne veya babası (%83,3), kardeşi (%75,0), kızı veya oğlu (%50,0) izlemektedir. Akrabalık durumu ile serolojik test yaptırma arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,156). Hasta ile aynı evde yaşama durumuna bakıldığında hasta ile aynı evde yaşayanlar %77,3, yaşamayanlar ise %75,0 oranında serolojik test yaptırmıştır (p=0,601). Kronik hepatit B hastası olanların yakınları %74,1,

taşıyıcı olanların yakınları ise %80,0 serolojik test yaptırmıştır (p=0,431). 35 yaş üstü, evli, erkek cinsiyet, lise ve üstü eğitimi olanlar ile hastanın eşi ile ebeveynlerinin anlamlı olmasa da daha fazla oranda serolojik test yaptırdığı saptanmıştır.

Tablo 16: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile serolojik test yaptırma durumları arasındaki ilişki

	Katılımcının serolojik test yaptırma durumu		p
	Evet Sayı (%)	Hayır Sayı (%)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	12 (66,7)	6 (33,3)	0,352*
35 yaş üstü	28 (82,4)	6 (17,6)	
Cinsiyet			
Erkek	26 (86,7)	4 (13,3)	0,054**
Kadın	14 (63,6)	8 (36,4)	
Medeni durum			
Evli	35 (83,3)	7 (16,7)	0,067*
Bekâr	5 (50,0)	5 (50,0)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	20 (71,4)	8 (28,6)	0,248**
Lise ve üzeri	20 (83,3)	4 (16,7)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	21 (75,0)	7 (25,0)	0,980*
Çalışmıyor	19 (79,2)	5 (20,8)	
Gelir durumu			
Düşük	5 (71,4)	2 (28,6)	0,516**
Yüksek	35 (77,8)	10 (22,2)	
Akrabalık durumu			
Eşi	27 (84,4)	5 (15,6)	0,156***
Kızı veya oğlu	5 (50,0)	5 (50,0)	
Anne veya babası	5 (83,3)	1 (16,7)	
Kardeşi	3 (75,0)	1 (25,0)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	34 (77,3)	10 (22,7)	0,601**
Hayır	6 (75,0)	2 (25,0)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	20 (74,1)	7 (25,9)	0,431*
Hepatit B taşıyıcısı	20 (80,0)	5 (20,0)	
Toplam	40 (76,9)	10 (23,1)	

%, Satır yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Yates Düzeltmeli Ki-kare, **Fisher's Exact Test, ***Pearson Ki-kare

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşısı yaptırma durumları arasındaki ilişki tablo 17'de verilmiştir. Lise ve üzeri öğrenim görenler, lise altı öğrenim görenlerden anlamlı şekilde daha sık hepatit B aşısı yaptırmıştır. (**p=0,004**) Diğer değişkenler ile hepatit B aşısı yaptırma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte gençlerde, gelir durumu yüksek ve evli olanlarda aşılama oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların hasta ile akrabalık durumuna göre hepatit B

aşısı yaptırma durumları incelendiğinde ilk sırada hastanın eşi (%75,0) gelmektedir. Onu sırasıyla kızı veya oğlu (%70,0), kardeşi (%50,0), anne veya babası (%33,3) takip etmektedir. Akrabalık durumu ile aşı yaptırma arasında anlamlı ilişki yoktur ($p=0,205$). Hasta ile aynı evde yaşama durumuna bakıldığında hasta ile aynı evde yaşayanlar %68,2, yaşamayanlar ise %62,5 oranında aşı yaptırmıştır ($p=0,523$). Kronik hepatit B hastası olanların yakınları %63,0, taşıyıcı olanların yakınları ise %72,0 oranında aşı yaptırmıştır ($p=0,690$).

Tablo 17: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşısı yaptırma durumları arasındaki ilişki

	Katılımcının hepatit B aşısı yaptırma durumu		p
	Evet Sayı (%)	Hayır Sayı (%)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	13 (72,2)	5 (27,8)	0,811*
35 yaş üstü	22 (64,7)	12 (35,3)	
Cinsiyet			
Erkek	21 (70,0)	9 (30,0)	0,854*
Kadın	14 (63,6)	18 (36,4)	
Medeni durum			
Evli	30 (71,4)	12 (28,6)	0,356*
Bekâr	5 (50,0)	5 (50,0)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	14 (50,0)	14 (50,0)	0,004**
Lise ve üzeri	21 (87,5)	3 (12,5)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	20 (71,4)	8 (28,6)	0,698*
Çalışmıyor	15 (67,5)	9 (32,5)	
Gelir durumu			
Düşük	3 (42,9)	4 (57,1)	0,147**
Yüksek	32 (71,1)	13 (28,9)	
Akrabalık durumu			
Eşi	24 (75,0)	8 (25,0)	0,205***
Kızı veya oğlu	7 (70,0)	3 (30,0)	
Anne veya babası	2 (33,3)	4 (66,6)	
Kardeşi	2 (50,0)	2 (50,0)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	30 (68,2)	14 (31,8)	0,523**
Hayır	5 (62,5)	3 (37,5)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	17 (63,0)	10 (37,0)	0,690*
Hepatit B taşıyıcısı	18 (72,0)	7 (28,0)	

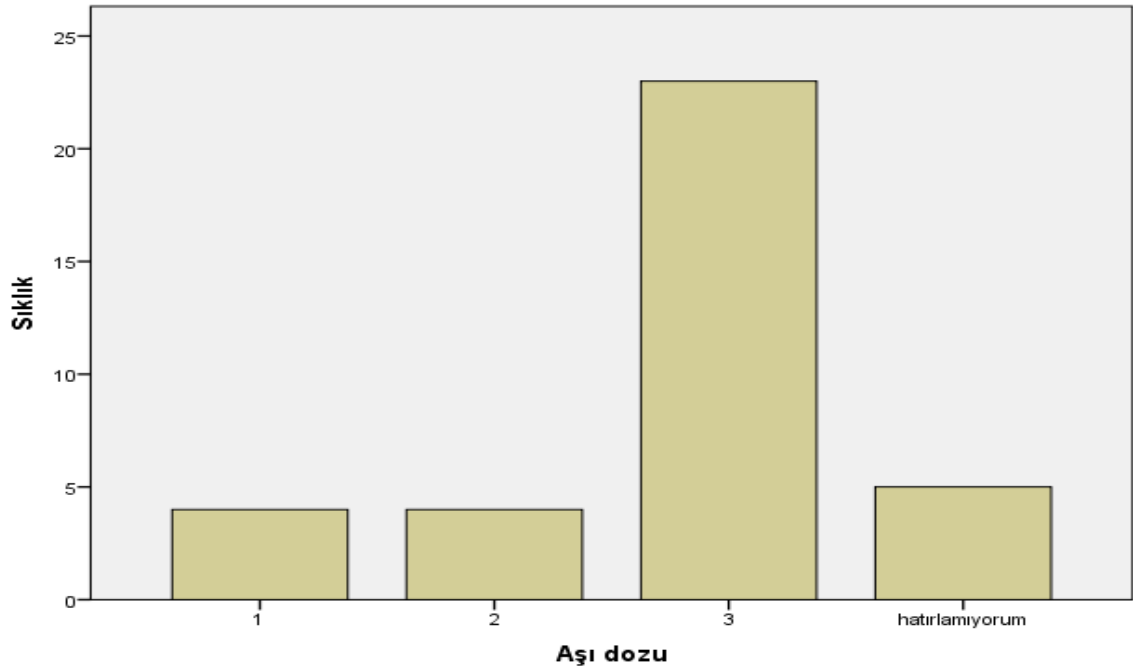
%, Satır yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Yates Düzeltmeli Ki-kare, **Fisher's Exact Test, ***Pearson Ki-kare

Tablo 18’de hepatit B aşısı olan katılımcıların aşı doz sayılarının ve ‘aşı sonrası koruyucu yanıt gelişti mi?’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı verilmiştir. Buna göre hepatit B aşısı olan katılımcıların ancak %63,9’u aşığı 3 doza tamamlarken, %62,9’u aşı sonrası koruyucu yanıt geliştiğini belirtmiştir (tablo 17, şekil 8).

Tablo 18: Hepatit B aşısı olan katılımcının aşı doz sayılarının ve ‘aşı sonrası koruyucu yanıt gelişti mi?’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

	Sıklık	%
Aşı doz sayısı		
1 Doz	4	11,1
2 Doz	4	11,1
3 Doz	23	63,9
Hatırlamıyorum	5	13,9
Aşı sonrası koruyucu yanıt		
Evet	22	62,9
Hayır	2	5,7
Bilmiyorum	11	31,4

%%: Sütun yüzdesi



Şekil 8: Hepatit B aşısı olan katılımcının aşı doz sayılarının dağılımı

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşı doz sayıları arasındaki ilişki tablo 18’de sunulmuştur. Buna göre herhangi bir değişken ile aşı doz sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ancak kendi içinde değerlendirildiğinde aşısını 3 doza

tamamlayanların daha çok 35 yaş üstü kişiler, erkekler, evliler, lise ve üzeri eğitim almış olanlar, çalışanlar, gelir durumu yüksek kişiler, hastaların eşleri, hasta ile aynı evde yaşayanlar ve hepatit B taşıyıcılarının yakınları olduğu görülmüştür (tablo 19).

Tablo 19: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşı doz sayıları arasındaki ilişki

	Katılımcının hepatit B aşı doz sayısı			p**
	1 doz Sayı (%*)	2 doz Sayı (%*)	3 doz Sayı (%*)	
Yaş grupları				
18-35 yaş	1 (25,0)	2 (50,0)	10 (43,5)	0,741
35 yaş üstü	3 (75,0)	2 (50,0)	13 (56,5)	
Cinsiyet				
Erkek	3 (75,0)	1 (25,0)	15 (65,2)	0,261
Kadın	1 (25,0)	3 (75,0)	8 (34,8)	
Medeni durum				
Evli	4 (100,0)	3 (75,0)	19 (82,6)	-
Bekâr	0 (0,0)	1 (25,0)	4 (17,4)	
Öğrenim durumu				
Lise altı	4 (100,0)	0 (0,0)	7 (30,4)	-
Lise ve üzeri	0 (0,0)	4 (100,0)	16 (69,6)	
Çalışma durumu				
Çalışıyor	2 (50,0)	3 (75,0)	12 (52,2)	0,684
Çalışmıyor	2 (50,0)	1 (25,0)	11 (47,8)	
Gelir durumu				
Düşük	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (8,7)	-
Yüksek	4 (100,0)	3 (75,0)	21 (91,3)	
Akrabalık durumu				
Eşi	3 (75,0)	2 (50,0)	15 (65,2)	-
Kızı veya oğlu	0 (0,0)	1 (25,0)	6 (26,1)	
Anne veya babası	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (4,3)	
Kardeşi	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	
Aynı evde yaşama durumu				
Evet	3 (75,0)	4 (100,0)	19 (82,6)	-
Hayır	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (17,4)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu				
Kronik hepatit B hastası	3 (75,0)	3 (75,0)	9 (39,1)	0,217
Hepatit B taşıyıcısı	1 (25,0)	1 (25,0)	14 (60,9)	

%, Sütun yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, ** Pearson Ki-kare

Tablo 20’de katılımcıların hepatit B ile ilgili genel bilgi, bulaş yolları, korunma ve tedavi bilgi sorularına verdikleri yanıtların dağılımı verilmiştir. En sık olarak genel bilgi sorularından ‘**bulgu vermeden enfeksiyon devam edebilir**’ seçeneği (%94,2), bulaş yolları bilgi sorularından ‘**hasta kişilerin kişisel bakım araçlarını ortak kullanmakla bulaşır**’ seçeneği (%98,1), korunma ve tedavi bilgi sorularından ise ‘**hastalığa yakalanmayı önleyen aşı vardır**’ ve ‘**aşısız kişi riskli temas sonrası sağlık merkezine başvurmalıdır**’ seçenekleri (%98,1) doğru bilinmiştir.

Tablo 20: Katılımcıların hepatit B ile ilgili genel bilgi, bulaş yolları, korunma ve tedavi bilgi sorularına verdikleri yanıtların dağılımı

	Önermenin doğru veya yanlış olma durumu	Biliyor Sayı (%)	Bilmiyor Sayı (%)
Genel bilgi			
HBV enfeksiyonu bulaşıcı bir hastalıktır	Doğru	47 (90,4)	5 (9,6)
Belirtisiz dönemde de bulaştırıcıdır	Doğru	42 (80,8)	10 (19,2)
Bulgu vermeden enfeksiyon devam edebilir	Doğru	49 (94,2)	3 (5,8)
Kronik hepatit B hastalarında karaciğer kanseri ve siroz daha sık görülür	Doğru	43 (82,7)	9 (17,3)
Bulaş yolları			
Hasta kişiyle el sıkışma ile bulaşır	Yanlış	49 (94,2)	3 (5,8)
Hasta kişiyle yanaktan öpüşme ile bulaşır	Yanlış	46 (88,5)	6 (11,5)
Hamilelik döneminde anneden bebeğine bulaşır	Doğru	43 (82,7)	9 (17,3)
Hasta kişiyle aynı kaptan yemek yeme ile bulaşır	Yanlış	35 (67,3)	17 (32,7)
Cinsel ilişki ile bulaşabilmektedir	Doğru	41 (78,8)	11 (21,2)
Hasta kişilerin kişisel bakım araçlarını ortak kullanmakla bulaşır	Doğru	51 (98,1)	1 (1,9)
Hasta kişinin öksürmesi ile bulaşır	Yanlış	36 (69,2)	16 (30,8)
Hasta kişiden kan nakli ile bulaşır	Doğru	50 (96,2)	2 (3,8)
Hepatit B hastalığı olanlarla aynı ortamda bulunmakla bulaşır	Yanlış	46 (88,5)	6 (11,5)
Korunma ve tedavi			
Tek eşli yaşamak bulaş riskini azaltır	Doğru	40 (76,9)	12 (23,1)
Cinsel ilişkide prezervatif kullanımı bulaş riskini azaltır	Doğru	43 (82,7)	9 (17,3)
Hastalığa yakalanmayı önleyen aşı vardır	Doğru	51 (98,1)	1 (1,9)
Hepatit B aşısı tek doz yapılırsa yeterlidir	Yanlış	45 (86,5)	7 (13,5)
Aşı ile koruyuculuk sağlandıysa bu hayat boyu devam eder	Doğru	34 (65,4)	18 (34,6)
Aile sağlığı merkezlerinde aşı ücretsiz olarak uygulanmaktadır	Doğru	39 (75,0)	13 (25,0)
Aşısız kişi riskli temas sonrası sağlık merkezine başvurulmalıdır	Doğru	51 (98,1)	1 (1,9)
Hastalığı atlattık için özel bir diyet vardır	Yanlış	34 (65,4)	18 (34,6)
Bu hastalığın tedavisi yoktur	Yanlış	38 (73,1)	14 (26,9)

%%: Satır yüzdesi

Katılımcıların genel bilgi puanları 4 üzerinden ortalama $3,4 \pm 0,7$ (ortanca: 4, minimum 1, maksimum 4), bulaş yolları bilgi puanları 9 üzerinden ortalama $7,6 \pm 1,4$ (ortanca: 8, minimum 4, maksimum 9), korunma ve tedavi bilgi puanları 9 üzerinden ortalama $7,2 \pm 1,0$ (ortanca: 7, minimum 5, maksimum 9) 'dir (tablo 21).

Tablo 21: Katılımcıların hepatit B ile ilgili genel bilgi, bulaş yolları, korunma ve tedavi bilgi puanlarının dağılımı

	Sıklık	%
Genel bilgi (n=52)		
1 puan	1	1,9
2 puan	6	11,5
3 puan	12	23,1
4 puan	33	63,5
Bulaş yolları (n=52)		
4 puan	4	7,7
5 puan	1	1,9
6 puan	2	3,8
7 puan	14	26,9
8 puan	13	25,0
9 puan	18	34,6
Korunma ve tedavi (n=52)		
5 puan	3	5,8
6 puan	10	19,2
7 puan	19	36,5
8 puan	13	25,0
9 puan	7	13,5

?: Sütun yüzdesi

Tablo 22’de katılımcıların bazı özelliklerine göre ile hepatit B genel bilgi puanlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre kadınların bilgi puanı ($3,7 \pm 0,5$) erkeklerden ($3,1 \pm 0,8$), lise ve üzeri öğrenim görenlerin ($3,9 \pm 0,2$) de lise altı öğrenim görenlerden ($3,1 \pm 0,8$) anlamlı şekilde fazladır ($p < 0,05$). Yaş grupları, medeni durum, çalışma durumu, gelir durumu, hasta ile akrabalık durumu, hasta ile aynı evde yaşama durumu ve hastalık durumu açısından ise anlamlı fark yoktur.

Tablo 22: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B genel bilgi puanlarının karşılaştırılması

Katılımcıların bazı özellikleri (n=52)	Hepatit B genel bilgi puanı		p
	Ortalama±SD	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	3,3±0,9	4 (1-4)	0,374*
35 yaş üstü	3,5±0,7	4 (2-4)	
Cinsiyet			
Erkek	3,1±0,8	3 (1-4)	0,004*
Kadın	3,7±0,5	4 (2-4)	
Medeni durum			
Evli	3,4±0,8	4 (1-4)	0,913*
Bekâr	3,5±0,7	4 (2-4)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	3,1±0,8	3 (1-4)	0,000*
Lise ve üzeri	3,9±0,2	4 (3-4)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	3,3±0,8	4 (1-4)	0,260*
Çalışmıyor	3,6±0,6	4 (2-4)	
Gelir durumu			
Düşük	3,5±0,7	4 (2-4)	0,753*
Yüksek	3,4±0,7	4 (1-4)	
Akrabalık durumu			
Eşi	3,5±0,6	4 (2-4)	0,870**
Kızı veya oğlu	3,3±1,0	4 (1-4)	
Anne veya babası	3,5±0,8	4 (2-4)	
Kardeşi	3,2±0,9	3 (2-4)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	3,5±0,6	4 (2-4)	0,756*
Hayır	3,2±1,1	4 (1-4)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	3,3±0,8	4 (1-4)	0,397*
Hepatit B taşıyıcısı	3,6±0,6	4 (2-4)	

SD: Standart sapma, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Test

Tablo 23’de katılımcıların bazı özelliklerine göre ile hepatit B bulaş yolları bilgi puanlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre lise ve üzeri öğrenim görenlerin bulaş yolları bilgi puanı (8,3±0,7) lise altı öğrenim görenlerden (7,0±1,6) anlamlı şekilde fazladır (**p=0,001**). Yaş grupları, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, gelir durumu, hasta ile akrabalık durumu, hasta ile aynı evde yaşama durumu ve hastalık durumu açısından ise anlamlı fark yoktur.

Tablo 23: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B bulaş yolları bilgi puanının karşılaştırılması

Katılımcıların bazı özellikleri (n=52)	Hepatit B bulaş yolları bilgi puanı		p
	Ortalama ±SD	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	8,0±1,1	8 (5-9)	0,226*
35 yaş üstü	7,4±1,5	8 (4-9)	
Cinsiyet			
Erkek	7,3±1,7	8 (4-9)	0,446*
Kadın	7,8±1,1	8 (4-9)	
Medeni durum			
Evli	7,5±1,4	8 (4-9)	0,304*
Bekâr	8,0±1,3	8 (5-9)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	7,0±1,6	7 (4-9)	0,001*
Lise ve üzeri	8,3±0,7	8 (7-9)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	7,6±1,5	8 (4-9)	0,985*
Çalışmıyor	7,6±1,3	8 (4-9)	
Gelir durumu			
Düşük	7,5±1,8	8 (4-9)	0,916*
Yüksek	7,6±1,4	8 (4-9)	
Akrabalık durumu			
Eşi	7,6±1,4	8 (4-9)	0,870**
Kızı veya oğlu	7,8±1,3	8 (5-9)	
Anne veya babası	8,0±0,8	8 (7-9)	
Kardeşi	6,7±2,0	7 (4-9)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	7,7±1,4	8 (4-9)	0,361*
Hayır	7,2±1,5	7 (4-9)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	7,5±1,3	8 (4-9)	0,529*
Hepatit B taşıyıcısı	7,6±1,5	8 (4-9)	

SD: Standart sapma, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Test

Tablo 24’te katılımcıların bazı özelliklerine göre ile hepatit B korunma ve tedavi bilgi puanlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre çalışanların korunma ve tedavi bilgi puanı (7,5±1,0) çalışmayanlardan (6,8±1,1) anlamlı şekilde fazladır (**p=0,025**). Yaş grupları, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, gelir durumu, hasta ile akrabalık durumu, hasta ile aynı evde yaşama durumu ve hastalık durumu açısından ise anlamlı fark yoktur.

Tablo 24: Katılımcıların bazı özellikleri ile hepatit B korunma ve tedavi bilgi puanının karşılaştırılması

Katılımcıların bazı özellikleri (n=52)	Hepatit B korunma ve tedavi bilgi puanı		p
	Ortalama±SD	Ortanca (Min.-Maks.)	
Yaş grupları			
18-35 yaş	7,1±1,1	7 (5-9)	0,749*
35 yaş üstü	7,2±1,0	7 (5-9)	
Cinsiyet			
Erkek	7,3±1,1	7 (5-9)	0,264*
Kadın	7,1±1,0	7 (5-9)	
Medeni durum			
Evli	7,3±1,0	7 (5-9)	0,155*
Bekâr	6,8±1,0	7 (5-9)	
Öğrenim durumu			
Lise altı	6,9±1,1	7 (5-9)	0,062*
Lise ve üzeri	7,5±1,0	7 (5-9)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	7,5±1,0	8 (5-9)	0,025*
Çalışmıyor	6,8±1,1	7 (5-9)	
Gelir durumu			
Düşük	7,0±1,0	7 (6-9)	0,477*
Yüksek	7,2±1,1	7 (5-9)	
Akrabalık durumu			
Eşi	7,4±0,9	7 (5-9)	0,055**
Kızı veya oğlu	7,3±1,3	7 (5-9)	
Anne veya babası	6,5±0,5	6 (6-7)	
Kardeşi	6,2±1,2	6 (5-8)	
Aynı evde yaşama durumu			
Evet	7,2±1,0	7 (5-9)	0,541*
Hayır	7,0±1,5	6 (5-9)	
Hastanın kronik hepatit B hastası veya taşıyıcısı olma durumu			
Kronik hepatit B hastası	7,1±1,0	7 (5-9)	0,725*
Hepatit B taşıyıcısı	7,2±1,1	7 (5-9)	

SD: Standart sapma, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Test

Tablo 25’te katılımcıların hepatit B bilgi puanları ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması verilmiştir. Bilgi puanları arttıkça aşı yaptırmanın da yüzde olarak arttığı görülmüştür. Ancak bilgi puanları grupları ile aşı yaptırma arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 25: Katılımcıların hepatit B bilgi puanları ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması

	Aşı yaptırma durumu		p
	Evet Sıklık (%)	Hayır Sıklık (%)	
Genel bilgi puanı (n=52)			
1-2 Puan	4 (57,1)	3 (42,9)	0,413*
3-4 Puan	31 (68,9)	14 (31,1)	
Bulaş yolları bilgi puanı (n=52)			
4-6 Puan	3 (42,9)	4 (57,1)	0,147*
7-9 Puan	32 (71,1)	13 (28,9)	
Korunma ve tedavi bilgi puanı (n=52)			
5-6 Puan	8 (61,5)	5 (38,5)	0,864**
7-9 Puan	27 (69,2)	12 (30,8)	

%; Sütun yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, * Fisher's Exact Test, **Yates Düzeltmeli Ki-kare

Tablo 26'de katılımcıların 'hepatit B hakkında bilginiz var mı' ve 'hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz' sorularına verdikleri yanıt ile bilgi puanlarının karşılaştırılması verilmiştir. Hepatit B hakkında bilgim var diyenlerin genel bilgi puanları ile korunma ve tedavi bilgi puanları, bilgim yok diyenlerden anlamlı şekilde daha yüksektir. Bilgim yeterli diyenlerin ise sadece genel bilgi puanları bilgim yeterli değil diyenlerden anlamlı şekilde daha yüksektir.

Tablo 26: Katılımcıların 'hepatit B hakkında bilginiz var mı?' ve 'hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?' sorularına verdikleri yanıt ile bilgi puanlarının karşılaştırılması

	Genel bilgi puanı		Bulaş yolları bilgi puanı		Korunma ve tedavi bilgi puanı	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min.-Maks.)
Bilginiz var mı? (n=52)						
Evet	3,6 $\pm$ 0,7	4 (1-4)	7,8 $\pm$ 1,2	8 (4-9)	7,3 $\pm$ 1,0	7 (5-9)
Hayır	2,7 $\pm$ 0,7	3 (2-4)	6,4 $\pm$ 2,1	7 (4-9)	6,2 $\pm$ 0,7	6 (5-7)
p*	,003		,097		,013	
Bilginiz yeterli mi? (n=52)						
Evet	3,7 $\pm$ 0,5	4 (2-4)	7,9 $\pm$ 1,2	8 (4-9)	7,4 $\pm$ 0,9	7 (5-9)
Hayır	3,3 $\pm$ 0,8	4 (1-4)	7,4 $\pm$ 1,5	8 (4-9)	7,0 $\pm$ 1,1	7 (5-9)
p*	,033		,262		,191	

SD: Standart sapma, p: Anlamlılık düzeyi, *Mann Whitney U Testi

Tablo 27’de katılımcıların hepatit B aşısı tek doz yapılırsa yeterlidir önermesine verdikleri yanıt ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması verilmiştir. Önermeye yanlış diyenlerin (bilenlerin) %73,3’ü, doğru diyenlerin (bilmeyenlerin) 28,6’sı hepatit B aşısı olmuştur. Aradaki fark anlamlıdır (**p=0,031**). Önermeyi yanlış işaretleyenlerin (bilenlerin) %67,6’sı, aşığı 3 doza tamamlarken doğru diyenlerin (bilmeyenlerin) hiçbirisi 3 doz aşı yaptırmamıştır.

Tablo 27: Katılımcıların hepatit B aşısı tek doz yapılırsa yeterlidir önermesine verdikleri yanıt ile hepatit B aşısı yaptırma durumlarının karşılaştırılması

	Hepatit B aşısı yaptırдыңız mı?		Kaç doz aşı oldunuz?			
	Evet Sıklık (%)	Hayır Sıklık (%)	1 Doz Sıklık (%)	2 Doz Sıklık (%)	3 Doz Sıklık (%)	Hatırlamıyor Sıklık (%)
Hepatit B aşısı tek doz yapılırsa yeterlidir*						
Doğru	2 (28,6)	5 (71,4)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Yanlış	33 (73,3)	12 (26,7)	2 (5,9)	4 (11,8)	23 (67,6)	5 (14,7)
p	0,031**		-			

%; Sütun yüzdesi, p: Anlamlılık düzeyi, *Katılımcıların önermeye yanlış demesi beklenmiştir,

**Fisher’s exact test

TARTIŞMA

Dünya genelinde 2 milyardan fazla kişi HBV ile enfektidir ve bunların 350-400 milyondan fazlasında KHB enfeksiyonunun var olduğu tahmin edilmektedir (100).

Aşı ile korunabilir bir hastalık olması hepatit B enfeksiyonunun önlenmesine yönelik çalışmalara önem kazandırmaktadır. Hepatit B konusunda en önemli birincil koruma aşılama ve eğitimidir. Sağlık hizmetlerinde önemli bir yeri olan birey eğitimi, sağlığı iyileştirmek amacıyla bireyin davranışlarını etkileyerek; bilgi, beceri ve tavırlarını değiştirmektedir. Özellikle hasta ile birlikte sağlık çalışanlarının yanına kadar gelen ve o anda eğitime açık olduğu düşünülen hasta yakınlarının yanlış ve eksik davranışlarının belirlenerek eğitim ihtiyaçlarının karşılanması fırsatının kaçırılmaması önemlidir.

Çalışmamızda hepatit B taşıyıcısı veya hastası olan kişilerin yakınlarının hepatit B hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeyi, aşılama durumlarını ve risk algılamalarını belirlemeyi hedefledik.

Yengil E. ve arkadaşlarının yaptığı “HBsAg Pozitif Olgularda Aile İçi Bulaşın İncelenmesi” adlı çalışmada HBV bulaşmasında indeks vakalar daha çok anne babalar arasından çıkmasına karşın, indeks vaka dışı aile bireyleri arasında HBsAg pozitifliği çocuklar arasında yaygındır (101). Bu durum hepatit B’nin daha çok anne babadan çocuğa bulaştığını göstermekte ve ülkemizde Doğancı ve arkadaşlarının, Hindistan’da Chakravarty ve Gupta’nın yaptıkları bulaşmanın daha çok doğum sırasında (vertikal) ve cinsellik dışı yakın temas (horizontal) ile bulaştığını düşündüren araştırmalarla uyum sağlamaktadır (102-104).

Çalışmamızda katılımcıların hasta ile yakınlıklarına göre kendilerini hepatit B açısından riskli görme durumları incelendiğinde en çok hastanın kızı veya oğlu (%60,0) kendilerini riskli görmektedir. Onu sırasıyla eşi (%40,6), anne veya babası (%33,3), kardeşi (%25,0) izlemektedir. Akrabalık durumu ile kendini hepatit B açısından riskli görme arasında anlamlı ilişki yoktur ($p=0,571$). Mevcut bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ülkemiz gibi orta endemisite ülkelerinde HBV’nin yayılmasında cinsel ve vertikal yoldan daha çok horizontal yolun etkin olduğu görüşüyle paralellik göstermektedir.

Hepatit hastası ile aynı evde yaşayanların ve yakın temasta bulunanların hastalığa yakalanma riski yüksek kişiler olarak tanımlandığı ve bu kişilerin tarama testi yaptırmaları gerektiği literatürlerle belirtilmiştir (105-107). Buna rağmen çalışmamızda risk altındaki bireylerin %23,1'inin test yaptırmadığı dikkati çekmektedir. Bu oranın yüksek bulunması sağlık personelinin kişileri bu konuda yeterince doğru yönlendirememesine bağlanabilir.

Poyrazoğlu ve arkadaşlarının Erciyes Üniversitesi'nde yapmış olduğu "Hepatit B ve C'li Hasta Yakınlarının Hepatitler Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Risk Algıları" adlı çalışmada; hepatitli hastaların yakınlarının %41,1'i hepatiti "karaciğer hastalığı ve bulaşıcı hastalık" olarak yeterli düzeyde tanımlarken %61,6'sı taşıyıcıların hastalığı başkalarına bulaştırabileceğini söylemişlerdir (108). Buna göre bizim çalışmamızda daha iyi sonuçlar elde edildi. Hepatit B'li hastaların yakınlarının %63,5'i hepatit B hastalığı hakkındaki genel bilgileri tam olarak bilmiştir. Hasta yakınlarının %90,4'ü HBV enfeksiyonun bulaşıcı bir hastalık olduğunu, %94,2'si hastalığın bulgu vermeden devam edebileceğini, %80,8'i taşıyıcıların hastalığı başkalarına bulaştırabileceğini bilmektedir.

Kronik hepatit B olan olguların %15-20 oranında siroz, hepatosellüler kanser ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (6, 10). Vancouver-Richmond'da yaşayan Çinli ve Güneydoğu Asyalılar'da yapılan çalışmada katılımcıların %68'i HBV'den haberdar olduklarını ifade etmişler, ancak %60'dan fazlası HBV ile siroz ve kanser ilişkisini bilememişlerdir (109).

Poyrazoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatit B ve C'li hasta yakınlarının %93,8'i hepatitin siroza, %39,3'ü kansere neden olabileceğini söylemişlerdir. Berberlerde yapılan bir çalışmada bu oranlar %13,1 ve %8,3, ebeler üzerinde yapılan başka bir çalışmada %88,7 ve %75,3; 18-65 yaş arası kadınlarda yapılan bir başka çalışmada ise %28,9 ve %21,5 olarak bulunmuştur (110-112). Bizim çalışmamızda ise hasta yakınlarının %82,7'si hepatit B'nin siroz ve hepatosellüler kansere neden olabileceğini bilmektedir. Hepatitin siroza dönüşebileceğinin bilinme oranının, berberlerde ve 18-65 yaş arası kadınlarda yapılan çalışmalardan yüksek bulunması çalışmamızın hasta yakınlarında yapılmış olmasına bağlanmıştır.

HBV'nin en fazla kan ve serumda bulunduğu, öksürme-hapşıрма, aynı kaptan yemek yeme, el sıkışma, karşılıklı konuşma, aynı ortamda bulunma ile bulaşmadığı literatürde gösterilmiştir (113, 114). Gözle görülür miktarda kan bulunmadıkça feçes, idrar, ter, tükürük, balgam, burun sekresyonu ve kusma materyali ile bulaşma da son derece nadirdir (113). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatit B için bulaş yolları tek tek sorgulandığında hasta yakınlarının söyledikleri ilk üç yol enjektör iğnesinin batması, diş tedavisi ve kan nakliydi. Aynı çalışmada tokalaşma (%98,2) ve hastanın pişirdiği yemeği yemekle (%92,9) hepatit bulaşmayacağını bilenlerin oranı oldukça yüksekti. Ancak sivrisinek ısırmasıyla (%42,9), hasta kişinin bardak, çatal kaşık gibi eşyalarını kullanmakla (%33,9), öksürme- hapşırmakla (%14,3) ve hasta ile aynı kaptan yemek yemekle (%12,5) hepatit B'nin bulaşabileceğini düşünenler de vardı.

Viral Hepatitle Savaşım Derneği önderliğinde 19 ilde yürütülen bir anket çalışmasında toplumda HBV enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeyi araştırılmış, 13873 kişiye ulaşılmış ve katılımcıların büyük çoğunluğunun hastalığın bulaş yolları, risk faktörleri ve korunma yolları ile ilgili bilgi düzeylerinin çok yetersiz olduğu saptanmıştır (115). Ülkemizde, Adana, Hopa ve Adıyaman illerinde, ailesinde hepatit B tanılı vaka olan hasta yakınlarının bilgi düzeyinin incelendiği çalışmada, 323 hasta yakınına 73 sorudan oluşan anket bire bir uygulanmıştır. Katılımcıların %37'si aile bireyinde hepatit tespit edildiğini, %10'u ise hastalığı geçirdiklerini bildirmişlerdir. Hastalık hakkında %62 oranında sağlık çalışanlarından bilgi edindiğini ifade eden katılımcıların, %74,9'u hepatit B'nin bulaşıcı bir hastalık olduğunu, %78'i hastalığın aşısı olduğunu belirtmişlerdir. Hepatit B'li anneden doğan bebeğin doğumdan sonra en kısa sürede aşılması gerektiğini ve bunun yeni doğana bulaşı engelleyeceğini bilme oranı %54,5 olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların %52,6'sı yanlış olarak hepatit B hastalığının hepatit C'ye dönüşebileceğini belirtmiştir (116).

Bizim çalışmamızda bulaş yolları sorgulandığında en sık olarak, katılımcıların %98,1'i kişisel bakım araçlarını ortak kullanmayla, %96,2'si kan yoluyla, %82,7'si hamilelik döneminde anneden bebeğine geçiş ile bulaş olabileceğini belirtti. Çalışmamızda tokalaşma (%94,2) ve hasta kişiyle yanaktan öpüşme ile (%88,5) ve hepatit B hastalığı olanlarla aynı ortamda bulunmakla (%88,5) hepatit B'nin bulaşmayacağını bilenlerin oranı oldukça yüksekti. Ancak hasta ile aynı kaptan yemek

yemekle (%32,7), öksürme-hapşirmekle (%30,8) hepatit B'nin bulaşabileceğini düşünenler de vardı.

HBV enfeksiyonu hakkında bilgi düzeyinin eğitim düzeyi ve sağlık eğitiminde medya kullanımı ile arttığı gösterilmiştir (109). Bizim çalışmamızda kadın katılımcıların bilgi puanı ($3,7 \pm 0,5$) erkeklerden ($3,1 \pm 0,8$) anlamlı şekilde yüksekti. Katılımcılardan lise üzeri öğrenim görenlerin genel bilgi ($p=0,000$) ve bulaş yolları bilgi puanı ($p=0,001$) lise ve altı öğrenim görenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Tablo 28: Farklı çalışma verileri ile çalışmamız sonuçlarının karşılaştırması

	Kaynak no: 115	Kaynak no: 116	Kaynak no: 108	Çalışmamız
	%	%	%	%
HBV enfeksiyonunun bulaş yolları;				
✓ Kan yolu	14	97	95,5	96,2
✓ Cinsel ilişki	5,8	68	92,0	78,8
✓ Diş tedavisi	-	60,4	98,2	-
✓ Anneden bebeğine doğumda	5,3	72	63,4	82,7
✓ Jilet, ustura manikür, pedikür gibi kişisel bakım araçlarının ortak kullanımı	6,5	72,8 / 60,7	92,9	98,1
✓ Bardak, kaşık, çatal gibi eşyaların ortak kullanımı	93,8	44,9	33,9	-
✓ Öksürmekle	-	29,4	14,3	30,8
✓ El sıkışma ile	-	-	0,9	5,8
✓ Yanaktan öpüşme ile	-	24,5	-	11,75
✓ Hepatit B hastalığı olanlarla aynı ortamda bulunmakla	-	-	2,7	11,4
Aşılama ile hastalıktan korunulur	-	73,7	95,5	98,1
Kondom kullanımı ile hastalıktan korunulur	-	65	96,4	82,7
HBV hastalığının spesifik diyeti yoktur	-	40,9	-	65,4

%%: Sütun yüzdesi

Ülkemizde erişkin aşılama uygulamaları dünyadaki birçok ülkeye benzer şekilde oldukça düşüktür. Manisa’da 2000 yılında gerçekleştirilen ve toplam 147 sağlık ocağı ile sağlık evini kapsayan bir anket çalışması sonucunda risk gruplarına sağlık

oçağında aşı uygulanmasının yaygın olmadığı ve risk grubundaki kişileri aşılamanın sağlık ocağı oranının %59 olduğu saptanmıştır (117). Ülke genelinde risk grubu aşılama oranının nasıl yapıldığı konusunda 2005 yılında yapılan bir başka çalışmada ise toplam 81 ile anket formları gönderilmiş, 22 il anket formlarını doldurarak geri göndermiştir. Anketlerin sonuçları değerlendirildiğinde 2005 yılı içinde risk grubu kapsamı içinde 15 yaş ve üzeri kişilere 3 doz HBV aşısı yapılma oranının %1,5 ile %13 arasında (Ort. %5) değiştiği belirlenmiştir (118).

Viral Hepatitle Savaşım Derneği ile Sağlık Bakanlığının ortaklaşa yürüttüğü bir çalışma kapsamında pilot il olarak seçilen Manisa'da 2011 yılında yapılan hastanelerdeki HBV aşılama oranlarına yönelik anket çalışmasında özellikle erişkin HBV aşılama oranının oldukça yetersiz olduğu belirlenmiştir (119). Yine aynı çalışma kapsamında Aile hekimlerine yönelik anket çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde erişkinlere HBV aşılması konusunun henüz yaygın kabul görmediği ve rutine girmediği gözlenmiştir (120).

Çalışmamızda görüşülen kişilerin %98,1'i hepatit B hastalığından aşı ile korunmanın mümkün olduğunu doğru bilmiştir. Hepatit B virüsü ile bulaşı önlemede aşılanma kadar etkili başka yol yoktur ve bu yolla primer korunma ve toplumsal bağışıklığın artırılması ana hedeftir (6, 122). Ülkemizde 1993 yılından beri risk altındaki kişilere hepatit B aşısı ücretsiz olarak yapılmaktadır. 1998 yılında da bu aşı Sağlık Bakanlığı tarafından rutin bağışıklama programına eklenmiştir. Buna rağmen araştırma grubumuzdakilerin sadece %75'i ücretsiz olarak aşılanabileceklerini bilmektedir.

Çalışmamızda tarama testi yaptırdıktan sonra aşı olması gereken kişilerin %32,7'sinin, eşleri hepatit B hastası olan ve aşı olması gereken kişilerin %25,0'inin hepatit B aşısı yoktur. Aşılanmanın önemi bu kadar belirgin iken aşılanma oranlarının bu kadar düşük olması düşündürücüdür. Katılımcıların aşı yaptırma durumları ile eğitim düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,004$), yaş, cinsiyet ve meslek grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genel bilgi puanları arttıkça aşı yaptırma oranının da arttığı görülmüş ancak bilgi puanları grupları ile aşı yaptırma arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bulut C ve arkadaşlarının yaptığı “Hepatit B Aşısına Uyum ve Uyumu Etkileyen Faktörler” adlı çalışmada aşı şemasını tamamlama oranı %63,3, hiç aşı yaptırmama oranı %12,1 olarak tespit edilmiştir (121). Aynı çalışmada yaş arttıkça aşı şemasına uyumun istatistiksel olarak arttığı, öğrenim durumu yüksek olanlarda ve meslek grubu olarak memur ve sağlık personeline aşı şemasını tamamlama oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte arttığı saptanmıştır. Kişilerin aşı yaptırmama nedenleri incelendiğinde en sık nedenlerin ilgisizlik-ihmkârlık ve bilgilendirilme eksikliği görülmüştür (120).

Çalışmamızda katılımcıların aşı şemasını tamamlama oranı %44,2 iken, %42,3’ü aşı sonrası koruyucu yanıt geliştiğini belirtmiştir. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile hepatit B aşı doz sayıları arasındaki ilişki incelendiğinde; 35 yaş üstü, erkek, evli, lise ve üzeri eğitim almış olanların, çalışanların, gelir durumu yüksek, hasta ile aynı evde yaşayan ve eşi olanların istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte aşı şemasına daha fazla uyum gösterdiği saptanmıştır. Bu durum bu kişilerin hepatit B konusunda daha fazla bilinçli ve bilgili olmalarına bağlı olabilir.

Bilgi durumları ile günlük yaşamda bunlara uyumun dağılımına bakıldığında hasta yakınlarının yapılması gerekenleri bilme oranlarının yüksek olduğu, ancak günlük yaşamda bunları uygulamadıkları görülmektedir. Bu nedenle yapılacak eğitimlerin tutum geliştirme ve davranışa dönüştürme amacına yönelik olarak planlanması uygun olacaktır.

SONUÇ

Hepatit B enfeksiyonu aşı ile önlenebilen bir hastalık olmasına rağmen hala tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

HBV enfeksiyonu ile mücadelede tüm toplumun, özellikle de HBV ile enfekte bireylerin ve yakınlarının HBV enfeksiyonunun bulaş ve korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir. Hastalık hakkında bilgi düzeyinin artırılması ve aşılama çalışmaları ile hastalığın görülme oranında azalma sağlamak mümkün olacaktır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular hasta yakınlarının hepatit B hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadıklarını ve aşılama oranlarının da düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum hasta takipleri sırasında sağlık personelinin hasta ve hasta yakınlarının eğitime daha fazla önem vermesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca hepatit B konusunda geniş toplulukları hedef alan eğitimler planlanmalı, mümkünse eğitimler hekimler tarafından verilmelidir. Bu konudaki mevcut eksiklikleri göstermek ve farkındalık yaratmak amacıyla iyi planlanmış, çok merkezli ve büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca erişkinlerin aşılmasını özendirici yönde çalışmalar yapılmalı, öncelik risk gruplarına verilmeli ancak nihayetinde tüm popülasyonun bağışık hale gelmesi hedeflenmelidir.

En önemli görevlerinden biri koruyucu hekimlik olan aile hekimlerine bu konuda önemli görevler düşmektedir. Hepatit B konusunda eğitim ve aşı uygulaması Aile hekimliği uygulamaları kapsamına alınarak eğitimin sürekliliği sağlanmalı ve aşılama erişkin risk grupları için kolay ulaşılabilir hale getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res* 2008;134:235-249
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34(suppl 1):S1-3.
3. Romano L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2011;43(suppl 1):S2-7.
4. Goedert J.J. Preventing Infection-Associated Cancer: From Bench to Hillside. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97; 245–246.
5. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *VACCINES* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:299–337.
6. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virüs infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-25
7. Mıstık R, Balık İ. The epidemiological analysis of viral hepatitis in Turkey. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55
8. Özdemir D, Kurt H. [Hepatit B Epidemiology of Viral Infections]. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara, p.108-17.
9. Tosun S, Ayhan SM, İsbir B. Hepatit B virüs enfeksiyonu ile savaşımında ülke kaynaklarının ekonomik kullanımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2007; 12: 137-41.
10. Tabak F. Viral Hepatitler. Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler Sempozyum Dizisi 2007; 55: 195-214.
11. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1864-90.
12. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public health* 2008;122; 1315-7.
13. Taşyaran MA, HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit*, 2003:121-128.
14. Goetz A, Yu CM, Muder RR. Microbiology, infection, control, immunizations and infectious disease exposure; education and practices in United States nursing schools. *Am J Infect Control*. 1992; 20: 115-21.

15. Mafany NM, Mati KJ, Nasah BT. Knowledge of and attitudes towards sexually transmitted diseases among secondary school students in Fako District Cameroon. *East Afr Med J*. 1990; 67: 706-11.
16. Moore- Caldwell SY, Werner MJ, Powell L, Greene JW. Hepatitis B vaccination in adolescents: knowledge, perceived risk and compliance. *J Adolesc Health*. 1997; 20: 294-9.
17. Nadeau D, Boyer R, Godin G, Manhès G, Fortin C, Duval B. Knowledge and attitude to sexually transmitted diseases and condoms in students and undergraduate students. *Can J Public Health*. 1993; 84: 181-5.
18. Kılınçer A, Coşkun M, Canbaz S, Dabak Ş, Pekşen Y. Ondokuz Mayıs Üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkındaki bilgi düzeyleri. 6. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 14-18 Nisan 1998, Adana; 1998; s.439
19. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M edt. Nobel Tıp Kitapevleri 2008. S:1350-70.
20. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2007;13(1):48- 64
21. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. *J Virol* 1993;67. 6507-6512.
22. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11: 685-706.
23. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64: 5168.
24. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology* 2007;46: 1759-1768.
25. Schulze A, Mills K, Weiss TS, Urban S. Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. *Hepatology* 2012;55: 373-383.
26. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2010;52: 282-4.
27. Urban S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. *Future Virol* 2008;3: 253-264.
28. Köck J, Baumert TF, Delaney WE 4th, Blum HE, von Weizsäcker F. Inhibitory effect of adefovir and lamivudine on the initiation of hepatitis B virus infection in primary tupaia hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1410-1418.

29. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005;42: 302-8.
30. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S, et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *J Mol Biol* 2001;307:183-96.
31. Schadler S, Hildt E. HBV life cycle: Entry and morphogenesis. *Viruses* 2009;1: 185209.
32. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B infection: natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1118-1129.
33. Bouchard MJ, Schneider RJ. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 2004;78: 12725-34.
34. Zhang Z, Protzer U, Hu Z, Jacob J, Liang TJ. Inhibition of cellular pro-teasome activities enhances hepadnavirus replication in an HBX-dependent manner. *J Virol* 2004;78: 4566-72.
35. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepatit Dergisi* 2007;12;128-32.
36. UpToDate. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virüs infection. Erişim tarihi: 28.07.2015. Available from: www.uptodate.com
37. Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S(eds). *Viral hepatit 2013*, 1.baskı, İstanbul, İstanbul tıp yayınevi, 2013,27-80.
38. Toy M, Önder FO, Wörman T, Bozdayı M, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age and region specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systemic review. *BMC Infec Dis* 2011;11:S337-S349.
39. Zhu B, Luo KX, Hu ZQ. Establishment of a method for classification of HBV genome and it's application. *Chin J Exp Clin Virol* 1999;13:S309-S313.
40. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:S554-S559.
41. Sunbul M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol*
42. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of Hepatitis B virus infection. *Int. J. Med. Sci* 2005;2(1):S50-S57.
43. Sevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay. Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979;3:S237-S241.

44. Xu D, Yan Y, Xu J, Men K, Liu Z, Zhang J, et al. A molecular epidemiologic study on the mechanism of intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Chin J Epidemiol* 1998;19:S131-S133.
45. Wang S, Xu D, Yan Y, Shi M, Zhang J, Ma J, et al. An investigation on the risk factors of the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Chin J Public Health* 1999;18:S251-S252.
46. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus Infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012;57:S167– S185.
47. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:S740-S741.
48. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:S1049-S1052.
49. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1.
50. Soldan K, Ramsay M, Collins M. Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. *BMJ* 1999;318:S95.
51. Roth WK, Weber M, Petersen D, Drosten C, Buhr S, Sireis W, et al. NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion* 2002;42:S869-S875
52. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975; 87: 753-6
53. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015
54. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(Suppl1):S36-42.
55. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C et al. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 20: 514-23.
56. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
57. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology* 2007;85: 16-23.
58. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221-27.

59. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immun mechanisms. *Hepatology* 2000;32:S1117-S1124.
60. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. *J Viral Hepat* 2007;14:S22-S28.
61. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-92
62. Mc Mahon BJ, Holck P, Buldkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001; 135:7594.
63. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology.* 1983;84:S216-S219.
64. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005; 2: 82-7
65. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al. Large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut.* 2003; 52: 416-419.
66. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *International journal of Medical Sciences* 2005; 2: 36-40.
67. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 813—18
68. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50: 661—2.
69. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
70. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:S130—S141.
71. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology.*1991;13(4):S627-S31.
72. Akhan S. Kronik Hepatit B’de Tanı. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007, 23-34.

73. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005;54(No. RR-16):1-32.
74. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013:161-80.
75. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32: 612–21.
76. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a metaanalysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54: 650–9.
77. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6: 531–561.
78. Prati D, Taioli E, Zanella A. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137(1):1-10
79. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186–194.
80. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143:619–628, e611.
81. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486– 495.
82. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50: 2001–2006.
83. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012;142:1360–1368, e1361.
84. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48: 750–758
85. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the

Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morbid Mortal Wkly Rep 1991;40(RR-13):1-25.

86. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International J Epidemiol* 2005;34: 1329–39.
87. Dumolard L, Gacic-Dobo M, Shapiro CN et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbid Mortal Wkly Rep* 2008;57: 1249–52.
88. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20: 992–1000.
89. Amirzargar AA, Mohseni N, Shokrgozar MA, et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and nonresponders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian J Immunol* 2008;5: 92–9.
90. Viviani S, Jack A, Hall AJ, et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999;17: 2946–2950.
91. Bialek SR, Bower WA, Novak R, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Ped Infect Dis J* 2008;27: 881–5.
92. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921–6.
93. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prevent Med* 1998;15: 1–8.
94. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004790.
95. Marion SA, Tomm Pastore M, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 199;140:734–46.
96. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR* 2006;55(No. RR-16):1-33.

97. Roome AJ, Walsh SJ, Matthew LC, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in connecticut public safety personnel. JAMA; 1994(4): 24-27
98. WHO position paper. Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record. 2009;84(no.40): 405–20.
99. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service. Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001;50(No. RR-11):1-54.
100. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment and emerging prevention and control measures. J Viral hepat 2004; 11(2):97-107.
101. Yengil E, Kurçer M.A, Sırmatel F. Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesinde Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) Pozitif Olgularda Aile İçi Bulaşın İncelenmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1612-7
102. Chakravarty R, Chowdhury A, Chaudhuri S, Santra A, Neogi M, Rajendran K, et al. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. Public Health 2005; 119(7):647-54.
103. Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2005;11(3):418-20.
104. Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. Intervirology 2008;51(1):7-13.
105. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi. Viral Hepatit Savaşım Derneği, II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatit Dergisi 2008; 13: 87-96
106. Ucmak H, Kokoglu OF, Celik M, Ergun UG. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. Epidemiol Infect 2007;135: 1338-43.
107. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hk. TC Sağlık Bakanlığı 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelgesi.
108. Poyrazoğlu S, Baykan Z, Naçar M, Çetinkaya F. Hepatit B ve C'li Hasta Yakınlarının Hepatitler Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Risk Algıları. Viral Hepatit Dergisi 2009;14(3):108-115
109. Cheung J, Lee TK, The CZ, Wang CY, Kwan WC, Yoshida EM. Cross-sectional study of Hepatitis B awareness among Chinese and Southeast Asian Canadians in the Vancouver- Richmond community. Can J Gastroenterol. 2005; 19: 245-9.
110. Sarp N, Önder RÖ. Ankara'da erkek berberlerinin hepatit-B konusundaki bilgi ve tutumları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2000; 53: 99104.

111. Ersoy Y, Ilgar M, Güneş G. Malatya yöresinde ebelerin hepatit B yönünden bilgi düzeyleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12: 159-62.
112. Çetinkaya F, Nacar M, Öztürk Y. Yetişkin kadınların Hepatit B konusundaki düşünceleri ve aşıyıptırmadurumları. Viral Hepatit Dergisi 1999; 1: 22-7.
113. Berenguer M, Wright LT. Viral Hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). Gastrointestinal and Liver Disease.7 ed. Philadelphia: Saunders; 2002: 1278-1342.
114. Ghoda MK, Shah RA. A prospective epidemiological study to see if mosquito bite could be responsible for spread of hepatitis B virus infection. Trop Gastroenterol 2005; 26: 29-30.
115. Oztoprak N, Tosun S, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Ormeci N, Şencan İ, Guner R, Gurbuz Y. Toplumda hepatit B virus enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeyinin araştırılması. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 1-4 Nisan 2010, Antalya, 2010, s.123-124.
116. Inkaya AC, Demir NA, Balci M, Demir LS, Yumlu N, Ciftci H, Demiraslan H. Evaluation of knowledge of people living close proximity to patients with hepatitis B virus infection. American Association for the Study of The Liver Diseases's 61st Annual Meeting, Oct 29-Nov 2, 2010 Boston, Massachusetts, 2010, p.1955.
117. Tosun SY, Erdurak K. ve Ertekin E, "Ülkemiz koşullarında üniversal hepatit B aşılması nasıl daha etkin, daha yaygın ve daha ekonomik uygulanabilir?" Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 12, 30-35 (2003).
118. Tosun S, Ayhan MS, İsbir B. Risk grubundaki kişilere yapılan HBV aşılmasının ülke çapında değerlendirilmesi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2007), Antalya, sözel sunum s.285, SS 31(14-18 Mart 2007).
119. Tosun S, Kuşçu ANT, Yaren Ü, Öztürk O, Özden TN, Köroğlu G. Hastanelerde Hepatit B İmmünizasyonuna Yaklaşımın Değerlendirilmesi. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012, Antalya,P01-34,s. 76.
120. Tosun S, Kuşçu ANT, Yaren Ü, Öztürk O, Alpgiray A, Köroğlu G. Aile Hekimlerinin Viral Hepatitler Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012, Antalya,P01-36, s.77.
121. Bulut C, Yetkin A.M, Tülek N. Hepatit B Aşısına Uyum ve Uyumu Etkileyen Faktörler. Viral Hepatit Dergisi 2003;8(1):25-31

8.EKLER

EK-1: ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1.”Kronik hepatit B hastası olan kişilerin yakınlarının aşılama oranları ve hastalık konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi ”konulu çalışma bir araştırma özelliğindedir.

2.Araştırmamızın amacı; Kronik hepatit B hastası olan kişilerin yakınlarının aşılama oranlarını belirlemek ve hastalık konusunda bilgilerini ölçmek ve tutumlarını değerlendirmektir.

3.Size araştırmacı ve danışmanı tarafından geliştirilen hepatit B hakkındaki bilgi düzeyinizi ölçmek, aşılama durumunuzu ve risk algılamalarınızı belirlemek amacı ile hazırlanan 42 soruluk anket formu uygulanacaktır.

4. Araştırmamız 6 ay sürecektir ve araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 100 kişidir.

5. Size araştırmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

6.Araştırmaya katılmanın size hiçbir sorumluluğu yoktur.

7.Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar bulunmamaktadır.

8.Size herhangi bir alternatif yöntem veya tedavi uygulanmayacaktır.

9.Size herhangi bir tazminat veya tedavi verilmeyecektir.

10.Size herhangi bir ulaşım, yemek gibi masraf yapılmayacaktır.

11.Size herhangi bir ücret ödenmeyecek ve sizden herhangi bir ücret alınmayacaktır. Bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumundan da herhangi bir ödeme alınmayacaktır.

12.Araştırmaya katılımınız isteğinize bağlıdır. İstedığınız zaman herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ve araştırmadan çekilebilirsiniz.

13.İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

14.Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçları yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli tutulacaktır.

15.Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz.

16.Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi edinebileceğiniz kişilerin(araştırmacıların) 24 saat ulaşabileceğiniz telefon numaraları size verilecektir.

17.Bu gönüllü olur formu sizin veya yasal temsilcinizin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermemektedir.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum(veya bu metin bana okundu). Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN

ADI-SOYADI:

İMZASI:

TARİH:

TEL:

ARAŞTIRMACININ

ADI-SOYADI:

İMZASI:

TARİH:

TEL:

EK-2: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 04/05/2016-162185



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Gamze Şenol'un
etik kurul kararı

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Doç.Dr.Nurfer Turfaner SİPAHİOĞLU'nun** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Gamze ŞENOL'un** yürütücülüğünde "**Kronik Hepatit B Hastası veya Taşıyıcısı olan Kişilerin Yakınlarının Aşılama Oranları ve Hastalık Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (Anket) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Mayıs 2016** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL
Bölüm Başkanı

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:http://194.27.128.66/envision.Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=BE6L5Y8JJ

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**EK-3: Kronik Hepatit B Hastası Olan Kişilerin Yakınlarının Aşılama
Oranları ve Hastalık Konusunda Bilgi ve Tutumlarının
Değerlendirilmesi**

Anket Formu

Bölüm I. Katılımcının Demografik Özellikleri

- 1.Yaş:.....
- 2.Cinsiyet: Kadın: Erkek:
3. Yaşadığı İl.....
- 4.Eğitim Durumu: Okur-yazar değil..... Okur-yazar..... İlköğretim mezunu.....
Lise..... Yüksekokul mezunu.....
- 5.Meslek: Memur..... İşçi Serbest meslek
Ev hanımı..... Emekli..... Çalışmıyorum.....
- 6.Sosyal Güvenceniz:
a) SGK b) Özel sigorta c) Yeşil kart d) Hiçbiri
- 7.Gelir Durumu:
a) Düşük b) Orta c) Yüksek
- 8.Medeni Durum:
a) Evli b) Bekar c) Diğer
- 9.Sigara kullanıyor musunuz?
a) Evet b) Hayır c) Bıraktım
Kaç yıldır bırakıldı? Kaç adet/gün, kaç yıl içildi?
- 10.Alkol kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır c) Ara sıra
11. Takip edilen hasta ile akrabalık düzeyi Aynı evde yaşama durumu.....

Bölüm II. Hepatit B Hakkında Genel Bilgiler

12. Hepatit B hakkında bilginiz var mı?
a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum
13. Bilgiyi nereden öğrendiniz?

a) Sağlık personeli b) İnternet c)Yakın Çevre d) Radyo-TV e)
Diğer

14. Hepatit B bilginizin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum

15. Kendinizi Hepatit B açısından risk grubunda görüyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum

16. Hepatit B yönünden hiç serolojik test yaptırdınız mı?

a) Evet b)Hayır c) Bilmiyorum

17. Hepatit B aşısı yaptırdınız mı? (ne zaman?)

a) Evet b) Hayır

18. Kaç doz yaptırdınız?

a) 1 doz b) 2 doz c) 3 doz d) Bilmiyorum

19. Aşı sonrası antikor titresi ölçtürme işlemi yaptırdınız mı?

a) Evet b) Hayır) c) Bilmiyorum

20. Aşı sonrası koruyucu yanıt gelişti mi?

a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum

Genel Bilgi	Doğru	Yanlış
21. HBV enfeksiyonu bulaşıcı bir hastalıktır		
22. Hepatit B belirtisiz dönemde de bulaşabilir		
23. Bulgu vermeden enfeksiyon devam edebilir (taşıyıcılık)		
24. Kronik hepatit B hastalarında karaciğer kanseri ve siroz daha sık görülür		

Bulaş Yolları	Doğru	Yanlış
25. Hepatit B tokalaşma (el sıkışma) ile bulaşır		
26. Hepatit B yanaktan öpüşme ile bulaşır		
27. Hamilelik döneminde anneden bebeğine bulaşır		
28. Hepatit B ile enfekte kişiyle aynı kaptan yemek yeme ile bulaşır		
29. Hepatit B cinsel temas ile bulaşabilir		

30. Hepatit B ile enfekte kişilerin havlu, diş fırçası, jilet, ustura, manikür, pedikür aletleri gibi kişisel bakım araçlarını ortak kullanmakla bulaşır		
31. Hepatit B ile enfekte kişinin öksürmesi ile bulaşır		
32. Hepatit B kan nakli ile bulaşabilir		
33. Hepatit B ile enfekte kişilerle aynı ortamlarda bulunmakla bulaşır		

Korunma ve Tedavi	Doğru	Yanlış
34. Tek eşli yaşamak bulaş riskini azaltır		
35. Cinsel ilişkide prezervatif kullanımı bulaş riskini azaltır		
36. Hastalığa yakalanmayı önleyen aşı vardır		
37. Hepatit B aşısı tek doz yapılsa yeterlidir		
38. Aşı ile koruyuculuk sağlandıysa bu hayat boyu devam eder		
39. Aile sağlığı merkezlerinde risk altındaki gruplarda aşı ücretsiz olarak uygulanmaktadır		
40. Aşısız kişi riskli temas sonrası sağlık merkezine başvurmalıdır		
41. Hastalığı atlatmak için özel bir diyet vardır		
42. Bu hastalığın tedavisi yoktur		

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Gamze ŞENOL

Dogum Tarihi ve Yeri: 22.10.1988 Eminönü / İstanbul

Medeni Durumu : Bekâr

Adres : Yenidoğan Mah. Şafak Sok. No: 1
Daire: 3 Bayrampaşa/ İSTANBUL

Telefon : 05393830172

E-mail : dr.gamzesenol@gmail.com

Mezun Olduğu Okullar: Ahmet Haşim İlköğretim Okulu,
1994-2002
Bayrampaşa Anadolu Lisesi, 2002-2006

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012

İş Tecrübesi: Çatalca İlyas Çokay Devlet Hastanesi
Pratisyen Hekim
(Eylül 2012-Haziran 2013)

Görev Yeri : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Hekimliği
AD

Dernek Üyelikleri: TAHUD (Türkiye Aile Hekimleri
Uzmanlık Derneği)

Yabancı Dili : İngilizce