



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

OKUL TARAMA PROGRAMI KAPSAMINDA BAŞVURAN
10-18 YAŞ GRUBU SAĞLAM ÇOCUKLARDA HEPATİT B
SEROLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halil SALKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

**OKUL TARAMA PROGRAMI KAPSAMINDA BAŞVURAN
10-18 YAŞ GURUBU SAğLAM ÇOCUKLARDA HEPATİT B
SEROLOJİ SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halil SALKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar CÖMERT

Tez Yardımcı Danışmanı: Uzman Dr. Raziye DUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Klinik Şefimiz Doç. Dr. Zuhal Aydan SAĞLAM'a,

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üye ve görevlilerine,

Tez seçim sürecinde ve Asistanlık eğitimi boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Çocuk Hastalıkları Klinik Şefimiz Prof. Dr. SERDAR CÖMERT'e,

Tez yazım aşamasında büyük yardımları dokunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez yardımcı danışmanım Çocuk Hastalıkları Uzm. Dr. RAZİYE DUT'a,

Uzmanlık eğitim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bende sonsuz emeği olan sevgili anneme ve babama ve aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil SALKAYA

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsü	3
2.1.1. Hepatit B Virüsüne Tarihsel Bakış.....	3
2.1.2. HBV'nin Yapısı.....	3
2.1.3. HBV Genomu ve Replikasyonu	4
2.1.4. HBV Antijenleri	6
2.1.5. HBV Mutantları.....	7
2.1.6. HBV Epidemiyolojisi.....	7
2.1.7. HBV Bulaş Yolları	9
2.1.8. Seroloji ve Tanı	10
2.1.9. Klinik Seyir	11
2.1.10. HBV Tedavisi.....	13
2.2. AŞILAMA	14
2.2.1. Bağışıklama.....	14
2.2.2. Aşının Tarihçesi	16
2.2.3. Hepatit B Aşısı	18
2.2.4. Rapel Doz.....	20
2.2.5. Hepatit B Aşısında Koruyuculuk	21
2.2.6. İmmün Bellek.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tipi.....	24
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	24
3.3. Etik Kurul	24
3.4. Hasta Grubu	24
3.5. Veri Toplama	25

3.6. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKÇA.....	36



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocuk ve Ergen İzlemleri Özet Tablosu.....	2
Tablo 2. Aşı İle Önlenebilen Enfeksiyon Hastalıkları	15
Tablo 3. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	26
Tablo 4. Çalışma Grubunun HbsAg ve AntiHbs Değerleri	26
Tablo 5: Çalışma Grubunun AntiHbs Değerleri.....	27
Tablo 6. Çalışma Grubunun Yaş, Boy, Ağırlık, VKİ ile AntiHbs Değerleri Arasındaki İlişki	28
Tablo 7: Cinsiyete Göre Çalışma Grubunun AntiHbs ve HbsAg Değerleri.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HBV'nin yapısı	4
Şekil 2. HBV'nin replikasyonu	6
Şekil 3. Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler	9
Şekil 4. Aşı İçinde Bulunan Katkı Maddeleri	15
Şekil 5. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi	19



KISALTMALAR

Ab	: Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DNA	: Deoksiribon�kleikasit
DS�	: D�nya Sağlık �rg�t�
HbcAg	: Hepatit B core antijeni
HbeAg	: Hepatit B envelope (zarf) antijeni
HBIG	: Hepatit B �mmunglobulin
HBsAg	: Hepatit B surface (y�zey) antijeni
HBV	: Hepatit B Virus
HCC	: Hepatosell�ler Karsinom
HIV	: Human �mmun Yetmezlik Virusu
IFN-�	: �nterferon alfa
Ig	: �mmunglobulin
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
m	: Metre
VK�	: V�cut Kitle �ndeksi
kg	: Kilogram

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B virüsü aşılama çalışmalarına rağmen her yıl milyonlarca kişiyi etkilemekte ve halk sağlığı için tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamalarına göre 3 doz eksiksiz uygulanan Hepatit B aşısı %95 oranında koruyuculuk sağlamakta, antiHBs değerleri 10 mIU/ml'nin altında olan bireylerde ise hafıza hücreleri immün yanıtı sağlamaktadır. Bu çalışmada; okul tarama programı kapsamında başvuran 10-18 yaş arası çocukların antiHBs değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli yürütülen bu çalışmada, Küçükçekmece 13 No'lu Aile Sağlığı Merkezi'ne okul tarama programı kapsamında başvuran çocukların serolojik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 2016-2020 yılları arasında başvuran 500 çocuğun verileri İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarından bilgisayar sistemi üzerinden elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; olguların hepatit B aşısının yapılmış olması, kronik bir hastalığının olmaması, ilaç kullanım öyküsünün bulunmaması, kan testinden önce herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş olması idi. Ayrıca olguları AntiHbs değeri 10 mIU/ml üzerinde ve altında olanlar şeklinde iki guruba ayırdık ve grupları istatistiksel olarak kıyasladık.

Bulgular: Çalışma grubunun 251'i (%50,2) kız, 249'u (%49,8) erkek cinsiyette idi. Olguların %42.2'sinin AntiHBs değerinin ≤ 10 olduğu saptandı. Olguların boy uzunlukları ortalamaları $154,2 \pm 13,4$ cm iken, ağırlık ortalamaları ise $48,1 \pm 14,1$ kg olarak bulunmuştur. Olguların VKİ değerleri ortalaması da $19,8 \pm 3,6$ olarak hesaplanmıştır. Ortalama HbsAg ve AntiHbs değerleri $0,25 \pm 0,21$ ve $96,1 \pm 215,7$ idi.

Yaş ortalaması AntiHBs ≤ 10 olan grupta $12,1 \pm 2,0$ yıl iken, AntiHBS > 10 olan grupta $12,3 \pm 2,2$ yıl idi. İki grup arasında olguların yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.526$). AntiHBS > 10 olan grupta erkek olguların sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.029$). Olguların boy ortalaması AntiHBs ≤ 10 olan grupta $154,6 \pm 12,7$ cm iken, AntiHBS > 10 olan grupta $154,0 \pm 13,9$ cm idi. İki grup arasında hastaların boyları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.739$). Tartı ortalaması AntiHBs ≤ 10 olan grupta $48,2 \pm 14,1$ kg iken, AntiHBS > 10 olan grupta $48,0 \pm 14,2$ kg idi. Olguların tartıları açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0.801$). Olguların VKİ değerleri AntiHBs ≤ 10 olan

grupta 3.81 ± 2.4 iken, AntiHBS > 10 olan grupta 19.8 ± 3.6 olarak saptandı. İki grup arasında VKİ değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.864$).

Sonuç: Bu çalışmada; olguların %42.2'inde Hepatit B antikor cevabının istenen değerden düşük olduğunu tespit ettik. Hepatit B enfeksiyonu için yüksek risk grubundaki çocuklarda rapel doz aşılması ile yakın izlem büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Aşılama, Antikor.



ABSTRACT

Introduction and Aim: Despite vaccination programmes, the hepatitis B virus affects millions of people every year and poses a threat to public health. According to the statements of the World Health Organization, Hepatitis B vaccine, which is administered in 3 doses completely, provides protection at a rate of 95%, and memory cells provide immune response in individuals with antiHBs values below 10 mIU / ml. The aim of our study was to evaluate the serum antiHBs values of children between the ages of 10 and 18 who admitted to Family Health Center for routine school screening testing.

Material and Method: This single center study was carried out retrospectively by evaluating the serological data of children who were admitted to Küçükçekmece Family Health Center No.13 for routine school screening testing. The data of 500 children who admitted between 2016 and 2020 were collected from the Public Health Laboratory of the Provincial Health Directorate. The inclusion criteria were; age between 10-18 years, being vaccinated with three doses of hepatitis B vaccine, without a history of chronic disease, drug usage, and not having any infection before the blood test. The cases were divided into two as, children with AntiHbs titer $10 \leq \text{mIU/ml}$ and the ones with AntiHbs titer >10 and the two group were statistically compared.

Results: Among 500 children included in the study 251 (50,2%) were female, and 249 (49,8%) were male. 42.2% of cases were found to have AntiHBs levels ≤ 10 . The average height and weight of the cases were $154,2 \pm 13,4$ cm and $48,1 \pm 14,1$ kg, respectively. The average body mass index value was found to be $19,8 \pm 3,6$. The average HbsAg ve AntiHbs values were $0,25 \pm 0,21$ and $96,1 \pm 215,7$.

The average age of cases with AntiHBs levels ≤ 10 and AntiHBS levels >10 were 12.1 ± 2.0 and 12.3 ± 2.2 years, respectively. Any significant difference was not found among groups regarding age ($p=0.526$). Among cases with AntiHBS levels > 10 , number of males were significantly higher than the other group ($p = 0.029$). The average height of the cases with AntiHBs ≤ 10 and AntiHBS >10 were found to be 154.6 ± 12.7 cm and 154.0 ± 13.9 cm, respectively. Any difference was not found among two groups regarding height ($p=0.739$). The average weight of the cases with AntiHBs ≤ 10 and AntiHBS >10 were found to be 48.2 ± 14.1 kg and 48.0 ± 14.2 kg, respectively. Any difference was not found between two

groups regarding weight ($p=0.801$). The average body mass index of the cases with AntiHBs ≤ 10 and AntiHBS >10 were found to be 3.81 ± 2.4 and 19.8 ± 3.6 . Any difference was not found between two groups regarding body mass index ($p=0.864$).

Conclusion: In this study, we found that 42.2% of children did not have the desired level of Hepatitis B antibody response. Close follow-up and booster Hepatitis B vaccination is important among high risk children.

Keywords: Hepatitis B, Vaccination, Antibody.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok uzun yıllardır varlığını sürdüren viral hepatitler, küresel çapta önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ülkemiz için de viral hepatitlerin yaygın görülmesi halk sağlığı için yüksek risk tekil etmesi nedeniyle riskli bir konumdadır. Bu nedenle, 1998 tarihinde yayınlanan genelge ile hepatit B aşısı yenidoğan ve risk grubunda olan herkes için ücretsiz uygulanmaya başlanmıştır. Yenidoğanlarda 0,1,6 ay şeklinde 3 doz rutin uygulama yapılmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı, 3 doz eksiksiz uygulanan hepatit B aşısının %95 oranında koruyuculuk sağladığını bildirmektedir (2). Sağlıklı kişilerde antiHBs düzeyinin >10 mIU/mL olması hastalığın akut ve kronik formlarına karşı koruyuculuğun var olduğunu ifade etmektedir. Primer aşılama sonrası 5-15 yıl içinde antiHBs düzeyi serumda saptanamayacak düzeylere kadar düşebilmektedir. Bu noktada koruyuculuğun immün bellek sayesinde devam ettiği öne sürülmektedir (3). HBV aşısının uzun dönemdeki koruyucu etkisinin aşıya karşı oluşan immün yanıtla göre farklılaşabileceği bildirilmektedir.

Hepatit B enfeksiyonundan birincil korunma yöntemi aşılama ile olup 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı 1997 yılında Hepatit B aşısını rutin uygulama programına dahil etmiş ve 1998 yılında rutin aşı şeması olarak uygulanmaya başlanmıştır. Uygulama 2003 yılında 0,2,9 aylarda yapılmış, 2007 yılında ise 0,1,6 aylar olarak değiştirilmiştir. Bu değişikliğin amacı aşılanmanın ne kadar erken dönemde yapılırsa o denli koruyuculuk sağlamasıdır. Bu şema ile 11 yaşına 11 yaşına kadar olan çocuklarda 0.5ml (10 mikrogram), 11 yaş üzeri 1ml (20 mikrogram) toplum bağışıklığı sağlanmak istenmiştir (4).

Hepatit B enfeksiyonundan korunmak için gerçekleştirilen en güvenilir adım aşılanmadır ancak klinik uygulamalarda aşılanmanın ardından aşıya cevap testleri rutin olarak uygulanmamaktadır. Sağlık Bakanlığı okul tarama programı ile sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde belli yaş gruplarına özel izlem protokolü gereği bazı kan tahlilleri istenmesi gerektiği belirtilmiştir (Tablo 1). Yapılan bu değerlendirmede HbsAg ve AntiHBs taraması da yer almaktadır. Bu taramadan elde edilen verilerde AntiHBs negatiflikleri tespit edilmiştir.

Tablo 1. Çocuk ve Ergen İzlemleri Özet Tablosu

YAŞ	4 yaş	5 yaş	6 yaş	7 yaş	8 yaş	9 yaş	10-14 yaş	15-18 yaş	19-21 yaş
Boy	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ağırlık	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Beden Kitle İndeksi	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kan basıncı	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İşitme	*	*	+	*	*	*	*	*	*
Görme	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Gelişimsel değerlendirme	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sosyal davranışsal değerlendirme	+	+	+	+	+	+			
HEEADSSS (ERGENSOR) değerlendirilmesi							+	+	+
Fizik muayene	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bağışıklama	*	*	+	*	*	*	+	*	*
Hiperlipidemi risk değerlendirilmesi	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diş sağlığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Danışmanlık	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hb/Htc ölçümü		+					+	+	+

+Mutlaka yapılacak.

*Değerlendirme sonucunda gerekirse yapılacak.

Bu çalışmada; aile sağlığı merkezimize okul tarama programı kapsamında başvuran 10-18 yaş arası sağlam çocuklarda hepatit B seroloji sonuçlarının değerlendirilmesi yapılırken aşıları tam olan sağlam çocuklarda antiHBs Ab yanıtında farklılıklar tespit ettik. Başvuran vakaların büyük çoğunluğundan elde edilen verilerin 10 mIU/mL'nin altında olması, bu yönde bir araştırma yapmamızı sağlamıştır. Antikor cevabı taramasının gerekliliğini bilimsel yöntemlerle ortaya koymak amacıyla yaptığımız bu çalışmada 500 öğrencinin verilerini değerlendirdik. Etik kurul onayının ardından yürütmeye başladığımız bu çalışmada, 2016 – 2020 yılları arasında Küçükçekmece 13 No'lu Aile Sağlığı Merkezi'nde okul tarama programı ile başvuran vakaların verilerini İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvar sisteminden elde ederek inceledik.

Bu tezde, hepatit B virüsünün tarihçesi, yapısı, serolojisi, tanı ve tedavisinin ardından aşılama ile ilgili bilgiler sunulmuştur. İlgili literatür bilgilerinin ardından araştırma için elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1.Hepatit B Virüsüne Tarihsel Bakış

Hepatitlere dair ilk bulgular M.Ö 2000 yılları gibi oldukça eski bir tarihe dayanmaktadır. Bu yıllarda Uzak Doğu'da yapılan mumyalama döneminde HBsAg tespit edildiğine dair bulgular mevcuttur. Hepatitleri ilk defa Hipokrat M.Ö. 3-4.yy.'da tarif etmiş ve bulaşıcı olabileceğini düşünerek hastanın bulunduğu yerleşim yerine “karantina uygulaması” önermiştir (5).

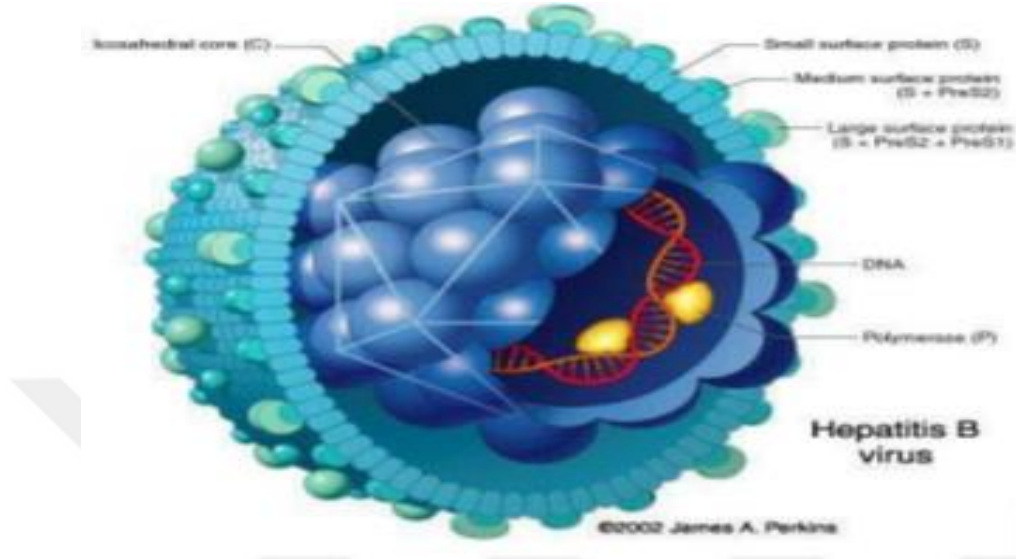
1924 Kopenhag Hepatit Salgını takiben kronik karaciğer hastalıklarında artış rapor edilmiştir. Daha sonra bu hasta serumlarında HBsAg pozitifliğinin saptanması bu konudaki şüphelerin son derece doğru olduğunu göstermiştir (6).

Krugman ve ark. 1960'lı yıllarda yaptıkları çalışmalarla iki hepatit etkeni belirlemişlerdir ve epidemiyolojik, klinik ve immunolojik olarak birbirinden tamamen farklı olan bu iki etkenin(Hepatit A virüsü)HAV ve HBV(Hepatit B virüsü) olduğunu ortaya koymuşlardır (7). 1963 yılında Blumberg ve ark. bir Avustralya yerlisi vatandaşın kanında hepatit B etkenine ait antijeni tespit etmişlerdir (Blumberg,1965). Ardından 1970 yılında Dane ve ark. 1973 yılında ise Kaplan ve ark. tarafından DNA polimerazı, Robinson ve ark. ise HBV genomuna ait özellikleri göstermiştir (8).

2.1.2. HBV'nin Yapısı

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer almaktadır. 42 nm çapında, sferik yapıda, karaciğerde replike olan zarflı bir DNA virustur (9). Hepatositlerde replike olmaktadır ve Hepadnaviridae ailesinin diğer üyeleri gibi hepatotropizm göstermekte ve karaciğerde kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır (9). Hepatit B virusu (HBV), Herpadnaviridia ailesinde (Herpadna virüs tip 1) yer alan ve karaciğerde replike olan bir DNA virüsüdür. HBV'nin yapısı elektron mikroskopunda incelendiğinde üç farklı partikül vardır: küresel, tübüler ve Dane partikülleri.Küresel partikül 22nm çapındadır. Tübüler partiküller ise 22x100nm ebatlarında bir tüp şeklindedir. Virion olarak da adlandırılan Dane partikülü ise 42 nm çapında, küresel yapıda olup, HBsAg yanı sıra HBcAg (Hepatit B core

antijeni), HBeAg (Hepatit B enfektivite antijeni) ve DNA polimeraz içerir. Virionun iç bölümünde bulunan 27 nm çapındaki nükleokapsid (internal core) içinde kısmen çift sarmallı DNA bulunur (8). Şekil 1’de virüsün yapısı gösterilmektedir (10).



Şekil 1. HBV’nin yapısı (10).

2.1.3. HBV Genomu ve Replikasyonu

Bilinen hayvan virusları arasında en küçük genom HBV’ye ait olup, 3200 nükleotidden oluşan bir DNA genomundan ibarettir. Genom iki DNA sarmalı içerir; bunlar uzun (L ya da negatif) ve kısa (S ya da pozitif) sarmallardır. Hepatit B replikasyonu virusun karaciğerde hepatosite tutunması ile başlar ve serbest virus salınımına kadar birçok aşamadan geçerek tamamlanır. Hepatositlere tutunma aşamasında HBV’nün Pre-S bölgesinin rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar X proteininin de tutunmada rolü olduğunu düşündürmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitoplari taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu görülmüştür (11).

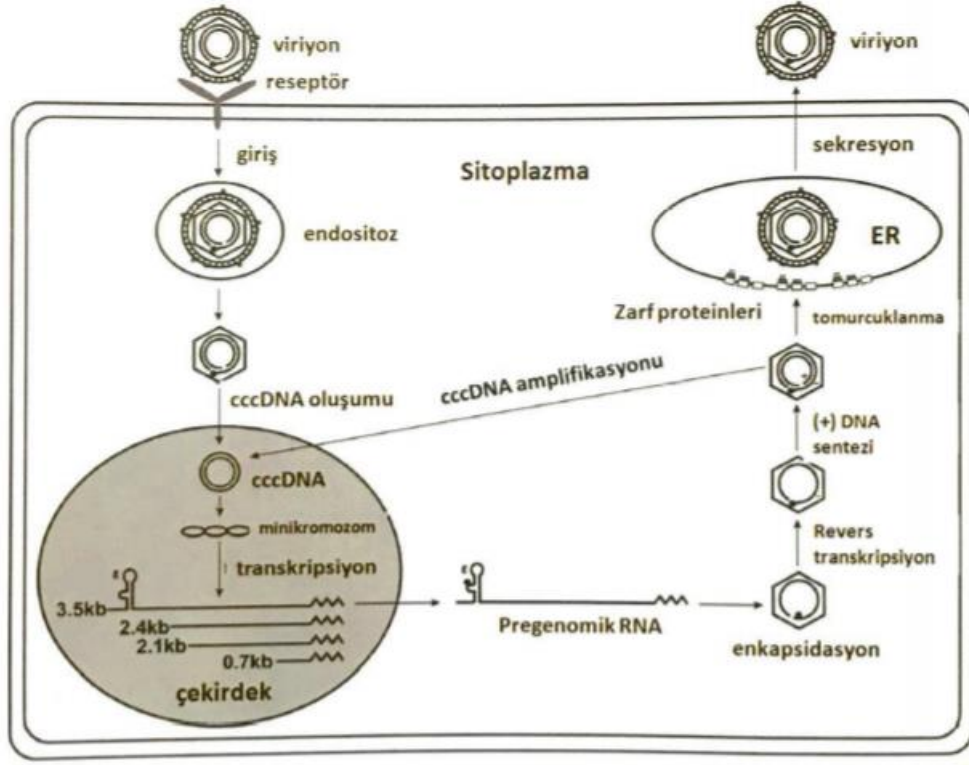
Hepatit B virusu, reseptör bağımlı endositoz yolu ile hücre içine girer ve sonrasında viral nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Viryon DNA’sı ve nükleokapsid nükleusa geçer. DNA polimeraz etkisiyle tamamı çift sarmallı, süper kıvrımlı çember şeklinde DNA molekülü (cccDNA-covalently circular closed DNA) meydana gelir. cccDNA oluşumu virusun hepatositlere girişinden sonra 24 saat içinde gerçekleşmektedir. cccDNA nükleusta

hücresinin yaşamı boyunca bulunur ve viral replikasyon, transkripsiyon için şablon görevi görür. İnfekte hepatositin viral persistansından sorumludur (12).

cccDNA sentezlendikten sonra konak hücre RNA polimerazları tarafından virusa ait transkripsiyonlar başlatılır. cccDNA kalıbındaki nükleotid dizininden polimeraz enzimi ile viral RNA molekülleri- mRNA sentezlenir. Transkripsiyon işlemi sonrası RNA translasyonu olur. Yeni RNA gen ürünleri sentezlenir. Sentezlenen bu gen ürünleri sitoplazmada kapsidlenir. Enkapsidasyonun ardından reverse transkripsiyon gerçekleşir. Reverse transkriptaz enzimi ile RNA'dan pozitif iplikli DNA sentezi gerçekleşir. HBV'nin genetik bilgisinin tümü negatif sarmal üzerindedir. Genom üzerinde dört farklı DNA bölgesi (open reading frame-ORF) tanımlanmıştır: PreS/S, PreC/C, X ve P. Bu genler sırasıyla kılıfı, kapsidi, X proteinini ve DNA polimerazı kodlar. HBV'nin replikasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Hepatosit içerisinde genom viriondan ayrılır, virion DNA'sı ve nükleokapsid nükleusa geçer. Sonuçta süper kıvrımlı, tamamı çift sarmallı, çember şeklinde DNA molekülü meydana gelir (13).

Nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikulumda tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına olanak sağlayacak olgunlaşma sürecine girer. Her üç zarf proteinini de içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanmakta ve olgun virion kan dolaşımına salınmaktadır. Yeni sentezlenen nükleokapsitlerden bir kısmının zarf kazanmadan kan dolaşımına girmeksizin yeniden çekirdeğe taşınarak cccDNA havuzunun devamlılığını sağladığı gösterilmiştir (14,15).

Virüsün replikasyonu şekil 2'de gösterilmektedir (16):



Şekil 2. HBV'nin replikasyonu (9).

2.1.4. HBV Antijenleri

2.1.4.1. Yüzey (kılıf) proteinleri

HBsAg: Lipoprotein yapısında olup, serumda veya diğer vücut sıvılarında Dane partikülünün bir komponenti olarak veya 20-22 nm çapında küre veya silindir biçiminde ayrı olarak görülür. Yüzey proteinlerinin başlıca iki önemli işlevi, hücreye tutunma ve bazı antijenik yapılara karşı gelişen antikorlarla enfeksiyonu önlemedir. HBsAg'nin beş ayrı antijenik determinantı tanımlanmıştır. HBsAg fenotipleri farklı coğrafi dağılım gösterirler ve epidemik enfeksiyonlarda değerlidirler (16).

2.1.4.2. Nükleokapsid proteinleri

HBcAg ve HBeAg: Kor bölgesinde sentez pre-C kısmından başlarsa HBeAg'nin prekürsör molekülü, C bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenir. Kor proteinlerinin immünolojik özelliği fazladır ve yüksek titrede anti-HBc sentezine yol açarlar. HBcAg kanda Dane partikülleri içinde, hepatositlerde ise nükleusta bulunur. Dolaşıma salınan HBe proteinleri immün toleransın oluşumunda rol oynamaktadır (17).

2.1.4.3. DNA polimeraz

Revers transkriptaz aktivitesine sahip olan DNA polimeraz enzimini, P geni kodlar. P geni, viral genomun $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturur (11).

2.1.4.4. X proteini

HBxAg: X proteini, X geninin ürünü olup, karaciğerde bulunur ve replikasyonda rol oynar. Bazı araştırmacılar, anti-HBx antikorlarının insanlarda hepatoselüler karsinomun erken tanı göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (16).

2.1.5. HBV Mutantları

Revers transkriptazın ilk okuma yeteneğinin zayıf olması, transkripsiyon sırasında nükleotidlerin büyük oranda yanlış yerleşimine neden olmaktadır. Böylece ortaya çıkan mutant HBV'ler, HBV suşları arasında % 12 oranında görülmektedir. Bu mutasyonların atipik serolojik tablolardan sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Rutin serolojik testlerde değişime uğramış antijeni saptamak mümkün olmayabilir ve böylece HBsAg taşıyıcısı bir kişide antijen belirlenemeyebilir (8).

2.1.6. HBV Epidemiyolojisi

Küresel bir sağlık problemi olan Hepatit B virüsü enfeksiyonları, küresel düzeyde yaklaşık 240 milyon insanın taşıyıcılığındadır. Her yıl ortalama 600.000 kişi Hepatit B virüsünün sebep olduğu siroz ve kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Dünya üzerinde birçok ülkede etkili aşılama uygulamaları enfeksiyonların insidansında ciddi şekilde bir azalma sağlamaktadır ancak aşılama uygulamalarının hala yapılmadığı ülkeler de mevcuttur (18). Bu ülkelerde bulunan insanlar, HBV nedeniyle morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nden (DSÖ) elde edilen verilere göre her yıl ortalama 450 milyon civarında HBV enfeksiyonu ortaya çıkmakta ve bu oranın dörtte bir kadarı da kronikleşmektedir (19).

Prevelans açısından değerlendirildiğinde ise dünya üzerindeki üç farklı coğrafi alan dikkat çekmektedir. Düşük endemik özelliği gösteren bölgelerde (Kuzey Amerika, Batı Avrupa ülkeleri gibi), toplum genelinde HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %2'nin altındadır; ülkemizin de içinde bulunduğu ve orta endemik özelliğe sahip yörelerde

(Ortadoğu, Kuzey Afrika ülkeleri gibi) bu oran %2-7 arasında değişmektedir; yüksek endemik ülkelerde (Orta ve Güney Afrika, Uzakdoğu Asya ülkeleri) ise HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Sayısal verilerin yanında hastalığın bulaş yolları da bölgelere göre değişim göstermektedir. Örneğin, geçirilmiş enfeksiyonların toplumun %4-15 kadarında görüldüğü düşük endemik özelliğe sahip ülkelerde perinatal bulaş ender olarak görülür; bu bölgelerde enfeksiyona daha çok erişkin yaşlarda ve belirli risk gruplarında (sağlık çalışanları, seks işçileri vs.) rastlanılmaktadır. Buna karşın orta ve yüksek prevalans özelliğine sahip ülkelerde, seropozitiflik oranları sırasıyla %16-55 ve %40-90 düzeyindedir; bu bölgelerdeki bulaş yolu ise daha çok anneden bebeğe geçiş formundadır (20).

DSÖ'nün gerçekleştirdiği bir metaanaliz çalışmasında 1980-2007 yılları arasında yapılan viral hepatit incelemeleri gözden geçirilmiştir. 27 yıllık bu süreyi kapsayan incelemelerde 1990-2005 yılları arasında dünya genelinde HBV enfeksiyonunda düşüş olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte HBsAg seropozitif olgu sayısı 1990'da 223 milyon iken, 2005'te 240 milyon olmuştur. Bu durum kısmen HBV ile ilgili farkındalığın artışı ve taramaların yaygınlaşması sonucu zaten mevcut olan ancak önceden tanı konulmamış olguların saptanması ile açıklanabilir. Ama HBV sorununun dünya genelinde halen tam olarak çözülememiş olduğu da bir gerçektir (21).

DSÖ'nün metaanalizinde HBsAg seropozitifliği bakımından Güney Doğu Asya'da 1990'dan 2005'e doğru artış olduğu, ama diğer birçok bölgede, örneğin Tropikal 18 Latin Amerika, Sahra altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika'da HBsAg prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir. Doğu Asya ile Batı Avrupa'da ise biraz artış gözlenmiştir. Bu çalışmada cinsiyetler arası farklılık yok denecek seviyede gözlenmiştir. Çalışmanın sınırlılığı ise kaynakların sadece ABD ile kısıtlı kalmış olmasıdır. Bu nedenle dünyanın geri kalanında HBV ile ilgili gerçek durum belirsiz kalmaktadır (21).

Tüm sınırlılıklara rağmen elde edilen veriler yaygın HBV aşılmasının önemi ve dünya üzerinde farklı prevalanslar olduğu için hem yerel hem de küresel çapta hastalık yükünün belirlenmesi; buna uygun olarak her bölge için ayrı rehberler geliştirilmesi ve aşı politikalarının güncellenmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir (22).

Ülkemizdeki durum incelendiğinde hepatit B enfeksiyonlarının orta endemik bölge özellikleri görülmektedir. Çeşitli toplum kesimlerinde, farklı yaş ve meslek gruplarında

HBsAg pozitifliğine ait bir envanter çalışması “Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)” tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu rapor 1994 yılından itibaren iki yılda bir yenilenerek yayımlanmaktadır. Genel bir değerlendirme yapıldığında ülkemizin batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %3-4 arasında değişirken, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde pozitiflik oranı %8’ler civarındadır. Farklı patolojilerde etkenin rastlanma sıklığına bakıldığında ise, kronik hepatitlerin %56.4’ünde, virusların neden olduğu karaciğer sirozlarının %45.9’unda, hepatoselüler karsinom (HCC) olgularının ise %42.4’ünde HBV’nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (23).

Elde edilen tüm bu bulgular, hepatit B enfeksiyonlarının ülkemiz için ciddiyetini koruyan bir durum olduğunu, halk sağlığı için önem gösterilmesi gerektiğini göstermektedir. Hem dünya hem de ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olan HBV enfeksiyonlarına karşı 20 yılı aşkın bir süredir etkili aşılamalar uygulanmaktadır (24).

2.1.7. HBV Bulaş Yolları

HBV’nin rezervuarı insandır. Kronik hepatit B hastaları yeni enfeksiyonların bulaşı için ana rezervuarı oluşturmaktadır. Enfekte kişinin kanı veya diğer vücut sıvılarına perkütan veya mukozal maruziyet sonucu HBV bulaşabilir. Deri hasarlanmadığı sürece risk oluşturmaz ancak mukozalar iyi giriş yerleridir (25).

Enkübasyon süresi 45-160 gün arasında olmak üzere ortalama 100 gündür. HBV’nin neden olduğu hepatit tablosu oldukça sinsidir. HBV ile enfekte kişilerin sadece %35’inde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan HBV’nin yüksek oranda bulaştırıcılık özelliği bulunmaktadır. HBV enfeksiyonunun yayılmasında ve bulaşmasında en önemli faktör taşıyıcılarıdır (26).

HBV’nin bulaş yolları aşağıdaki şekilde sıralanabilmektedir.

- **Perkütan Bulaş Yolları:** Bu bulaş yolu daha ziyade düşük endemik bölgelerinde yaşayan, İV uyuşturucu bağımlıları, çamaşırhane, sağlık hizmetleri çalışanları gibi meslek gruplarında görülebilmektedir. Sağlık çalışanlarında ise patoloğlar, diş hekimleri, cerrahlar gibi kanla temasın yüksek olduğu branşlar da bulaş riski yükselmektedir (27).

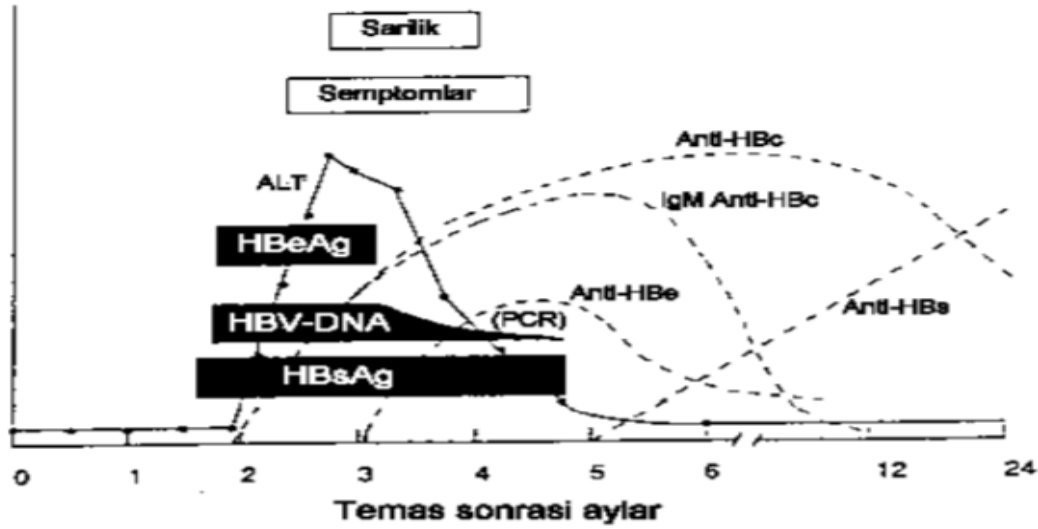
- **Perinatal Bulaş Yolu:** Bu bulaş yolu yüksek oranda HBV görülen bölgelerdeki en yaygın yoldur. Taşıyıcı olan anneden bebeğe geçiş genellikle doğum esnasında veya maternal sıvının bebeğe aktarılması ile olmaktadır. Doğum sırasında vajinal kanaldan geçişte anne kanının yutulması, ciltte meydana gelen kesiler gibi durumlarla bebeğe aktarım olabilmektedir. Doğumdan sonra ise uzun vadede anne ile çocuğun yakın teması da çocuğun enfekte olmasını sağlayabilmektedir (28).
- **Horizontal Bulaş:** bu bulaş yolu orta yüksek endemi bölgelerinde her yaş grubu için en önemli bulaş yollarından biridir. Kardeşler ve yakın akrabalar gibi aynı yaşam alanını paylaşan kişiler arasında bulaşma oranı yüksektir. Bulaş şekli tam olarak bilinmese dahi kişisel eşyaların ortak kullanılması gibi durumlar bulaş riskini arttırmaktadır. Askeriye, yatılı kamplar gibi ortak yaşam alanı ve kalabalık insan toplulukları da riski arttıran etmenler arasındadır (29).
- **Cinsel Bulaş:** Tüm endemi bölgeleri için risk oluşturan bir bulaş yolu olmakla beraber düşük endemi bölgeleri için daha büyük risk oluşturmaktadır. Homoseksüel veya heteroseksüel cinsel birliktelikler enfeksiyon riski taşımaktadır. Cinsel birlikteliğin yaşandığı partner sayısı arttıkça risk de artmaktadır (30).

2.1.8. Seroloji ve Tanı

Organizma HBV ile enfekte olduğunda virüse ait çeşitli antijenler (HBsAg, HBcAg ve HBeAg). Antijenlerin saptanması için önceleri RIA (Radio immuno assay) teknikleri kullanılıyorken, günümüzde ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) kullanılmaktadır (31). HBsAg, organizmada virüse ait saptanan ilk antijendir. Hastalığa dair semptomlar henüz ortaya çıkmadan 3 veya 5 hafta önce serumda tespit edilebilir düzeye ulaşmakta ve iyileşen olgularda 2 veya 6 ay içinde azalarak yok olmaktadır. Antijenin organizmada kaybolmasından sonra antiHBs antikorları ortaya çıkmaktadır. Bu antikorların varlığı organizmada bağışıklığın oluştuğunun göstergesidir. Bu antikor aşılardan sonra immün yanıt olarak veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle ya da kan transfüzyonuyla anneden bebeğe pasif şekilde aktarılabilir (32).

HBcAg ise sadece enfekte karaciğer hücrelerinde tespit edilebilmektedir. AntiHBc IgM, organizma enfekte olduktan sonraki birkaç hafta içinde pik seviyesine ulaşmakta, 4 ile 8 ay arası bir dönemde de yok olmaktadır. HBsAg ortaya çıktıktan kısa bir zaman sonra ise HBeAg ortaya çıkmaktadır. Serumda HBeAg'nin tespit edilmesi, bulaşıcılık, enfektivite ve

aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. Bu antikorların varlığı viral replikasyonun azaldığına işaret etmektedir (33). Aşağıda yer alan şekil 3'te akut hepatit B serolojisi görülmektedir (34).



Şekil 3. Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler (34).

2.1.9. Klinik Seyir

Hepatit B virüsü enfeksiyonunda, asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozu ve kanserine kadar uzanan farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Hastanın immünolojik değerlerine göre tabloda belirgin farklılaşmalar gözlenebilmektedir (35).

2.1.9.1. Akut Hepatit B

Akut Hepatit B, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Klinik gidiş virüs ve konakçıya dair çeşitli faktörlere göre değişim göstermektedir. Yenidoğan enfeksiyonunda %80-90, ilk beş yaş döneminde %30, erişkin yaşta ise %5'in altında bir değerde kronik hale gelmektedir (36).

Hastalık çocuk hastalarda ergen ve yetişkinlere kıyasla daha asemptomatik ve hafif seyretmektedir. HBV enfeksiyonun 4 yaş ve altındaki çocuklarda %90 oranında asemptomatik seyrettiği, yetişkinlerde ise çoğunlukla semptomatik seyrettiği

bildirilmektedir. Hastalığa ait tipik semptomlar, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı ve kusma, sağ üst kadranda hafif bir ağrı şeklinde olabilmektedir (7).

Hastalığa ait bu semptomlar çoğunlukla 2 veya 10 gün arasında varlık göstermekte ve ardından sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değişikliklere sebebiyet vermeden kaybolmaktadır. Bu tip klinik bulguların yanı sıra asemptomatik, anikterik, tekrarlayan, kolestatik ve fulminan şekilleri de görülebilmektedir. Olgularda uzun süreli sarılık ve kaşıntı yakınmaları mevcuttur ancak bu tablonun kronik hepatit B ile karıştırılmaması gerekir. Fulminan vakalarda prognoz kötüdür. Tüm tıbbi desteğe rağmen mortalite %60 dolaylarındadır (37).

2.1.9.2. Kronik Hepatit B

Yetişkin hastalarda akut enfeksiyonun ardından kronik duruma gelme riski %5 civarındadır. Serumda HBsAg 6 aydan daha uzun sürede tespit edildiğinde kronik hepatit B tanısı konulmaktadır. HBsAg pozitif fakat serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığına dair başka belirtileri bulunmayan sağlıklı bireyler için “taşıyıcı” kavramı kullanılmaktadır (38).

Kronik hepatit B tanısı almış hastalar çoğunlukla son evre karaciğer hastalığı gelişene dek asemptomatik tablodadır. Görülen en yaygın belirti, gün sonunda meydana gelen yorgunluktur. Hastalığın akut alevlen dönemlerinde siroz geliştiğinde sarılık, kaşıntı ve koyu renkte idrar görülebilmektedir (39).

Taşıyıcı vakalar genellikle AntiHBc pozitifdir. HBeAg’nin pozitif, AntiHBe’nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg’nin negatif ve AntiHBe’nin pozitif olması, replikasyonun yok olduğunu göstermektedir. Ancak bazı durumlarda AntiHBe pozitif olmasına rağmen HBV DNA’nın pozitif olması, mutant bir HBV enfeksiyonunu göstermektedir. Bu olay kronik hepatitlerin prognozunun ve tedavisinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. AntiHBe pozitif olgularda % 20, HBeAg pozitif olgularda % 80 oranında HBV DNA’nın gösterilmesi HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyon varlığını göstermesi bakımından, özellikle kronik hepatitlerde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile HBV DNA bakılmasını zorunlu hale (40).

2.1.9.3. Hepatosellüler Karsinoma (HCC)

Dünya üzerinde her yıl ortalama 500.000 kişi HCC sebebiyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu, HCC'nin meydana gelmesindeki en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonu olan bireyler yaşam boyunca %10 ile 25 oranında HCC geliştirme riskine sahiptirler. Enfeksiyonun başlamasından 30 yıl sonra dahi HCC gelişme riski mevcuttur. Vakada siroz gelişmişse HCC riski de artmaktadır (39).

2.1.10. HBV Tedavisi

Akut HBV enfeksiyonuna özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Yetişkin hastaların tedavisinde kullanılan güncel yöntem İnterferon alfa (IFN- α) ve lamivudin'dir. Karaciğer hastalığı ve kronik enfeksiyonun birlikte görüldüğü erişkin olgularda IFN- α tedavisi uygulamasında %25-40 civarında uzun süreli remisyon sağlanmıştır. Erken çocukluk döneminde edinilmiş kronik enfeksiyonlarda bu ilacın daha az etkili olduğu gösterilmiştir (41). Yetişkin kronik hepatit B enfeksiyonu olgularının tedavisinde lamivudin de ruhsat almıştır ancak çocuk vakalardaki kullanıma ilişkin veri bulunmamaktadır (42).

2.1.10.1. İnterferonlar

İnterferonlar, hem antiviral hem de immunmodulator hem de antiproliferatif nitelikte etkilere sahip ilaçlardır (43). İnterferonlar, 2-5 oligoadenil sentetaz, protein kinaz ve ribonukleaz gibi antiviral proteinlerin sekresyonunu artırarak antiviral etki, ayrıca doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre ve sitotoksik T lenfositlerinin aktivitelerini artırarak immun modölatör etki gösterirler (44).

IFN tedavisi transaminazları 2-5 kat yüksek, histolojik olarak aktif ve HBV DNA titreleri düşük hastalarda en iyi cevabı vermektedir. Transaminazları normale yakın, HBV DNA'sı çok yüksek ve HBeAg'si pozitif olan yani immuntoleran hastalarda ise IFN'a yanıt çok düşüktür. IFN- α tedavisi ile olguların yaklaşık %30 veya %40'ında yanıt alınabilmektedir. Tedaviye cevap verenlerin %5 ila %10'unda yeniden aktifleşme görülebilmektedir. IFN tedavisi sırasında istenmedik yan etkiler sık görülmektedir (miyalji, grip semptomları, depresyon gibi) (1).

2.1.10.2. Lamivudin

Lamivudin, antiviral kategoride olan bir nukleotid analogudur. Etki mekanizması HBV'nin DNA polimeraz ve viral reverz transkriptaz enzimini baskılamasıyla meydana gelir. Bu ilacın dezavantajları arasında, zaman içinde ilaca karşı gelişen direnç ve viral replikasyonun yeniden oluşması gösterilebilir. IFN- α ve lamivudin beraber kullanılması ise beklenen etkinliği sağlayamamıştır. Fakat yine de bu kombinasyonun az da olsa olumlu sonuçlar verebildiği gözlenmiştir (45).

Hepatit B tedavisinde hastalıktan korunma, aşılama yöntemlerine dair detaylı bilgiler aşılama başlığı altında sunulacaktır.

2.2. AŞILAMA

2.2.1. Bağışıklama

Bağışıklama hizmetleri, bireyleri enfeksiyona yakalanma ihtimallerinin en yüksek olduğu dönemden önce aşılayarak, aşılama yöntemiyle önlenebilecek hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek, bu hastalıklar sebebiyle oluşabilecek ölüm ve sakatlanmaları en aza indirmeye çalışan sağlık hizmetleridir (46).

Aşılar, kişinin bağışıklık sistemini uyarak hastalıklara karşı koruyan, doğal geçirilmiş enfeksiyonlara benzer bir bağışıklık yanıtı oluşturan biyolojik malzemelerdir. Aşıların etkisi, zayıflatılmış veya öldürülmüş mikroorganizmaya ya da bunun parçalarına verilen bağışıklık yanıtı ile oluşur. Bu şekilde kişi hastalık unsuru ile karşılaştığında bağışıklık sistemi bu etkeni hatırlayarak yanıt geliştirecek ve ya hastalık oluşmayacak ya da hafif bir tablo ile atlatılacaktır (47).

Aşılar kişilerin sağlığını korumak ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesini sağlamak amacıyla kullanılabilecek güvenli yöntemlerdir (47). Aşıların içeriğinde zayıflatılmış veya öldürülmüş hastalık antijenlerinin yanında bazı katkı maddeleri de bulunmaktadır. Aşağıda yer alan şekil 4'te katkı maddelerin türleri ve kullanım nedenleri yer almaktadır (48).

	Etkileri	Örnek
Koruyucular	Kontaminasyonu önlemek	Tiyomersal
Adjuvanlar	Güçlü bir immün yanıt oluşturmaya yardımcı	Alüminyum tuzları
Stabilize ediciler	Taşıma ve depolama esnasında aşının etkinliğini korumak	Şekerler ve jelatin
Hücre kültür materyalleri	Aşı antijenlerini büyütme	Yumurta proteini
İnaktivasyon yapan bileşenler	Virüsleri ve toksinleri inaktive etmek	Formaldehit
Antibiyotikler	Bakteri kontaminasyonunu önlemek	Neomisin

Şekil 4. Aşı İçinde Bulunan Katkı Maddeleri (48).

Ekonomik olarak dezavantajlı olan 72 ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada, 2011-2020 arasında 6,4 milyon kişinin aşılaması sayesinde hayatlarının kurtulacağı hesaplanmıştır. Aynı çalışmadan elde edilen bir diğer önemli bulgu, aşılaması ile tedavi masraflarını yaklaşık 6,2 milyar dolar azaltılabileceğidir (49). İşte bu nedendir ki aşılaması 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı başarısıdır (50). Aşılar, bireysel düzeyde kişileri hastalıklardan korumasının yanında toplumsal düzeyde de bulaşıcı hastalıkların kontrolü açısından önemlidir. Belli oranda risk grubunun aşılması sayesinde bulaşıcı hastalık etkeninin toplumda dolaşması engellenecek, bağışık olmayan bireylerin de hastalık etkeni ile karşılaşma riski azalacaktır. Bu çalışmalar sonucunda bulaşıcı hastalık salgınlarının önüne geçilebilecek hatta hastalıkların eliminasyonu ve eradikasyonu sağlanabilecektir (51).

Aşılar toplumun ve bireyin bağışıklık sisteminin gelişmesi açısından güvenli ve etkilidir. Ancak yüzde yüz etkili ve güvenli değildir (52). Aşı uygulamalarının %1-5'inde yeterli bağışıklık sağlanamaz. Konjenital olarak bağışıklık sistemi hastalığı olanlar, ilaç tedavisine bağlı bağışıklık sistemi bozulmuş olanlar gibi hastalığa bağlı ya da sağlık hizmetine ulaşamamaya bağlı aşı yaptıramayan bir grup da olacaktır. Tüm bunlara aşı reddi eklendiğinde toplumda aşısız, dolayısı ile korunmayan bir kesim olacaktır. Bu toplumsal bağışıklık açısından önemli bir risktir. Toplumda aşılaması oranı yeterli seviyeye ulaştırılmaz ise risk daha da artacak ve salgınlar için zemin oluşacaktır. Bu sebeple zorunlu nedenlerle aşı yaptıramayan kesim dışındakilerin tamamına ulaşmak, sağlık hizmetinden

yararlanamayan kesim bırakmamak ve aşı reddini engellemek toplum bağışıklığı açısından son derece önemlidir (53).

Aşılama ile birçok hastalığın önlenmesi mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2011-2020 global eylem planında 25 hastalığın aşı ile önlenileceği bildirilmiştir Aşağıda yer alan tablo 2'de aşı ile önlenilecek enfeksiyon hastalıklarının listesi bulunmaktadır (54).

Tablo 2. Aşı İle Önlenilen Enfeksiyon Hastalıkları (54).

Kolera	İnfluenza	Kuduz
Dang	Japon Ensefalit	Rotavirüs
Difteri	Sıtma	Kızamıkçık
Hepatit A	Kızamık	Tetanoz
Hepatit B	Meningokok Menenjit	Kene kaynaklı ensefalit
Hepatit E	Kabakulak	Tüberküloz
Haemophilus influenzae tip B	Boğmaca	Tifo
HIV /AIDS	Pnömonokok	Suçiçeği
HPV	Çocuk Felci	Sarı Humma

2.2.2. Aşının Tarihçesi

Avrupa'da 16. Yüzyıllarda çiçek hastalığı birçok çocuğun ölümüne sebep olmaktadır. Bu dönemde Osmanlı'da ve Asya'nın bazı bölgelerindeki insanlar aşılama ismi verilen bir yöntemle hastalıktan korunmaktaydı. Bu yöntemde çiçek hastalığına yakalanmış kişinin deri döküntülerinde yer alan irin hastadan toplanıp sağlıklı kişilere aktarılmaktaydı. Aşılama işini yapan kadınlar ceviz ve incir ağacının yapraklarında hastaya ait irini biriktirmekte, deriye açılan çizikle sağlıklı kişiye aktarılmaktaydı. Ardından aşılama yapılan yer gül yaprağı ile kapatılırdı. Bu yöntem sayesinde çiçek hastalığı sebebiyle olan ölümlerde ciddi oranda azalma olmuştur (55).

Osmanlı İmparatorluğu'nda büyükelçi olarak görev yapan İngiliz'in eşi Lady Mary Wortley Montagu kardeşinin çiçek hastalığından kaybettiği için bu hastalığın tedavisine ilgi göstermekteydi. İstanbul'a gelen lady, buradaki anılarını Avrupa, Asya ve Afrika Seyahatleri isimli bir mektup serisinde yazıya dökmüştür. Bu seride lady, türk tüccarlarından öğrendiği çiçek aşısı yönteminden bahsetmektedir. Lady Montagu, bu deneysel yöntemi kendi

çocukları üzerinde ilk kez İstanbul'da oğluna, daha sonra Londra'da Kraliyet Ailesinin gözü önünde kızına uygulayarak İngiltere'ye çiçeğe karşı aşılamaı sokan kişi olarak hatırlanır (56).

Bu mektup aşı yapımına dair bilgileri içeren en eski belge olma özelliğı taşımaktadır. Tıp tarihinde aşılara ilgili en kritik dönemeçlerden biri 1798 yılında çiçek aşısının bulunması olmuştur. Bulaşıcı nitelikteki hastalıkların aşılama ile önlenebileceğı farkındalığı immünoloji, antikor gibi kavramlara olan ilgiyi arttırmıştır. Bu gelişme ile çiçek aşısından sonra boğmaca aşısı da üretilmiştir. Boğmacanın ardından difteri, verem ve tetanos aşıları da geliştirilerek halk sağığı konusunda büyük adımlar atılmıştır. 1950'li yıllarda geliştirilen ölü ve canlı polio aşıları ile viral aşılar da gelişme sağılanmışır (57).

Osmanlı İmparatorluğu döneminde ise 1840'lı yıllardan sonra başvuran çocukların tümüne çiçek aşısı uygulanmıştır. 1868 yılında gelen bir kanunla doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde çiçek aşısı yapılması zorunlu hale getirilmiştir. Aynı dönemde aşıları uygulayacak aşıcı kişilerin mesleki olarak eğitilmesi de gündem yapılmıştır (58).

Aşılama tarihçesindeki önemli gelişmelerden bir diğeri de kuduz hastalığı için geliştirilen aşıdır. Kuduz hastalığı insan ve hayvan sağığını ciddi ölçüde tehdit eden, ölümlle sonuçlanma riski bulunan bir hastalıktır. Fransız bilim insanı Pasteur tarafından geliştirilen kuduz aşısı 1885 tarihinde Osmanlı padişahı Sultan II. Abdülhamit Han'ın dikkatini çekmiştir. Kuduz aşısının geliştirildiğini öğrenen sultan, Dr. Hüseyin Remzi ve Veteriner Hüsnu Bey'den oluşan ekibi eğitim için Paris'e göndermiştir. Bu heyet Paris'te yaptığı incelemelerden sonra yurda dönerek İstanbul'da 1887 yılında Darü's-Saadet Darü'l-Kelb ve Bakterioloji Ameliyathanesini (Kuduz Enstitüsü) kurmuştur. Buraya kuduz mikrobunu enjekte edilmiş bir kemik iliğı ile dönen heyet, elde ettikleri mikrop ile bu kurumda çalışmalara başlamıştır. Bu merkez dünya üzerindeki üçüncü kuduz hastalığı tedavi merkezi olma özelliğı taşımaktadır. 1892 yılında açılan Çiçek Aşısı Üretim Merkezi ve bu merkezlerde üretilen aşılar, o sıralarda dünya üzerinde yüksek oranda ölüme sebebiyet veren tifo, kolera, dizanteri gibi hastalıkların kontrol edilmesinde büyük önem taşımıştır (57).

2.2.3. Hepatit B Aşısı

Türkiye Cumhuriyet Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen “Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi’nde” yer alan bilgilere göre, hasta ve hasta ile teması olan kişilerle temas eden tüm sağlık personeli, tıp ve diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulu öğrencileri HBV için yüksek risk grubunda yer almaktadır (58). Temas sırasında kesici veya delici aletlerin kullanılması bulaş riskini arttırmaktadır (59). HBV enfeksiyonu için en önemli durum koruyucu bir aşının varlığıdır. Üretilen ilk HBV aşıları plazma kökenlidir. Bu aşılar 1981 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından da kabul edilmiştir. Üretilen bu aşının imal edilmesinin oldukça pahalı olması, üretimde yaşanan güçlükler, HIV/AIDS hastalıklarının bulaş riski sebebiyle meydana gelen güvensizlik, rekombinan aşılardan daha yaygın kullanımını sağlamıştır (50).

Hepatit B aşısı 10 ve 20 mikrogram HBsAg proteini içeren rekombinan bir aşıdır. Aşının mutlaka 2-8° C sıcaklığında muhafaza edilmesi gerekmektedir. Aşılar korunurken dondurma işlemi kesinlikle yapılmamalıdır. Uygulama sırasında kullanılan iğne 90 derecelik açı ile kolda deltoid kas içine yapılmalıdır. (59).

HBV aşısı, düşük düzeyde immün cevaba sebep olması nedeniyle gluteal bölgeye ve intradermal yol ile uygulanmamalıdır. Aşı, maya veya aşırı oluşturan bileşenlerin herhangi birine hipersensitivite durumlarında kontrendikedir. Öyküsünde MS (Multiple Skleroz), GBS (Gulian Bare Sendromu), SLE (Sistemiklupus Eritematozis) veya Romatoid artrit gibi otoimmün hastalık ya da diğer kronik hastalık durumu olanlarda aşı kontrendikasyonu mevcut değildir. Günümüzde kullanılan aşılardan canlı virüs içermediği için fetüs için risk faktörü değildir. Bu sebeple, gebelik aşısı için kontrendikasyon meydana getirmemektedir. Hepatit B aşısı ile ilgili bir çok bilimsel çalışma 0,1,6. aylarda en iyi antikor cevabın alındığı dönemler olduğunu bildirmektedir. Bu sebeple günümüzdeki aşı şeması da bu yönde uygulanmaktadır. 0,1,6. aylarda yapılan aşı uygulamasında birer doz kullanılmaktadır. Bu uygulamanın yanı sıra daha hızlı cevap alınmak istenen durumlarda ise 0,1,2,12. ay şeması da kullanılabilir. DSÖ’nün HBV aşılması için önerdiği şema, 0,1,6’ıncı ay, 0,1,12’inci ay; ya da 0,1,2,12’inci ay şeklindedir ve evrensel aşılama yaygın olarak kullanılan şema 0,1,6 ay şemasıdır. Türkiye’de uygulanan aşı takviminde de 0, 1, 6. ay uygulaması kullanılmaktadır (60).

HBsAg pozitif bir bireyden deri veya mukoza aracılığıyla seronegatif kişiye temastan sonraki ilk 6-24 saat içinde HBIG 0.06 mL/kg dozda İM olarak uygulanmalı ve eş zamanlı olarak aşılamaya başlanmalıdır (61).

Rutin aşılamadan sonra antikor incelemesi önerilmemekle birlikte, immün durumunun bilinmesi istenen sağlık çalışanlarında; hemodiyaliz hastalarında; HIV pozitif kişilerde, diğer immün süpresif kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri ile enjektörlerini paylaşan kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin yakın aile bireylerinde aşı sonrası antikor yönünden tetkik edilmesi önerilmektedir. Toplam üç doz primer aşılamaya yanıt vermeyen kişilere ek bir doz uygulandığında %25-50 oranında yanıt gelişirken, üç doz daha aşı yapıldığında %44- 100 oranında yanıt gelişmektedir (60).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan güncel aşı takvimi şekil 5'te yer almaktadır (62):

	Doğumda	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlkokul 1.sınıf	Ortaokul 4.sınıf(8.Sınıf)
Aşı Tarihi										
HEPATİT B										
BCG										
DaBT-İPA-Hib							R			
KPA						R				
KKK										
DaBT-İPA									R	
OPA										
Td										R
HEPATİT A										
SUÇİÇEĞİ										

Şekil 5. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi (62).

Türk Tabipler Birliği'nin yayınladığı aşı rehberine göre Hepatit B aşısının birinci ve ikinci doz uygulamaları arasında en az 4 hafta süre bulunmalıdır. İkinci ve üçüncü doz uygulamaları arasında ise en az 8 hafta bulunmalıdır. Bu şekilde aşının ilk ve son dozu arasında en az 4 ay geçmiş olmalıdır. Yenidoğanlarda bebek 180 gününü doldurmadan son doz uygulaması yapılmamalıdır. Doğumdan itibaren tüm bebekler için önerilen aşılar 2000

gram kilonun altındaki preterm bebeklerde 0,1,2,6 ay şeması şeklinde uygulama yapılabilmektedir. Eğer bebek 2000 gramın üzerine geldikten sonra aşılamaya başladıysa 0,1,6 şeklinde üç doz uygulama yapılabilir. Ancak annede taşıyıcılık olduğu biliniyorsa beklemeden 0,1,2,6 şeklinde 4 doz uygulama yapılmalıdır (63).

1982'den beri, dünya çapında 1 milyar doz hepatit B aşısı kullanılmıştır. Çocukların %8-15'inin kronik hepatit B virüsüyle enfekte olduğu birçok ülkede, bu oran aşılamaya programları ile %1'den daha aza düşürülmüştür. 2013 yılından beri, 183 üye devlet hepatit B'ye karşı aşılamaya programları düzenleyerek; çocukların %81'ine hepatit B aşısının uygulanmasını sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hepatit B'ye karşı küresel aşılamaya kararını almasıyla, 1992 yılında 31 ülkede aşılamada önemli bir artış görülmüştür. Ayrıca, 2013 yılından beri, 93 üye devlet doğumda hepatit B aşısı uygulamaktadır (54). 1990'dan beri hepatit B infeksiyonlarının görülme sıklığı; çocuklarda ve adölesanlarda %95 ve diğer yaş gruplarında ise %75 olmuştur. Aşılamaya hepatit B virüsünden uzun süre korunmayı sağlamaktadır. Hepatit B aşısı, HBV infeksiyonunu önlemek için tüm yaş gruplarına uygulanmaktadır (50).

Ülkemizde HBV ile kronik hepatit sayısı 1990 yılında 5 yaş altı 370 vaka iken, 2014 yılı itibarıyla bu sayı 14'e düşmüştür, ayrıca 5 yaş altı çocuklarda akut hepatit B hastalık insidansı 1990 yılında yüzbinde 6,2 iken, 2014 yılında yüzbinde 0,2'ye düşmüş olup, GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Programı)'na konulan 5 yaş altı çocuklarda akut hepatit B hastalığı insidansını en az yüz binde 1'in altına düşürme hedefi 2009 yılında yakalanmıştır ve bu hedef devam ettirilmektedir, HBV aşısı çocukluk çağındaki rutin aşılamaya programına 1998 yılında dahil edilmiştir (64).

2.2.4. Rapel Doz

Dünyanın birçok ülkesinde hepatit B aşısı için 3 doz tamamlamış ve yanıt alınmış immünkompetan bireylerde rapel doz uygulaması önerilmemektedir. Bazı vakalarda hafıza hücre becerilerini kaybetse bile uzun süreli gözlemsel araştırmalar sonucu ile koruyucu seviyede antikor olmasa bile bağışıklık belleğinin mevcut olduğu görülmüştür. Bununla beraber, immünsüpresiflere ve HBV bulaşı için yüksek risk grubunda bulunan kişilere rapel doz uygulanması önerilmektedir (65).

Hemodiyaliz hastaları için de yılda bir değerlendirme yapılmalı ve antikor düzeyi 10 mIU / mL'nin altına indiğinde rapel doz uygulaması yapılmalıdır. Diğer immünsüprese kişiler için de HBV ile temas riski devam ettiği sürece antiHBs düzeyleri takip edilmeli ve anti-HBs değeri 10 mIU / mL'nin altına düşen kişilere bir rapel doz uygulanmalıdır (66).

Avrupa Hepatit B Bağışıklama Uzlaşı Grubu (the European Consensus Group on Hepatitis B Immunity) 2000 yılında primer bağışıklamadan 15 yıl sonra rapel hepatit B aşısı ile aşılanmayı önerirken, DSÖ 2009 bildirisinde bu öneri için yeterli delil olmadığını belirtmiştir (66).

2.2.5. Hepatit B Aşısında Koruyuculuk

Türk Tabipler Birliği'nin aşı rehberinden elde edilen bilgilere göre aşının tüm dozları yapıldığında %95 oranında koruyuculuk sağlamaktadır. Ancak aşılama sonrasında,

- Annede taşıyıcılık varsa,
- Kronik böbrek yetmezliği varlığında,
- Bağışıklık yetmezliği olanlarda,
- Sağlık personeli çalışanlarında,
- Bazı hasta gruplarıyla (hemodiyaliz, onkoloji, mental retardasyon) temas halinde çalışan kişilerde,
- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlara mensup vatandaşlarda,
- Askeri personelde,
- Mahkumlarda,
- Kan bankası çalışanlarında,
- Cenaze yıkayıcılarında koruyuculuğun yüksek oranda olamayabileceği bildirilmektedir. Bu sebeple risk grubundaki bu kişiler için rapel doz uygulaması yapılabilir.

Sağlık Bakanlığı aşı portalında sunulan bilgiler ise 3 doz aşılanmanın yetişkin dönemde %95'inde yeterli düzeyde yanıt gelişmektedir. 40 yaş üstü hastalarda ise antikor yanıtı %90 düzeyindeyken, 60 yaş üstü kişilerde %75 düzeyindedir (63).

Düşük endemi bölgelerinde aşının koruyuculuğu ile ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlı olsa da aşıdan ortalama 9 yıl sonra da antiHBs titreleri gösterilerek immunolojik hafızanın

devam ettiği saptanmıştır (67). Aşının uzun vadedeki koruyuculuğunu inceleyen araştırmalar daha çok ysek endemi bölgelerinde yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara göre koruyuculuğun en az 15 yıl devam ettiği görülmektedir. Bu sebeple günümüzde bağışıklık durumu normal düzeyde olan kişiler için pekiştirme dozu önerilmemektedir (2).

2.2.6. İmmün Bellek

Sağlıklı bireylerde antiHBs düzeyinin >10 mIU/mL olması akut ve kronik hastalığa karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir. Primer aşılama sonrasında 5-15 yıl içinde yetişkinlerin %15 ile 50'sinde antiHBs tespit edilemeyecek dzeeye inebilmektedir. Bazı araştırmalar aşı uygulamasından geçmiş kişilerde antikor yoğunluğu serumda tespit edilemeyecek dzeeye gelse bile immün bellek sayesinde HBV enfeksiyonuna karşı korunma devam edecektir (68). HBV aşısının uzun dönemdeki koruyuculuğu, aşının immunojenitesine, aşıya karşı oluşan immün cevaba, aşının oluşturduğu immün belleğe ve bunların kendi aralarındaki etkileşimine bağlıdır (2).

HBV enfeksiyonları sitopatik etkili değildir. Enfeksiyonun kontrolünde hümoral ve hücresel immün yanıt önemlidir. Hücresel immunit özellikle enfekte hepatositlerden virusun temizlenmesinde önemlidir. HBV aşısına karşı immün yanıtta; HBsAg, antijen sunan hücrelerin MHC sınıf II molekülleri ile yardımcı T lenfositlerine sunulur. T hücrelerinin salgıladığu interlökinler ile primer immün yanıt başlamış olur. Bu yanıtta HBsAg spesifik B hücrelerinin hızlı proliferasyonu, nötralizan antiHBs üretimi ve diğer T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşmiş olur. Primer yanıt esnasında ayrıca bellek B ve T lenfositleri oluşur. Bellek B ve T hücreleri antijenle doğal yoldan veya aşı ile ikinci bir karşılaşmada primer yanıttan çok daha güçlü ve daha kısa sürede oluşan sekonder immün yanıtı meydana getirirler. Primer yanıtta oluşan antikorlar IgM yapısında ve antijene ilgileri düşük iken sekonder yanıtta oluşan antikorlar IgG yapısındadır ve antijene ilgileri çok daha fazladır. Hafıza yanıtı olarak adlandırılan bu abartılı yanıt, enfeksiyonlara karşı korunmada çok daha etkilidir (48).

Günümüz şartlarında immün bellek henüz ölçülememektedir. Aşı sonrası immün belleğin devam ettiği ancak dolaylı olarak gösterilebilmektedir. Bunun için pekiştirme dozu sonrası negatif antiHBs'nin pozitifleşmesi, antiHBs düzeyinde pekiştirme dozu öncesi

değere göre dört kat ve üzerinde artma olması ve invitro lenfosit proliferasyonunun gösterilmesi kullanılmıştır (69).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışmada; 2016 – 2020 yılları arasında okul tarama programı kapsamında başvuran 10-18 yaş arası sağlam çocuklarda hepatit B seroloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek Hepatit B aşısı antikor cevapları değerlendirilmiştir. Antikor yanıtlarına göre olgular iki gruba ayrılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışma; Küçükçekmece 13 No'lu Aile Sağlığı Merkezi'nde okul tarama programı ile başvuran vakalarla yürütülmüştür. Aile Sağlığı Merkezi, bulunduğu lokalizasyona göre çeşitli sosyoekonomik düzeyden bireylerin başvurduğu bir merkezdir. Merkezimizde 4 hekim ve 4 aile sağlığı elemanı görev yapmaktadır.

3.3. Etik Kurul

Çalışma izni için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'na başvurularak 06.12.2019 ve Karar No:2077 no'lu olumlu karar uyarınca yapılmıştır. İlgili Etik Kurul kararı ekte gösterilmiştir.

3.4. Hasta Grubu

Çalışma, 01.06.2016 – 01.05.2020 tarihleri arasında başvuran 10-18 yaş, 500 öğrencinin hepatit B antijeni ve AntiHbs antikor seroloji değerleri incelenerek gerçekleştirilmiştir. Ayrıca olguları AntiHbs değeri 10 mIU/ml üzerinde ve altında olanlar şeklinde iki gruba ayırdık ve grupları istatistiksel olarak kıyasladık.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Hepatit B aşısı yapılmış olması (aşı kartı ya da sözel bilgi)
- 10-18 yaş aralığında olmak
- Kronik hastalığı bulunmamak
- İlaç kullanım öyküsünün olmaması

- Kan testi alındığı günden 3-5 gün önce üst solunum yolu ya da benzer enfeksiyon geçirmemiş olmak

Yukarıda sıralanan koşulları sağlayan tüm öğrencilerin serolojik değerleri araştırma kapsamında incelenmiştir.

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- Hepatit B aşısı yaptırılmamış (aşı kartı ya da sözel bilgi)
- Kronik hastalık öyküsü olması
- Kullandığı ilaç olması
- Kan testi gününden 3-5gün önce üst solunum yolu ya da benzeri enfeksiyon geçirmiş olması.

3.5. Veri Toplama

Çalışma için seçilen hasta grubunun serolojik değerleri İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvar sisteminden bilgisayar üzerinden alınmıştır. İlgili kayıtlardan öğrencilerin aşağıda yer alan verileri toplanmıştır:

- Doğum tarihi
- Başvuru tarihi
- Cinsiyet
- Boy
- Vücut ağırlığı
- Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m^2)
- HbsAg (mIU / ml)
- AntiHBs (mIU / ml)

3.6. İstatistiksel Analiz

Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences- SPSS 26” yazılımı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-

Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.



4. BULGULAR

Araştırma kapsamında; 10-18 yaş arası toplam 500 kişi incelendi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, HbsAg ve AntiHbs değerleri sorgulandı. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	10,0 - 18,0	12,0	12,2 ± 2,1
Cinsiyet	Kız		251 50,2%
	Erkek		249 49,8%
Boy (cm)	122,0 - 195,0	155,0	154,2 ± 13,4
Ağırlık (kg)	19,0 - 98,0	47,0	48,1 ± 14,1
VKİ (kg/m ²)	11,2 - 35,1	19,4	19,8 ± 3,6

Çalışma grubunun 251’i (%50,2) kız, 249’u (%49,8) erkek cinsiyette idi. Olguların boy uzunlukları ortalamaları 154,2±13,4 cm iken, ağırlık ortalamaları ise 48,1±14,1 kg olarak bulunmuştur. Olguların VKİ değerleri ortalaması da 19,8±3,6 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma grubunun HbsAg ve AntiHbs değerleri tablo 4’te görülmektedir. Ortalama HbsAg ve AntiHbs değerleri 0,25±0,21 ve 96,1±215,7 olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma Grubunun HbsAg ve AntiHbs Değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
HbsAg	0,00 - 3,70	0,22	0,25 ± 0,21
AntiHbs	0,0 - 1000,0	14,5	96,1 ± 215,7

Yaş ortalaması AntiHBs≤10 olan grupta 12.1±2.0 yıl iken, AntiHBS>10 olan grupta 12.3±2.2 yıl idi. İki grup arasında olguların yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.526). AntiHBS>10 olan grubun %46’sı kız, %54’ü erkek iken, AntiHBs ≤ 10 olan grupta %55.9 kız ve %44.1 erkek olgu bulunmaktaydı. AntiHBS > 10 olan grupta erkek olguların sayısı anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.029). Olguların boy ortalaması AntiHBs ≤ 10 olan grupta 154.6±12.7 cm iken, AntiHBS>10 olan grupta 154.0±13.9 cm idi. İki grup arasında hastaların boyları anlamlı farklılık göstermemiştir

(p=0.739). Tartı ortalaması AntiHBs ≤ 10 olan grupta 48.2 ± 14.1 kg iken, AntiHBS > 10 olan grupta 48.0 ± 14.2 kg idi. Olguların tartıları açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p=0.801). Olguların VKİ değerleri AntiHBs ≤ 10 olan grupta 3.81 ± 2.4 iken, AntiHBS > 10 olan grupta 19.8 ± 3.6 olarak saptandı. İki grup arasında VKİ değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.864).

Olguların %42.2'sinin AntiHBs değerinin ≤ 10 olduğu görülmektedir. (Tablo 5)

Tablo 5: Çalışma Grubunun AntiHbs Değerleri

		AntiHbs ≤ 10		AntiHbs > 10		
		Ort. $\pm$ ss/n-%	Medyan	Ort. $\pm$ ss/n-%	Medyan	
Yaş		12,1 $\pm$ 2,0	12,0	12,3 $\pm$ 2,2	12,0	0,526 ^m
Cinsiyet	Kız	118	55,9%	133	46,0%	0,029 ^{X²}
	Erkek	93	44,1%	156	54,0%	
Boy		154,6 $\pm$ 12,7	155,0	154,0 $\pm$ 13,9	156,0	0,739 ^m
Ağırlık		48,2 $\pm$ 14,1	48,0	48,0 $\pm$ 14,2	47,0	0,801 ^m
VKİ (kg/m ²)		19,8 $\pm$ 3,6	19,3	19,8 $\pm$ 3,6	19,4	0,864 ^m

^m Mann-whitney u test/ ^{X²} Ki-kare test

Olguların yaş, tartı, boy, VKİ değerleriyle antiHBS değeri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ((r=0.019/p=0.664), (r=0.008/p=0.858), (r=0.010/p=0.827), (r=0.015/p=0.734))

Olguların yaş ortalaması ile HbsAg değeri arasında anlamlı (r=0.089/p=0.046) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Boy, tartı ve VKİ ile HbsAg değeri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0.048/p=0.288), (r=0.047/p=0.296), (r=0.047/p=0.293)). (Tablo 6)

Tablo 6. Çalışma Grubunun Yaş, boy, ağırlık, VKİ ile AntiHbs Değerleri arasındaki ilişki

	AntiHbs (mlU/ml)	
	R	P
Yaş	0,019	0,664
Boy (cm)	0,010	0,827
Ağırlık (kg)	0,008	0,858
VKİ (kg/m ²)	0,015	0,734

Spearman Korelasyon

Cinsiyete göre *HbsAg değerlerini kıyasladığımızda* kız ve erkekler arasında fark saptanmadı (p= 0.976). (Tablo 7)

AntiHbs değerleri erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0.029). (Tablo 7)

Tablo 7: Cinsiyete Göre Çalışma Grubunun AntiHbs ve HbsAg Değerleri

	Kız		Erkek		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
HbsAg (mlU/ml)	0,24 ± 0,15	0.21	0,25 ± 0,26	0,22	0,976 ^m
AntiHbs (mlU/ml)	81,6 ± 189,6	12.0	110,7 ± 238,7	19,4	0,029 ^m

^m Mann-Whitney u test

5. TARTIŞMA

Çok uzun yıllardır varlığını sürdüren viral hepatitler insan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Vücut sıvıları veya perinatal bulaş yolları ile kişilerarası bulaş görülmektedir. HBV enfeksiyonları siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi mortalite riski olan hastalıklara sebep olabilmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık olarak 350-400 milyon civarında kişinin HBsAg taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda HBV enfeksiyonunun varlığı serolojik verilerle kanıtlanmış 2 milyon civarı insan olduğu belirtilmektedir (70). Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer hastalığının da yılda ortalama 1 milyon insanın ölümüne neden olduğu bilinmektedir (71, 72). Bu veriler dikkate alındığında Hepatit B enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların mortaliteyle sonuçlanabilen bir seyir izlemesi, halk sağlığı açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Aynı zamanda ülkemizin sağlık giderleri açısından değerlendirildiğinde Hepatit B enfeksiyonlarının oldukça fazla bir iş yükü ve bütçe harcamasına neden olduğunu söylemek mümkündür.

Dünyada en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olan hepatit B virüs prevalansı farklı coğrafik bölgelerde, yüksek (>%8), orta (%2-8) ve düşük (<%2) olarak değişik oranlarda görülmektedir. Küresel düzeyde, HBV prevalansının 1990'da %4,2'den 2005'te %3,7'ye düştüğü tahmin edilmektedir. 2015'te ise, genel popülasyonda HBV'nin global prevalansı %3,5 olarak saptanmıştır (73). Gelişmiş ülkeler statüsünde olan Avrupa Birliği coğrafyasında kronik Hepatit B prevalansı %0.1-5.5 arasında değişmektedir. Türkiye'nin de dahil olduğu Akdeniz coğrafyası ülkelerinde ise HBsAg seropozitifliğinin %2-8 arasında olduğu bildirilmektedir (74). Bu bulguların bölgelerin gelişmiş alt yapı olanakları, toplumun sağlık ve hijyen konusundaki bilinç düzeyi ve yeterli aşılama çalışmaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde HBsAg prevalansı ile ilgili 1972 yılından beri bilimsel araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda genellikle risk grupları incelenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise toplumun genelini temsil nitelikteki örneklem grupları ile çalışmalar yürütülmüştür (75). Bu çalışmalarda elde edilen bulgulara göre HBsAg pozitifliğinin %1-10 arasında olduğu; antiHBs pozitifliğinin ise %20.6 - 52.3 arasında olduğu bildirilmektedir (76, 77). Hepatit B prevalansı ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, batı illerinden doğuya doğru gidildikçe HBsAg pozitiflik oranının arttığı ifade edilmektedir. Özellikle Diyarbakır ilinde HBsAg pozitiflik oranının %10'lara kadar ulaştığı bildirilmektedir (78,

79). Samsun ilinde 1995 yılında genel popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada HBsAg seropozitiflik oranı %7,5 ve anti-HBs seropozitiflik oranı ise, %27,5 olarak bildirilmiştir (80). 1999 yılında Kırıkkale’de yürütülen bir çalışmada 2237 hastanın HBsAg ve antiHBs değerleri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre çalışma grubunun HBsAg seroprevalansı %1,3; antiHBs seroprevalansı ise %10,1 olarak tespit edilmiştir (81). Malatya ilinde Şubat 2000 ve Nisan 2000 ayları arasında 646 kişinin katılımıyla yapılan araştırmada, HBsAg seropozitifliğinin %6,0 olduğu bildirilmiştir (82). Denizli ilinde Şubat 2007-Nisan 2007 tarihleri arasında aile sağlığı merkezlerine başvuran 560 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitiflik %4,8 ve antiHBs seroprevalansı ise %31,25 olarak tespit edilmiştir (83). Aksaray ili Devlet Hastanesine 5 Şubat 2007 - 16 Şubat 2007 tarihleri arasında değişik amaçlarla başvuran 1143 hasta üzerinde yapılan çalışmada HBsAg pozitiflik %4,4 ve antiHBs pozitiflik ise % 30,8 olarak belirlenmiştir (84). Bu veriler doğrultusunda ülkemizin Hepatit B enfeksiyonları için riskli bir bölge olduğu söylenebilir. HBsAg seropozitiflik oranının düşük olduğu bölgelerde halkın hijyen ve sağlık konularında daha bilinçli olduğu düşünülebilir. Ülkemizde alt yapı çalışmalarının son yıllarda gelişmesi, aşılama ile ilgili çalışmalar HBV enfeksiyonlarının azaltılmasında önem taşımaktadır.

Hepatit B enfeksiyonlarından korunmak için gerçekleştirilen en etkin yöntemin aşılama olduğu bilinmektedir. Aşılama sonucu yeterli immün yanıtın gelişip gelişmediği kontrol edilebilmektedir. Buna göre serumda antiHBs titresinin >10 mIU/ml olması yeterli immün cevabın oluştuğunu göstermektedir. Değerin 10’un altında olduğu durumlarda aşılamanın koruyuculuğunun hafıza hücreleri ile sağlandığı bildirilmektedir ancak aşılama yapılmış 773 homoseksüel hasta ile yürütülen bir çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu örneklem grubu 1980 yılında beş yıl süreyle izlenmiş ve antiHBs değeri 10’un altında olan vakaların akut enfeksiyon oranının 7 kat artmış olduğu gözlenmiştir (85).

Aşılama koruyuculuğuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada ise 614 sağlık çalışanı değerlendirilmiştir. Vakaların 485’inde (%79) antiHBs pozitif olarak saptanırken kalan 129’unda (%21) aşılama olmasına rağmen koruyuculuk gözlenmemiştir (86). Bu bulgular antiHBs değerinin 10’un altında olmasının enfeksiyon riskini arttırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız sonucunda dahil edilen olguların %42,2’nin AntiHBs değerinin ≤ 10 olduğu tespit edilmiştir. Çin’de yapılmış bir çalışmada yenidoğan döneminde aşılanmış 15-

17 yaş arasındaki ergenler incelenmiştir. 1479 kişiden oluşan bu popülasyonun %58,2'sinin antiHBs değerinin 10 mIU/ml'nin altında olduğu görülmüştür. Aynı çalışma içindeki 100 kişiye rapel doz aşılması yapılmış ve 84 kişide antiHBs'nin 10'un üzerine çıktığı görülmüştür (87). Bu veriler rutin aşılamada immün yanıt alınamayan kişiler için rapel doz uygulamasının önemini belirtmektedir.

2003 yılında yapılan bir çalışmada üç doz Hepatit B aşılması yapılan kişilerin antikor düzeyleri incelenmiştir. 493 yerlinin katıldığı çalışmada katılımcıların %60'nın antiHBs düzeylerinin ≥ 10 mIU/mL olduğu görülmüştür. Tek doz rapel uygulamadan sonra yapılan incelemede ise katılımcıların %87'sinde antiHBs düzeylerinin ≥ 10 mIU/mL olduğu görülmüştür (88). Belçika, Ukrayna ve Avusturya'da yürütülen başka bir çalışmada ise 2 veya 3 doz Hepatit B aşısı alan çocukların antiHBs seropozitifliği 5 yıl boyunca takip edilmiştir. 5 yılın sonunda 2 doz aşı alan çocukların %79.5'inde; 3 doz aşı alan çocukların ise %91.4'ünde seropozitiflik tespit edilmiştir. 5 yılın sonunda rapel doz aşı uygulaması alan çocukların ise tamamının antiHBs düzeyinin ≥ 10 mIU/mL olduğu görülmüştür (89).

Ülkemizde Hepatit B aşılmasının rutin uygulama haline getirilmesinin genç popülasyonda HBV enfeksiyonu bağışıklığını arttırdığı bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 1991 yılından sonra doğan vakaların HBsAg pozitifliği oranlarının 1991 öncesinde doğanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (90). İstanbul'da yapılan bir çalışmada yetişkin ve çocuk çalışma grubu incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgulara göre yetişkin ve çocuk grubu arasında antiHBs ve HBsAg seropozitifliği açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (91). Bu durum ülkemizde yaklaşık 20 yıldır süren aşılama çalışmalarının olumlu sonuçları olarak değerlendirilmektedir.

Aşılanmanın yapıldığı dönemin yeterli immün yanıtın alınması için önemli olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı yetişkin bireylerde serokonversiyon oranı yaş ile beraber azalmaktadır. 30 yaş ve üzerindeki bireylerde aşılama karşı yanıtsızlık daha fazla görülmektedir (92). Yaş ve antiHBs değerlerinin incelendiği farklı bir çalışmada da yaş ile antiHBs arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumun kişilerin ileri yaş dönemlerinde de aşılama yaptırmış olabileceği ile alakalı olduğu düşünülmektedir (91). Bizim çalışmamızda yaş ve antiHBs değeri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durumun çalışmada yer alan yaş grubunun çok geniş olmamasından kaynaklanabileceği

düşünülmektedir. Etkili bir aşılama için çocukluk çağı aşılamaının önemli olduğu bildirilmektedir.

Hepatit B ve cinsiyet değişkenini inceleyen araştırmalarda erkek cinsiyette olmanın Hepatit B enfeksiyonu için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Özellikle siroz hastalığında erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. Cinsiyet ve aşılama arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalardan birinde ise sosyoekonomik düzey bakımından iki farklı okulun öğrencilerine ait antiHBs değerleri kıyaslanmıştır ve bu çalışmada cinsiyet ve antiHBs değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (93). Benzer bir çalışmada 193 öğrencinin antiHBs değerleri incelenmiş ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (94). Farklı bir çalışmada ise erkek katılımcıların HBsAg pozitiflik oranının kadın katılımcılara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görölmüştür. Literatürde yer alan bazı çalışmalar ise HBsAg seropozitifliği ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmektedir (95, 96). Bizim alışmamızda ise erkek olguların antiHBs değerlerinin kızlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hepatit B enfeksiyonu ve yaş değişkenini inceleyen çalışmalar yaş faktörünün özellikle kronik Hepatit B enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Doğumda enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80- 90, altı yaşın altında enfekte olanlarda %30, erişkinlerde ise %5-10 civarındadır (97). Bu durum erken aşılamının önemini ortaya koymaktadır. Afyon’da yürütölen bir araştırmada yaş ve HBsAg değeri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (98) ancak İstanbul’da gerçekleştirilen bir çalışmada yaş aralığı ve HBsAg seropozitifliği arasında ilişki tespit edilmiştir. Çalışma grubu içinde hastaların yaşı arttıķça HBsAg seropozitiflik oranı da artmıştır (91). Bizim alışmamızda da yaş ve HBsAg değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görölmüştür. Yaş ilerledikçe HBV ile karşılaşma ihtimalinin de artması da yaş değişkenini açıklayabilmektedir.

İlgili literatür erken dönemde yapılan aşılamının Hepatit B enfeksiyonları için yüksek oranda koruyuculuk sağladığını göstermektedir. Ancak çalışmamızdan elde edilen veriler örneklem grubunun neredeyse yarısında AntiHBs değerlerinin istenilen miktardan düşük olduğunu göstermektedir. Hafıza hücreleri sayesinde sağlanan koruyuculuk belli ölçüde enfeksiyon riskini azaltsa da önlem amaçlı rapel doz uygulamasının halk sağlığı açısından faydalı olabileceği düşünölmektedir. Aşılama, genel sağlık, hijyen ve bulaş yolları

konularında yapılacak farkındalık çalışmaları da Hepatit B ile mücadelede oldukça önemlidir. Ülkemizin orta endemik bölgede bulunuyor olması bu konuyla ilgili çalışmaların ciddiyle yürütülmesini gerektirmektedir.

Hem halk sağlığı için tehdit oluşturan hem de ülkenin sağlık giderleri açısından yk oluşturabilen Hepatit B enfeksiyonlarını önlemek için HBsAg düzeyi yüksek ya da AntiHbsAb düzeyi düşük adolesanlar akut enfeksiyon açısından takip edilmeli. Olası enfeksiyon riski tespit edilerek güncel koruma metodları araştırılmalıdır.



6. SONUÇLAR

Araştırma bulguları kapsamında şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Çalışma grubundaki 500 olgunun 251'i (%50,2) kız, 249'u (%49,8) erkek cinsiyette idi.
- Olguların boy uzunlukları ortalamaları 154,2 cm iken ağırlık ortalamaları ise 48,1 kg olarak bulunmuştur.
- Vücut Kitle İndeksi değerleri ortalaması 19,8 olarak hesaplanmıştır.
- Olguların AntiHbs değerleri incelendiğinde; ortalamala AntiHbs değeri $96,1 \pm 215,7$ olarak bulunmuştur.
- AntiHBS > 10 olan grupta erkek olguların sayısı AntiHBS $\leq$ 10 olan gruptan anlamlı ($p = 0.029$) olarak daha yüksekti.
- Olguların %42.2'sinin AntiHBS değerinin $\leq$ 10 olduğu saptandı.
- Yaş ile HbsAg değeri arasında anlamlı ($r=0.089/p=0.046$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- AntiHbs değerleri erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.029$).

7. KAYNAKÇA

1. Çakaloğlu Y, Ökten A. Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2000: 147-164.
2. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Luxembourg, 2012.
3. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination, Ann Intern Med 2001; 9: 796-8.
4. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı Web Sitesi. <https://asi.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 13.09.2020).
5. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66.
6. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve Kronik HBV İnfeksiyonunda Doğal Seyir. Güncel Gastroenteroloji 2010; 14: 54.
7. Kıyan M. Hepatit B virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2003'te. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2003: 86-120.
8. Örmeci AR, Özeren G. İstanbullu Çocuklarda Hepatit B İnfeksiyonu. Çocuk Dergisi 2001; 1: 225-232.
9. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio 2000; 64: 51-68.
10. James A, Perkins B. Hepatitis B virus replication, World J Gastroenterol 2002; 13(1): 48-64.
11. Serter D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları: Hepatit Virüsleri ve Viral Hepatitler, Mesleki ve Sağlık Güvenlik Dergisi 1997; 44(9): 175-206.
12. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Mikrobiyoloji 2000. Hepatit Virüsler 1998. 3. Baskı. İzmir: 2004: 336-347.

13. Chamberland ME, Alter HJ, Busch MP, et. al. Emerging Infectious Disease in Blood Safety. 2001; 7(2): 127-139.
14. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001: 2923–2970.
15. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. Semin Liver Dis 2004; 24(1): 3-10.
16. Bertoletti A, Southwood S, Chestnut R, et.al. Molecular features of the hepatitis B virus nucleocapsid T-cell epitope. Hepatology 1997; 26: 1027-1034.
17. Aiba N, McGarvey MJ, Waters J, et al. The precore sequence of Hepatitis B virüs is required for nuclear localization of the core protein. Hepatology 1997; 26: 1311-7.
18. Eng-Kiong T, Anna SF. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. Uptodate 2016; 1(7): 207-241.
19. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Luxembourg, 2016.
20. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol 2007; 13(1): 48-64.
21. World Health Organization (WHO). Immunization. Erişim: <http://www.who.int/topics/immunization/en/>. Erişim Tarihi: 08.09.2020.
22. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. J Virol 1993; 67: 6507-6512.
23. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis 2007; 11: 685-706.
24. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. ANKEM Dergisi 2013; 27(Ek 2): 128-134.
25. Öztürk R. Erişkinde Bağışıklama. Klinik Gelişim Dergisi 2012; 25: 49-59.

26. Hepatitis B. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book 8th ed. CDC 2004; 4(2): 191-212.
27. Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis. In Goldman L, Benett JC (eds.). Cecil Textbook of Medicine, 21st Ed. New York: 2000: 783-790.
28. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. J Infect Dis 1983; 147: 185-190.
29. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. J Pediatr 1975; 87: 753-756.
30. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1672-1685.
31. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment. J Hepatol 2006; 44: 71-76.
32. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. Int J Oncol 1999; 15: 373-379.
33. Taşyaran M. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Tekeli E. Balık İ. Tabak F. (Editörler) Viral Hepatit 2007'de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007: 118-122.
34. Saveci E. Gebelerde hepatit B Seroprevalansı (Tıpta Uzmanlık tezi). İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2006.''
35. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology 2000; 273: 221-227.
36. Özacar T. Hepatit B virüsü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1882-1904.
37. Mıstık R, İsmail B. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ. (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color, 2003: 9-55.

38. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1148-1189.
39. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G. (editör). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
40. Ustaçelebi S, Ergünay K. HBV'nin moleküler virolojisi. Tabak F. Tekeli E. Balık İ. (Editörler). *Viral Hepatit 2007'de*. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007: 96-107.
41. Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JE (eds). *Principles and Practice of Clinical Virology*, 4th ed, John Wiley and Sons, England: West Sussex, 2000: 187-233.
42. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village: II: American Academy of Pediatrics, 2006: 335-55.
43. Eddleston AL, Dixon B. Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1st ed, UK: Pennie Pres, 1990: 68-100.
44. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; 8: 5-10.
45. Lai CL, Ching CK, Tung AK, et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carries: a placebo controlled trial. *Hepatology* 1997; 25: 241-4.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge), Ankara, 2008; 1-33.
47. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, ve ark. Önceden Sağlıklı Çocuklarda Türkiye Ulusal Bağışıklama Çizelgesinde (Ulusal Aşı Takvimi) Yer Alan ve Almayan Aşılarla İlişkin Uygulama Önerileri–2015. *J Pediatr Inf* 2015; 9: 1-11.

48. Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 30: 572-7.
49. World Health Organization (WHO). Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Erişim: [http://www.unicef.org/immunization/files/GVAP\(1\).pdf](http://www.unicef.org/immunization/files/GVAP(1).pdf). Erişim Tarihi: 30.08.2020.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015 Recommended Immunizations for Adults: By Age. Erişim: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule-easyread.pdf>. Erişim Tarihi: 30.08.2020.
51. Badur S. Aşı Karşıtı Gruplar ve Aşılarla Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar. *ANKEM Dergisi* 2011; 25(2): 82-6.
52. Bal H, Börekçi G. Mersin ilindeki bir aile sağlığı merkezine kayıtlı altmış beş yaş ve üstü bireylerin erişkin aşılama durumları ve etkileyen faktörler. *İstanbul Med J* 2016; 17(4): 1-3.
53. Demirören K, Deveci U, Demirören S. Sağlık Bakanlığımızın uyguladığı hepatit B aşılarının sağladığı anti-HBs değerleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 21(5): 183-185.
54. World Health Organization (WHO). Assessing the Programmatic Suitability of Vaccine Candidates for WHO Prequalification. Erişim: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/. Erişim Tarihi: 30.08.2020.
55. Camcıoğlu Y. İmmün Yetersizlikte Aşılama. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2007; 7(1): 11-15.
56. Ceyhan M. Aşı Tarihi. *Sağlıkta Nabız Dergisi* 2009; 6 (23): 14-19.
57. Aşı Dünyası. Bağışıklamanın Tarihçesi. Erişim: <http://www.asidunyasi.com/bagisiklama/bagisiklama.aspx>. Erişim Tarihi: 30.08.2020.
58. Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Aşılama Programı (<https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmisbagisiklamaprogramigenelgesi2009.html> 13 şubat 2019). Erişim Tarihi: 20.09.2020.

59. Dokuzoğuz B. Sağlık Çalışanlarında Güncel Aşı Önerileri. ANKEM Dergisi 2014; 28: 199-206.
60. Tosun S. Hepatitis B Virus Vaccine. Viral Hepatitis Journal. 2012; 18(2): 37-46.
61. Erişkin Bağışıklama Rehberi: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Dönemde Yapılması Önerilen Aşılar. İstanbul: 2016.
62. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi (<https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>) Erişim Tarihi: 02.09.2020.
63. Birinci Basamak Sağlık Çalışanları için Aşı Rehberi, Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2018.
64. Örmeci AR, Özeren G. İstanbullu Çocuklarda Hepatit B Enfeksiyonu. Çocuk Dergisi 2001; 17: 225-232.
65. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Maternal ve Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı, Genelge 2002/7551.
66. Şencan İ. Aşılamada Dün, Bugün ve Gelecek. 6. Ulusal Aşı Sempozyumu; 2015; Ankara, Türkiye. Pediatri Yayınları; 2015. 16-21.
67. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(2): 157-63.
68. Blumberg BS, Alter HJ, Vismich S. A New Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965; 191: 541-546.
69. Rogers S. Hepatitis B virus: clinical disease. In: Richard AW (ed). Viral Hepatitis, 1. ed. New York: Marcel Dekker, 1997: 134-46.
70. Betancourt AA. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. Int J Infect Dis 2007; 11(5): 394-401.

71. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129.
72. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
73. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis* 2004; 11 (2): 97-107.
74. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC Technical Reports, 2010.
75. Halsey NA, Greenberg D, Koff R, Shapiro C. Hepatitis B today: New guidelines for the pediatrician-discussion. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1993; 12(5): 450-453.
76. Igde F, Taskin H, Igde M, Yazici Z, Atilla A. Where we are in the fight against Hepatitis B Infection; Trends in Hepatitis B virus seroprevalence in Black Sea Region of Turkey. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2018; 21(1): 87-92.
77. Öztürk T. Kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017; 21 (2): 55-57.
78. Mıstık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi* 2007; 20: 61-3.
79. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, ve ark. Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. Washington: Delmar Publishers, 2010.
80. Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması. *Enfeksiyon Dergisi* 1995; 9: 175-178.
81. Apan TZ, Yıldırım RC, Yıldız A, Begon B. Kırıkkale ilinde devlet hastanesi ve Kırıkkale üniversitesi tıp fakültesi hastanesi polikliniklerine başvuranlarda hepatit B seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8 (3): 509-513.

82. Kurçer MA. Malatya İl Merkezinde Hepatit B Sero-Prevalansı ve Etkileyen Faktörler (Tıpta Uzmanlık Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi, 2001.’’
83. Asan A. Denizli İlinin Hepatit B Seroprevalansının Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2007.’’
84. Avcı S. Aksaray İli Genel Toplumunda Hepatit Virüsleri Serolojik Göstergelerinin İncelenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Sivas: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2007.’’
85. Hoofnagle JH. Toward universal vaccination against hepatitis B virus. N Engl J Med 1989; 321(19): 1333-4.
86. Güner E. Sağlık Çalışanlarının Aşıyla Korunulabilen Hastalıkları ve Aşılama İle İlgili Farkındalıkları ve Aşılama Durumlarının Belirlenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2016.’’
87. Wang, ZZ. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(4): 909-915.
88. McMahon BJ, Dentinger C, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. Ann Intern Med 2000; 142: 333-41.
89. Van Damme P, Moiseeva A, Marichev I, et al. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled study. BMC Infectious Diseases 2010; 10: 357-371.
90. Aktepe E. Ülkemizde Uygulanan Hepatit B Aşı Programlarının Erişkinlerde Etkililiğinin Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2017.’’
91. Sağlam H. Hepatit B Aşı Programının Çocuklarda Uygulanması ile Uzun Dönemde Hbsag ve Anti-Hbsag Seroprevalansına Etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2019.’’
92. Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29(6): 907-917.

93. Salihoğlu B. Bölgemiz Sosyoekonomik Düzeyi Farklı İki İlköğretim Okulundaki Hepatit A ve Hepatit B Seroprevalansı (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.”
94. Barçın T. Hepatit B ve Aşı Konusunda Üniversite Öğrencilerinin Bilgi, Tutum ve Davranışının Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010.”
95. Duran F. Hastanemize Başvuran 0-18 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B, Hepatit C, Hepatit D Seroprevalansı (Tıpta Uzmanlık Tezi). Sivas: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2016.”
96. Pamukcu M, Mutlu G, Yegin O. Hastane personeline hepatit B virus markerlerinin prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 1990; 4: 149-157.
97. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of antidelta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet* 1980; 14(8): 1215-1218.
98. Mıngır S. Hepatit B Aşısının 13 ve 17 Yaş Okulçağı Çocuklarında Etkinliğinin Değerlendirilmesi Hepatit A ve Hepatit C Serolojilerinin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2017.”