

DERLEME

Ertuğrul Güçlü¹
Mehmet Faruk Geyik²

¹Ardahan Devlet Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Ardahan
²Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Konuralp-Düzce

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Ertuğrul Güçlü
Ardahan Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Ardahan
Tel: 0 478 2112909 – 2114
Faks: 0 478 2113112
Email:ertugrulguclu@hotmail.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma

Özet

Hepatit B tüm dünyada en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu prevalansı farklı coğrafik bölgelerde, yüksekten (>%8), orta (%2-7) ve düşük (<%2) prevalansı kadar değişik oranlarda görülmektedir. En çok görülen bulaş yolu, HBV enfeksiyonu endemisitesine göre değişmektedir. HBV endemisitesinin yüksek olduğu bölgelerde, perinatal bulaş, bulaşmanın ana yoluyken; düşük HBV endemite bölgelerinde yüksek riskli erişkinler arasında ki cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı, bulaşmanın ana yoludur. HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana stratejinin etkili olduğu kabul edilmektedir. Bunlar davranış değişikliği, pasif immün koruma ve aktif immünizasyondur.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B enfeksiyonu, Epidemiyoloji, Korunma

Hepatitis B Infection and Prevention

Abstract

Hepatitis B is one of the most common infectious diseases globally. The prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection varies geographically, from high (>8%), intermediate (2-7%) to low (<2%) prevalence. The predominant routes of transmission vary according to the endemicity of the HBV infection. In areas with high HBV endemicity, perinatal transmission is the main route of transmission, whereas in areas with low HBV endemicity, sexual contact amongst high-risk adults and using shared needles amongst injection drug users are the predominant route. Three main strategies have been approved to be effective in preventing HBV infection. They are behavior modification, passive immunoprophylaxis, and active immunization.

Keywords: Hepatitis B Infection, Epidemiology, Prevention

GİRİŞ

Hepatit B tüm Dünya'da yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemidir. Yaklaşık 2 milyar insanda geçirilmiş veya var olan Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu serolojik kanıtının olduğu tahmin edilmektedir. Kronik HBV taşıyıcılığının 350 milyondan fazla olduğu düşünülmektedir. HBV ile enfekte hastaların %15- 40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) geliştiği ve %15- 25'inde HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölüm riski bulunduğu bildirilmektedir. Her yıl 600.000'den fazla kişi HBV ilişkili kronik ve akut hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir (1,2)

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya'da ki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterirken bulaş yolları da enfeksiyonun bölgesel prevalansına göre farklılık göstermektedir (3). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre HBV prevalansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2-8 arası olan ülkeler orta ve %2'den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleri olarak kabul edilmektedir (4). Türkiye orta endemisite bölgesinde yer almakta ve bu grubun özelliklerini taşımaktadır. HBV seroprevalansı ülke içinde farklı coğrafik bölgelerde çok büyük farklılıklar göstermekle beraber ülkemizin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı %6 olarak tahmin edilirken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12.5-14.3 arasındadır (5).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

A- perkütan (parenteral) bulaş. HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir.

B- Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar)

C- İnfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal)

D- Horizontal yol: Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (6).

Hepatit B, çoğunlukla yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşırken; düşük endemisite bölgelerinde, adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı yoluyla bulaşmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı orta endemisite bölgeleri ise her iki endemisite bölgesinin bulaşma özelliklerini göstermektedir. Ayrıca bu grupta güvenli olmayan sağlık ilişkili enjeksiyon uygulamaları da önemli bir bulaş yoludur (3).

Sağlık çalışanları (özellikle hemodiyaliz, onkoloji, edinilmiş immün yetmezlik sendromu üniterinde çalışanlar, kan ve vücut sıvıları ile temas eden laboratuvar çalışanları, cerrahlar), bakımevlerinde kalanlar ve bu kişilere bakanlar, bunların aileleri, sık kan trasfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz

hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar, intravenöz ilaç kullananlar, erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlar, HIV pozitif olgular ve HCV ile enfekte kişiler, kronik hepatit B (KHB) olguları ile ev içi teması olanlar, hiperendemik bölgede doğanlar, kronik böbrek yetmezlikli olgular, periton diyalizi yapılanlar HBV enfeksiyonu için yüksek risk taşımaktadır. Bu gruplara tarama yapılmalıdır (7).

KLİNİK VE DOĞAL SEYİR

HBV enfeksiyonu çok değişken bir klinik spektruma sahiptir. Virüs akut, fulminant veya kronikleşerek siroza ve hepatoselüler karsinomaya gidebilen formda hepatit tabloları yapabildiği gibi, persistan viremiye rağmen aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin normal olduğu "sağlam taşıyıcılık" diyebileceğimiz, görünürde masum bir tablo olarak da kalabilir (8).

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, farklı serolojik belirteçler, HBV DNA düzeyi, hastanın immunolojik ve nekroenflamatuvar durumunu gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) seviyelerinde değişikliklerle karakterize 4 evreye ayrılabilir (9).

Evre I, İmmüntolerans dönemi: Sağlıklı erişkinlerin inkübasyon dönemine karşılık gelir. Yeni doğanlar da ise onlarca yıl sürebilir. Klinik belirti yoktur (10). Bu evrede hızlı bir virüs replikasyonu vardır; ama oluşan immün tolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. HBV DNA çok yüksek, HBeAg (+), anti-HBe (-), AST ve ALT normal veya normale çok yakındır (8).

Evre II, İmmunolojik yanıt dönemi: Enflamatuvar yanıt ve hücre harabiyeti bu dönemde görülür. Erişkinlerde akut hepatit tablosu bu döneme örnektir. Enfekte hücre ölümlüyle birlikte HBV DNA düzeyi düşer. Klinik olarak sarılık tablosu görülebilir. Kronik olgularda bu dönem 10 yıl veya daha uzun bir süre devam edebilir, siroz ve hepatoselüler karsinoma ile sonuçlanabilir (8,10). Bu dönemde HBV DNA düşük, HBeAg (+), AST ve ALT belirgin yüksektir (8).

Evre III, Viral replikasyonun baskılandığı dönem: HBeAg kaybolur ve anti-HBe pozitifleşir, HBsAg halen pozitifdir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integresyonu bu dönemde olur (10).

Evre IV, İmmün dönem: Virüsün klirensi ve immüntenin tam oluşması ile karakterizedir (8). HBsAg negatifleşip, hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) ortaya çıkar ve HBV DNA serumda saptanamaz düzeydedir (10).

Klinik bulgular ve hastalığın seyri, enfeksiyonun geçirildiği yaşa, HBV replikasyon düzeyine ve konağın immün durumuna bağlı olarak farklı olabilir ve her immün faz her hastada görülmeyebilir (9). Perinatal veya çocukluk çağı enfeksiyonunda genellikle semptomsuz olup, nadiren klinik bulgu görülürken, erişkinde geçirilen

enfeksiyon çoğunlukla semptomatiktir (11). Erişkin yaş grubunda enfekte olanların %5'inden azı kronik taşıyıcı olurken, perinatal dönemde enfekte olan çocukların %90'ı ve bir ile beş yaş arasında enfekte olanların %20-50'si kronik taşıyıcı olmaktadır (12). Ayrıca genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immünsupresyon, cinsiyet, HBV mutantları ve HBV genotipi gibi faktörler de enfeksiyonun seyrini etkilemektedir (9,10).

Akut enfeksiyon: Akut B hepatiti, HBV ile karşılaşılmasını takiben, 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminant hepatite kadar değişebilen bir klinik görünüm içerisinde ortaya çıkmaktadır (13). Inkübasyon süresi inoküle olan virüs miktarına, bulaş yoluna ve konak faktörlerine bağlıdır. Sıklıkla 4 – 8 hafta içerisinde önemli bir sorun olmadan ve rekürrens görülmeden spontan olarak iyileşme ile sonuçlanır (1).

Akut HBV enfeksiyonu esnasında hastaların %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit gelişir. Prodromal dönemde halsizlik, bulantı, iştahsızlık, düşük ateş, kas ağrısı, kusma, yorgunluk görülebilir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı görülebilir (11). İkterik hepatitli hastalarda sarılık genellikle bulguların başlamasından 10 gün sonra, idrar renginde koyulaşmayı takip eden dışkı renginde açılma ve müköz membran, konjonktiva, sklera ve ciltte sarı renk görülmesiyle başlar. Genel bir kural olarak ikter ne kadar fazla ise iyileşme süresi o kadar uzundur. Bu dönemde fizik muayene ile olguların %50-80'inde hepatomegali, %5-15'inde splenomegali, nadiren palmar eritem ve spider nevüs görülebilir (11,14). Serum ALT düzeyinin 1000 – 2000 mg/dl arasında olması tipiktir ve ALT, AST'den daha fazla yükselir. İkterik hastalarda serum bilirübin düzeyi yükselir. ALT düzeyi prognozla ilişkili değildir (15). Klinik iyileşme 1-4 hafta, biyokimyasal iyileşme ikterin başlamasından sonra 1-3 ay, virolojik iyileşme 2-3 ay içerisinde görülür (14).

Kronik Hepatit: HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (13). Kronik Hepatit B'li hastaların birçoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda yorgunluk gibi özgül olmayan bulgular görülebilir. Serum AST ve ALT seviyelerinde ılımlı bir artış görülürken nadiren normal olarak tespit edilebilir. Alfa fetoprotein konsantrasyonu hastalığın aktivitesi ile korelidir (12). Trombosit sayısı düştüğünde, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama ve AST/ALT oranı 1'den fazla tespit edildiğinde hastalığın siroza ilerlemesinden şüphelenilmelidir (11).

Kronik HBV enfeksiyonunda iki farklı tablo görülmektedir (12).

1-Aktif karaciğer hastalığı ve yüksek transaminaz seviyelerinin görüldüğü yüksek replikasyon ile

seyreden tablo: HBV DNA ve HBeAg pozitifdir ve "yabani tip" olarak adlandırılan HBV'den kaynaklanır. Tipik olarak, kronik HBV enfeksiyonunun erken fazını temsil eder (12,16).

2- Replikasyonun düşük veya olmadığı tablo: Bu grupta serum ALT düzeyi normaldir ve HBeAg negatifleşerek HBe antikorları (anti HBe) oluşur (12). Genomun prekor ve/veya kor promoter bölgelerinde nükleotid değişimleri ile doğal olarak meydana gelen HBV varyantlarının replikasyonundan kaynaklanır. Kronik HBV enfeksiyonunun sonraki bir fazını temsil eder (16). Bazı hastalarda HBsAg pozitif kaldığı halde virüs replikasyonu tamamen durmaktadır. Bu hastalarda HBV DNA saptanamamaktadır ve serum transferaz seviyeleri normal olarak bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisinde karaciğer hasarı ve enflamasyonun saptanmadığı bu duruma 'inaktif taşıyıcılık' denilmektedir (12).

KORUNMA

Siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açan HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmanın önemini bir kat daha artırmaktadır (17).

HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana strateji mevcuttur:

- 1- *enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler,*
- 2- *pasif immünizasyon,*
- 3- *aktif immünizasyon (18).*

Davranışsal değişiklikler: Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksel HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (10,18).

Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde ise aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (18).

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

yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3-6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (10,19).

Aktif immünizasyon: Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk geliştirilen aşılarda ki saflaştırılmış HBsAg, HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden elde edilirken; 1991 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlayan ikinci jenerasyon aşılar, rekombinant gen teknolojisiyle maya veya memeli hücrelerinden elde edilmeye başlanmıştır (20).

Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 µg, erişkinlere 20 µg dozlarında kas içine (deltoid) yapılması önerilmektedir. Enfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda mümkündür. Üç doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, immünosupresif hastalıklar serokonversiyon oranını düşürmektedir. Serokonversiyon, erkeklerde kadınlardan az görülmektedir (20).

Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemektedir. Ancak sağlık çalışanları, kronik hemodiyaliz hastaları ve immün baskın hastalar gibi bazı gruplarda antikor bakılması ve 10 mIU/ml'den daha az antikor titreleri tespit edilenlere koruyuculuk sağlanmadığı için ikinci 3 dozluk aşı yapılması önerilmektedir. İkinci üç dozluk tekrar aşılama serisi ile % 44-100 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir. Tekrar aşılamaya en iyi yanıt, ilk aşılama serisi sonrasında ölçülebilir ancak yetersiz (<10 mIU/ml) seviyede antikor yanıtı oluşan bireylerde elde edilmektedir (21).

HBV İLE KARŞILAŞMA SONRASI KORUNMA

Cinsel yolla karşılaşma ve perkütan yada mukozal temas sonrası korunma: Hem hepatit B

aşısının (aktif bağışıklama) tek başına hem de aktif bağışıklama ve pasif bağışıklamanın beraber yapılması temas sonrası korunmada etkilidir. Temas sonrası korunma sağlanmasında en önemli parametre bağışıklamaya başlamanın süresidir. Perkütan maruziyetler sonrası ilk 7 günde, cinsel yolla karşılaşma sonrası ilk 14 günde bağışıklamaya başlanması önerilmektedir (21).

Mevcut kanıtlar, Hepatit B aşısına yeterli koruyucu yanıt oluşan erişkinlerde, HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun, HBV riskli temas sırasında anti-HBs ölçülebilir seviyenin altında olsa bile, en az 20 yıl devam ettiğini göstermektedir. Bu sebeple, önerilen aşı protokolü uygulanan ve yeterli koruyucu yanıt (≥ 10 mIU/ml anti-HBs) elde edilen immün sağlam erişkinlerde, HBV riskli temas sonrasında ek bir pasif veya aktif bağışıklama yapmaya gerek yoktur (21).

HBV enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde korunma: Tüm HBsAg pozitif bireyler enfeksiyöz olmakla beraber, daha fazla viral yüke sahip oldukları için HBeAg pozitiflerin enfeksiyonu bulaştırma riski HBeAg negatiflerden fazladır. Maruziyet sonrası immün koruma yapılmadığında, HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde, ilk 6 ayda %70-90 KHB gelişme riski varken; bu oran HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde %10'dan azdır. Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenmenin HBV enfeksiyonu edinme riskini artırmadığı gösterilmiştir (22).

HBeAg pozitif anneden doğan bebeklere, doğum sonrası ilk 24 saatte hem HBİG hem de hepatit B aşısının yapılması ve üç doz aşı protokolünün tamamlanmasıyla, HBV bulaşı %85-95 oranında önlenmektedir. HBİG ile pasif korunmanın doğum sonrası ilk 72 saatte uygulanmasıyla da aynı etkinliğin elde edileceği belirtilmektedir. Her ne kadar yeterli çalışma olmasa da pasif ve aktif bağışıklama ile korunmanın HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde de aynı etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir (22).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html> (19.06.2010 tarihinde alıntlandı).
2. Alexander J, Kowdley KV. Epidemiology of Hepatitis B—Clinical Implications. *MedGenMed*. 2006;8(2):13.
3. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):426-39.
4. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008;10(4):91.
5. Leblebicioğlu H, Eroğlu C; Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):537-41.
6. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007:108-17.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2):507-39.
8. Kılıçturgay K. Viral Hepatitte immünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 316-28.
9. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1315-41.
10. Özçağır T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1882-904.
11. Lok ASF, Conjeevaram HS, Negro F. Hepatitis B and D. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey W, editors. *Schiff's Diseases of the liver*. 10th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2007: 745-806.
12. Wasmuth JC. Chapter 2: Hepatitis B - Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, ets. *Hepatology a clinical textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher, 2009: 49-54.
13. Sonsuz A .Kronik hepatit B ve C In: Dobrucalı A, Tetikkurt C, editors. *Türkiye' de sık karşılaşılan Hastalıklar II*. İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2007;58: 79-90.
14. Tabak F. Viral Hepatitler. In: Hamuryudan V, Öztürk R, editors. *Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar I*. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Dizisi 2007; 55: 195-214.
15. Perillo R, Nair S. Hepatitis B and D. In: Feldman M, Lawrance S, Friedman MD, Lawrance J, Brand T MD, editors. *Sleisenger &Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology diagnosis management*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006:1647-80.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42.
17. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48(1):2-19.
18. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2005;2(1):50-7.
19. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf (19.08.2010 tarihinde alıntlandı).
20. Aydın K. Hepatit B virüs aşılı. *ANKEM Derg*. 2007;21(ek 2):121-4.
21. 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): 1-25.
22. 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 I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005;54(No.RR-16):1-23.