

T.C  
Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil  
Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
Şef: Doç. Dr. Aysu Say

## **9 AY- 8 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT B SEROPREVALANSI VE AŞILANMA DURUMLARI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Burçin NALBANTOĞLU

İstanbul – 2008

## ***İÇİNDEKİLER***

<b><u>GİRİŞ VE AMAÇ</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>GENEL BİLGİLER</u></b> .....	<b>7</b>
<b><u>MATERYAL VE METOT</u></b> .....	<b>31</b>
HBV İŞARETLEYİCİ ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ.....	32
HBsAG TEST PROSEDÜRÜ.....	33
ANTİ HBs TEST PROSEDÜRÜ.....	34
<b><u>BULGULAR</u></b> .....	<b>35</b>
<b><u>TARTIŞMA</u></b> .....	<b>50</b>
<b><u>SONUÇLAR</u></b> .....	<b>56</b>
<b><u>ÖZET</u></b> .....	<b>58</b>
<b><u>KAYNAKLAR</u></b> .....	<b>60</b>

Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma olanağı sağlayan Başhekimimiz Sayın Şef Doç. Dr. Ayşenur Celayir'e,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yardımcı olarak varlığını hissetmekle mutluluk ve huzur duyduğum değerli hocam Sayın Şef Doç. Dr. Aysu Say'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum Sayın Şef Doç. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a, Sayın Şef Prof. Dr. Fahri Ovalı'ya, Sayın Şef Dr. Feyza Yıldız'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Bir süre birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım emekli Sayın Şef Dr. Savaş İnan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkı, destek ve yardımlarını esirgemeyen şef muavinlerimiz Dr. Feray Güven'e ve Dr. Meral İnalhan'a, başasistanlarımız Dr. Nihan Uygur, Dr. İlke İpek, Dr. Özlem Ünlütürk'e, kliniğimiz çocuk uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Aynı ortamı paylaştığım, halen uzman olmuş bulunan veya asistan olan değerli arkadaşlarıma sevgiyle teşekkür ederim.

Tıp eğitimim ve hayatımın her aşamasında karşılıksız destek ve ilgilerini gördüğüm sevgili aileme, bana her zaman destek olan, sevgisini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan canım eşime teşekkür ederim.

Dr. Burçin Nalbantoğlu – İstanbul, 2008

## ***KISALTMALAR***

HBV	Hepatit B virüs
NANBH	Non A Non B Hepatit
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
Anti HBs	Hepatit B yüzey antikoru
EIA	Enzyme Immunoassay
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HBIG	Hepatit B İmmunglobulin

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Viral hepatit hastalığının öyküsü çok eskilere dayanmaktadır. Bulaşıcı sarılık ( muhtemelen hepatit A ) ilk kez M.Ö 5. yüzyılda Yunanistanda tarif edilmiştir (1). Bilinen ilk Hepatit B salgını ise 1833'de Almanya Bremen'de olmuş, gemi işçilerinin insan plazmasından hazırlanan çiçek aşısını yaptırdıktan haftalar hatta aylar sonra sarılığa yakalandıkları gözlenmiştir (2).

Gelişen teknoloji ile birlikte Hepatit B alanında da önemli gelişmeler kaydedilmiş, Hepatit B virüs genomu incelenmiş, Rekombinant DNA yöntemiyle Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg ) Saccharomyces cerevisiae mantarında üretilerek aşı geliştirilmiştir (2). Ne yazık ki bu gelişmelere rağmen Hepatit B'yi dünyadan silmek mümkün olmamıştır. Halen dünyada 400 milyon kişinin Hepatit B virüsü taşıdığı ve her yıl 250.000 kadar kişinin Hepatit B'nin akut veya kronik komplikasyonları nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (1). Hastalığın yayılmasında en büyük etmen, dünyadaki bu 400 milyonluk rezervuar olan taşıyıcılardır (3). Hepatit B virüs taşıyıcılarının %90'ından fazlası Asya, Sahra altı ve Afrika ülkeleri gibi temel sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu, gelişmekte olan ülkelere yaşadıkları görülmektedir (4). Bu ülkelerde Hepatit B süt çocukluğu ve erken çocukluk çağının hastalığı olup ya anneden bebeğe perinatal dönemde ( vertikal geçiş ) ya da HBsAg pozitifliği olan bireylerle yakın temas ( horizontal geçiş ) ile bulaşmaktadır (2).

Etkin Hepatit B aşısı ile insanlarda elde edilen ilk başarılı sonuçların üzerinden 20 yılı aşkın bir süre geçmesine karşın, Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir (5,6). Dünya popülasyonunun üçte bir kadarında geçirilmiş ya da

süregiden Hepatit B enfeksiyonuna ilişkin bulgular saptanabilirken ülkemiz, genel taramalarda ortaya konan %3.9 – 12.5 arasındaki HBsAg seroprevalansı değerleri ile orta derecede endemik bir ülke konumundadır (6,7).

Ülkemizde viral hepatitlerin prevalans çalışmaları yeterli olmasına karşılık çocukluk yaş gruplarında bu çalışmalar sınırlıdır. Hepatit B enfeksiyonunun seroepidemiolojisini belirlemek için dünyada birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen ülkemizde özellikle çocukluk çağında yapılmış sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Özellikle Hepatit B aşısının 1998 yılında rutin aşı programına alınmasından sonraki dönemde 1998 ve sonrasında doğan çocuklardaki seroprevalans durumu ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu durum ülkemizdeki şartlar da göz önüne alındığında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu nedenle biz de bu çalışmada, çocuk kliniğine başvuran 9 ay-8 yaş arası çocuklarda Hepatit B seroprevalansını ve aşılama durumlarını saptamayı amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

Bulaşıcı sarılık çok eski zamanlardan beri bilinmektedir (8). Sarılıktan ilk olarak Babil Talmudlarında ve Hipokratın yazılarında söz edilmiştir. Hipokrat hastalığı epidemik sarılık olarak tanımlamıştır (9,10). 1865 yılında hastalığın ilk bilimsel tanımı Virchow tarafından yapılmış “kataral ikter “ adı ile tıbbi literatüre dahil edilmiştir (3). 1908 yılında Mc Donald enfeksiyöz sarılığın bakterilerden daha küçük ajanlar tarafından oluşturulduğuna dikkat çekmiş ve bu ajanların virüs olduğunu öne sürmüştür.

1940’lı yıllarda gönüllüler üzerinde yapılan denemeler sonucunda; biri epidemiler yapan veya sporadik olarak görülen ve esas olarak fekal-oral yolla, nadiren parenteral yolla bulaşan Hepatit A; diğeri sadece parenteral yolla bulaşabilen ve taşıyıcılık şeklinde seyredabilen Hepatit B olmak üzere iki tip hepatit tanımlamışlardır. Blumberg ve arkadaşları 1963’te bir Avustralya yerlisinin kanında tespit ettikleri ve “Avustralya antijeni” olarak isimlendirdikleri oluşumun Hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. 1970’te Done ve arkadaşları immun elektron mikroskopi kullanarak inceledikleri hasta serumlarında, yüzeylelerinde “Avustralya Antijeni” taşıyan “virüs benzeri” partikülleri saptamışlar ve bunların Hepatit B virüsü ( HBV ) olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tarihten itibaren çalışmalar devam etmiş, 1979’da HBV klonlanmıştır.

1970’li yılların başlarında non- A, non- B virüsü üzerinde durulmuş, 1974’te Prince ve arkadaşları non- a, non- B hepatiti ( NANBH ) terimi yerine Hepatit C adını önermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda NANBH’in parenteral yolla bulaşan tipine Hepatit C, enterik yolla bulaşan tipine Hepatit E denilmiştir.

1977'de İtalyada Rizzetta ve arkadaşları, HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarının karaciğerlerinde Hepatit D virüsü tespit etmişlerdir. 1989'da HCV'nin klonlanması, 1990'da HEV'in klonlanmasıyla viral hepatitlerde önemli aşama kaydedilmiştir. 1996'da Linnen ve arkadaşları " non A-E virüsleri" içinde yer alan yeni bir RNA virüsü izole ettiklerini ve genotip analizini yaptıklarını bildirdiler. Bu yeni etkene daha önce Deka ve arkadaşları tarafından hepatit F virüsü adı verilen bir başka etken tanımlandığı için, hepatit G virüsü adı verildi. Ayrıca bu virüsler dışında Sarı Humma virüsü, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü gibi bazı virüslerde sporadik hepatite neden olabilirler.

Bu ajanların hepsi karaciğerde akut enflamasyona yol açarak, ateş, sarılık, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlara neden olurlar. Akut hastalık sırasında virüs tipine bağlı olmaksızın karaciğerde benzer histopatolojik lezyonlar görülebilir.

## ***HEPATİT B VİRÜSÜ***

HBV, Hepadnaviridae ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Fakat DNA virüsü oldukları halde retrovirüslerin replikasyon yöntemlerini kullanırlar. HBV, halen in vitro üretilmemiş, ama genomu bakteri, maya ve memeli hücre vektörlerinde klonlanmıştır (12).

HBV 3.2 kilobaz uzunluğunda, küçük, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV insanlarda hastalığa neden olan en küçük virüstür. Virüsün en önemli özelliği genomu oluşturan sarmalların asimetric olmasıdır. Tamamlanmamış asimetric sarmal mRNA'ya komplementerdir. Tamamlanmamış pozitif sarmal ise daha kısadır (13).



Elektronmikroskopik alışmalar, HBV'nün 3 ayrı formu olduğunu göstermiştir. HBV yüzey antijeni (HBsAg ) içeren tüm serumlarda, ortalama 22 nm. apında ( 16 – 25 nm ) küresel partiküller grlr. İncelenen bazı serum rneklelerinde ise 22 nm.lik oluşumlara ilaveten, i içe girmiş iki bölgeden meydana gelen 42 nm çapında büyük partiküllere rastlanır. Günümüzde “ Hepatit B virüsü ” olarak tanımlanan kompleks yapıdaki 42 nm lik bu partiküllere, 1970 yılında ilk kez bulan araştırmacının adı olan DANE partikülleri denildi. Dane partiküllerinin 28 nm çapındaki kor bölgeleri, boş görünümde ise bu partiküllerin replikatif olmadığı, buna karşılık dolu kor bölgesine sahip olanların ise gerçek replikatif virionlar olduğu kabul edilmektedir. B tipi hepatitin bulaşmasının Dane partikülleri ile olduğu, immunolojik özellik taşıyan 22 nm.lik partiküllerin ise enfeksiyöz olmadığı tespit edilmiştir (14). Bu enfeksiyöz olmayan partiküller ise sadece HBs proteinleri içerir ve serumda küresel ve filamentli olmak üzere iki yapıda bulunur. Her üç tip partikülün anti HBs antikorları ile reaksiyon vermesi, tümünün yapısında HBsAg'nin olduğunu gösterir. Ancak 22 nm lik partiküllerin tamamı bu antijenden oluşurken, Dane partiküllerinin sadece 7 nm kalınlığındaki dış bölgesi lipid tabakası içinde entegre olmuş HBsAg'den meydana gelir. Dış tabaka non anyonik deterjanlarla parçalanır. Bu tabakanın altında ise 28 nm çapındaki “kor” bölgesi bulunmaktadır. Bu bölge anti HBs antikorları ile reaksiyon vermez, anti HBc ile reaksiyon verir. Korun yüzeyinde bulunan HBcAg, normalde kanda çıplak kor partikülü bulunmadığı için serolojik yöntemlerle saptanamaz. Günümüzde HBcAg adı verilen bu bölgenin, dışındaki kılıf tabakasından farklı bir antijenik yapıya sahip olduğu bilinmektedir (15,12). Nükleokapsid bölgesi HBcAg özelliğinin yanı sıra, bu antijenin yapısal değişikliğe uğramış şekli olan HBeAg özelliğini de taşır. Bu iki antijenin dışında kor kısmı; virüs

DNA'sını, DNA polimeraz enzimini ve DNA'ya kovalen bağlarla bağlanan bir polipeptiti içerir (16).

HBV'nün dış kılıfı üzerinde üç tip protein vardır (12).

- Küçük protein ( S proteini ) : HBsAg
- Orta protein ( M proteini ) : pre S<sub>2</sub>
- Büyük protein ( L proteini ) : pre S<sub>1</sub>

HBV genomu 1974 yılında William S. Robinson tarafından izole edilmiştir. HBV DNA'sı 3200 nükleotidli sirküler bir DNA molekülüdür. HBV genomunda 4 gen bulunur. Bunlar; S, C, P, X tir.

S Geni: HBsAg'yi taşıyan zarf proteinlerini kodlar.

- pre S<sub>2</sub> + S geni : Ortanca protein
- pre S<sub>1</sub> + pre S<sub>2</sub> + S geni : Büyük proteini kodlar (12).

Yapılan çalışmalar, hepatosit yüzey membranında HBsAg için reseptör olmadığını, sadece pre S<sub>1</sub> için reseptör bulunduğunu göstermektedir (16).

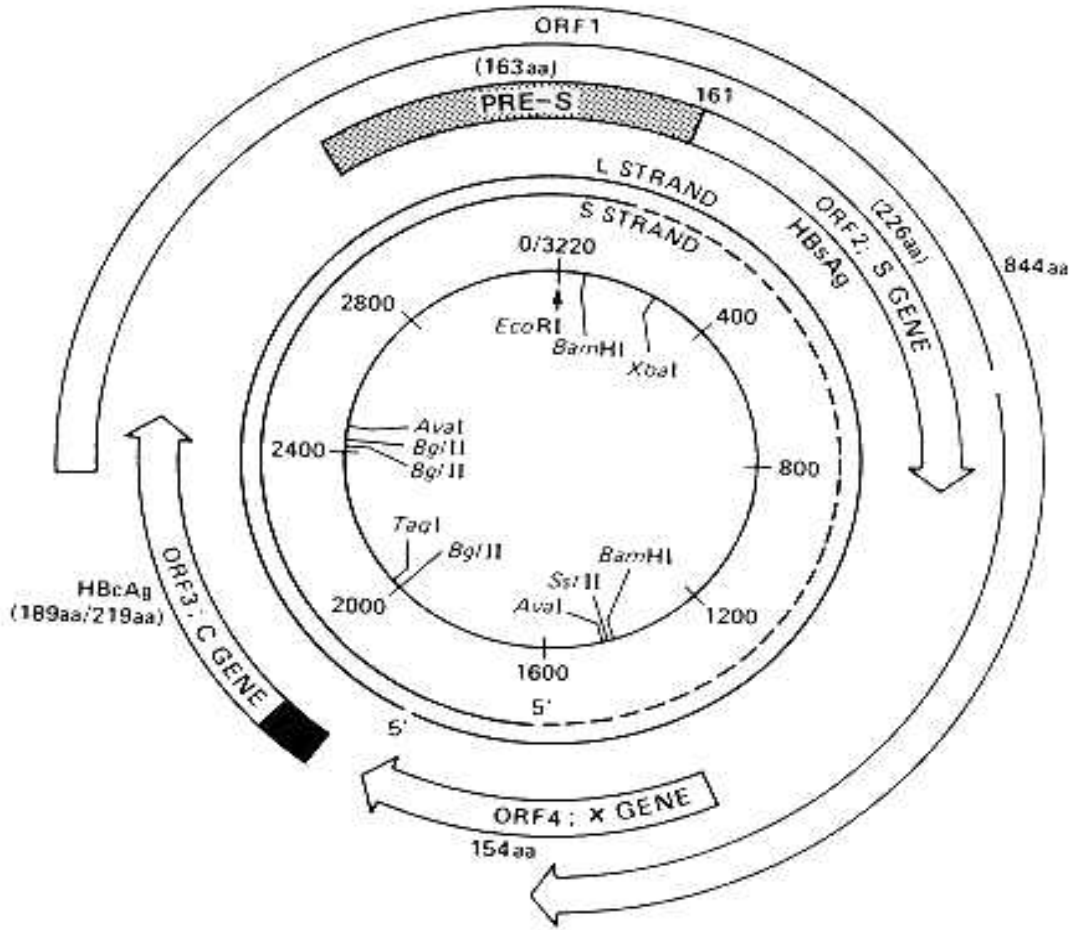
C Geni: HBcAg ve HBeAg'ni, pre – C bölgesi viral partikülün bir arada tutunmasını sağlayan hidrofobik peptidi kodlar.

P Geni: Genomun 3 / 4' ünü oluşturur. Revers transkriptaz aktiviteye sahip olan DNA polimerazı kodlar. P geni replikasyonun belli bölümlerinde replikatör rolü oynar.

X Geni: Transkripsiyonel ve transaktivatör görevi olan X proteinini kodlar. X proteininin HBV genomunda spesifik bir bölgeyi etkileyerek tüm viral genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir (15).

HBsAg'nin 5 ayrı antijenik determinantı vardır. Bunlar; a, d, y, w, r dir. HBsAg partiküllerinin tümünde “ a “ antijenine ek olarak, d veya y ile w veya r antijenleri bulunur. HBsAg'nin, ayw<sub>1</sub>, ayw<sub>2</sub>, ayw<sub>3</sub>, ayw<sub>4</sub>, ayr, adw<sub>2</sub>, adw<sub>4</sub>, adr olmak üzere sekiz subtipi gösterilmiştir. HBsAg subtiplerinin coğrafi dağılımları, epidemiyolojik faktörlerle ilişkileri üzerinde durulmuştur. Bir çalışmada Gianotti- Crosti sendromunun

sadece ayw subtipi ile görüldüğü kaydedilmektedir (17). Yine Japonya’da yapılan bir çalışmada adr subtipi ile enfekte olan hastalarda HBeAg’nin anti-HBe’ye serokonversiyonunun geç olduğu, bu nedenle adr taşıyıcılarında kronik KC hastalığı riskinin daha fazla olduğu kaydedilmiş ise de, HBsAg subtipleri ile klinik sonuçlar arasında bir ilişki kurulamamıştır (17). Ülkemizde ayw subtipi dominanttır (18).



**ŞEKİL – I:** HBV'nin genom yapısı ve genlerin yerleşim bölgeleri

### HBV Varyantları:

Son yıllarda HBV suşlarında gösterilen genetik varyasyonlar, hastalığın epidemiyolojisi ve seyri yanısıra, aşı ile korunma olgusunu da önemli oranda etkilediğinden, virolog ve moleküler biyologların ilgisini çekmektedir.

Özellikle RNA virüsleri ve retro virüslerde viral genotiplerin varlığı ve aynı konakta çeşitli varyantların bir arada bulunabileceği gösterilmiştir. Bu heterojenite RNA replikasyonu ve revers transkriptaz esnasında olması gerekenden farklı bir nükleotidin devreye girmesinden kaynaklanır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın retrovirüslerin replikasyon yöntemlerini kullanmalarından ve replikasyon esnasında, pregenomik RNA ara kodlamasını kullanması sebebiyle diğer DNA virüslerine oranla HBV'de fazla oranda mutasyona rastlanması doğaldır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen nükleotid farklılıkları, HBV suşları arasında % 12 oranında görülmektedir.

### HBV suşlarında görülen mutasyonlar:(19)

1. Prekor bölge mutantları
2. Kor bölge mutantları
3. Kılıf bölgesine ait mutasyonlar
4. Pre – S bölgesine ait mutasyonlar
5. Seronegatif HBV infeksiyonları
6. HBX mutantları

Prekor / kor genlerindeki mutasyonlar sonucunda bu bölgelerde kodlanan antijen farklılaşmakta ve bu durum, kronik HBV infeksiyonlarının patogenezi etkilemektedir. Kılıf proteinlerine (antijenlerine ) ait mutasyonlar ise ya HBsAg'nin rutin tarama testleri ile saptanmamasına veya varolan anti HBs'lere rağmen bireylerin yeniden HBV ile enfekte olması gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır.

HBV Epidemiyolojisi: HBsAg ve anti-HBs gibi serumda kalıcı göstergelerinin varlığı sayesinde HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmiştir. Enfeksiyonun dağılımı çeşitli coğrafi bölgelerde çok değişkenlik gösterir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgeler Kuzey Amerika, Avustralya, Batı ve Kuzey Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerdir. Prevalans %1'in altındadır(20,21). Enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve yetişkinlerde görülür, vakaların 2/3'ü 15-29 yaş grubundadır. Cinsel temas ( %35 ) en önemli bulaşma nedenidir. Genel popülasyonda Hepatit B insidansı düşük iken homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller ve IV uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve bazı etnik gruplarda enfeksiyon endemiktir.

Ortadoğu, Akdeniz havzası, Güneydoğu Avrupa, Orta-Latin Amerika, Rusya ve Japonya gibi orta endemisite bölgelerinde HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında değişmektedir. Türkiye de bu grupta yer alır. Bu bölgelerde enfeksiyon en sık çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Bu bölgelerde taşıyıcı annelerdeki düşük oranda HBeAg pozitifitesi nedeniyle perinatal bulaş nadirdir. Bu durum Türkiye içinde geçerlidir (22). En önemli bulaş horizontal yoldur.

Asya ve Afrika gibi endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. 10 yaşına kadar nüfusun % 70-90'ı enfekte olmaktadır. HBV ne kadar erken alınır, asemptomatik enfeksiyon ve taşıyıcılık o kadar fazladır. Asya'da perinatal bulaşma daha önemli iken Afrika'da bulaşma daha çok 1 yaşından büyük çocuklarda aile içi horizontal yolla olmaktadır. ( Tablo – IV )

	<b>Düşük Bölgeler</b>	<b>Orta Bölgeler</b>	<b>Yüksek Bölgeler</b>
<i>HBsAg taşıyıcısı</i>	< % 2	2-7	8-20
<i>Seropozitivite % (HBsAg+AntiHBs)</i>	4-6	20-60	70-90
<i>Coğrafi dağılım</i>	Kuzey Amerika Batı-Kuzey Avrupa Avustralya Y.Zelanda	Doğu-Güney Avrupa, Ortadoğu, Türkiye; Akdeniz havzası,Orta Asya, Japonya, Güney Amerika	Güneydoğu Asya Çin, Pasifik, Afrika, Alaska, Amazon
<i>Enfeksiyonun alındığı yaş</i>	Yetişkin	Çocuk- Yetişkin	Yenidoğan, çocuk
<i>Başlıca bulaş yolu</i>	Cinsel temas, perkütan, diğer	Horizontal	Perinatal Horizontal

**TABLO – I:** Dünyada HBV'nün endemisitesi (20,21,23)

Endemisitenin benzer olduğu bölgelerde bulaşma yolları risk grupları açısından farklılık gösterir. Sağlıklı bireyler arasında taşıyıcılık oranı; tropikal bölgelerde ılıman bölgelerden, erkeklerde kadınlardan, genç çocuklarda yetişkinlerden, kırsal kesimde şehirden ve bazı topluluklarda, kötü sosyo – ekonomik şartlarda daha yüksektir. Yaşla beraber antikor prevalansı da artar (23).

Ülkemiz genel taramalarda ortaya konan % 3.9-12.5 arasındaki HBsAg seroprevalansı değerleri ile orta derecede endemik bir ülke konumundadır (6,7). Son 20 yıl içinde ülkemizde çocukluk çağında B hepatiti sıklığını araştıran çalışmalar gözden geçirildiğinde bölgesel olarak ve zaman içinde çocuklarda HBV enfeksiyonu sıklığı açısından

bazı farklılıklar gözleendiği dikkat çeker. İstanbul'da 1990 yılında 320 viral hepatitli çocuğun içinde olguların %24'ünden HBV sorumlu bulunmuştur (24). Aynı bölgede sağlıklı çocuklarda yürütölen daha sonraki çalışmalarda 0-15 yaş arasında HBsAg sıklığı % 2.7, anti HBc sıklığı ise 1994 yılında %6.48 iken 1998 yılında %15.9 olarak saptanmıştır. Ege bölgesinde İzmir'de 21559 kişiden oluşan geniş bir çalışma grubunda 0-15 yaş arası çocukların %1.2'sinin HBsAg pozitif ve bütönde %5.5'inin HBV ile temaslı olduğu ortaya konmuştur, aynı çalışmada HBV enfeksiyonu oranının %52.61 ile 56-60 yaş arasında zirve yaptığı dikkat çekmektedir (25). Eskişehir 7-18 yaş arası %0.48'lik HBsAg ve %3.73'lük anti HBc pozitifliği ile ölkemizde çocukluk ağında HBV enfeksiyonu sıklığının en düşük olduğu bölge gibi gözökmektedir (26). Çocukluk çağını kapsayan diğer çalışmalarda doğuya doğru ilerlendikçe HBsAg ve anti HBc pozitiflik oranlarının arttığı ve ilk 6-15 yaş içerisinde sırasıyla %3.09-9.8 ve %19.3-20.4'e ulaştığı görölür (27,28). Hepatit B'nin hem akut hepatitler arasındaki sıklığını hem de sağlıklı çocuklardaki bölgesel seroprevalansını araştıran bir çalışma ise 1996-97 yıllarında Çukurova ve yöresinde çocukluk çağında akut hepatitlerin %35.8 gibi önemli bir oranının HBV'e bağlı olduğunu göstermiş; 0-15 yaş arası sağlıklı ocuklarda HBsAg pozitifliğinin %8'e vardığı ortaya koymuştur (29).

### HBV' nin Bulaşma Yolları:

Hepatit B'nin yayılmasında en büyük etken Dünya'da 400 milyonluk büyük bir rezervuar olan taşıyıcılardır. HBV'nin en yoğun bulunduğu vücut sıvıları sırasıyla, kan, semen ve vajinal sekresyonlardır. Bunların dışındaki diğer vücut sıvıları da ( tükürük, ter, gözyaşı, süt, nazofarengeal sıvılar ) potansiyel olarak enfeksiyözdür (21,30,31). Ancak dışkıda bulunmaz. Tükürükte bulunduğu için insan ısırganı ile bulaşabilir. HBV' nin 4 ana bulaşma yolu vardır:

1. Perkütanöz ( parenteral )
2. Perinatal
3. Horizontal
4. Seksüel

Perkütan bulaşmada, virüsle kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi aletler, enjektör, intravenöz ilaç kullanımı, dövme, akupunktur, diş fırçası, müköz membranlara sıçrama gibi nedenlerle bulaşır. Bu nedenle hemofili başta olmak üzere, sık kan ve kan ürünleri verilen hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz hastaları HBV için en riskli hastalardır (23). Doğal olarak bu bulaş zincirinin net bilinen ilk halkası kan ve kan ürünleridir. Taşıyıcılık oranı yüksek olan ülkemizde 1986'dan itibaren kan bankalarında tarama testlerinin uygulanması, 1987'den itibaren de tek kullanımlık enjektörlerin uygulamaya konması ile bulaşıcılık oranlarında belirgin bir azalma görülmüştür. Kapı kolu, mobilyalar, diyaliz gereçleri ve malzemelerin üzerinden alınan sürüntü örneklerinin % 11-21'inde HBsAg ( + ) bulunmuştur. Bu dış ortamlarda virüs uzun süre stabil kalmamakla birlikte bulaşabilir. Yine endemik bölgelerde HBV'nin yaygınlığından sivri sinekler sorumlu tutulmuşsa da, günümüzde sadece mekanik bir etken oldukları, HBV bulaşmasında önemli rolleri olmadığı kabul edilmektedir (32).

Perkütan HBV bulaşı tüm endemisite bölgelerinde görülür.



Horizontal bulaşmada özellikle aynı evde yaşayanlar arasında geçiş önemlidir (23,30). Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve sosyo-ekonomik durum HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (30). Horizontal bulaşın kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilir (21).

Perinatal ( vertikal ) geçişte, annede HBsAg ve HBeAg pozitif ise bebeğe bulaştırma % 70-90, bebeklerde kronik enfeksiyon gelişme riski % 90, annede HBeAg negatif ise perinatal enfeksiyon bebeklerin %10-40'ında görülmekte, bu bebeklerin % 40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Perinatal bulaşmanın kesin şekli bilinmemekle beraber, % 10 kadarının in utero alındığı, büyük bir kısmının doğum sırasında kan ve vücut sıvılarının yutulması ile geliştiği kabul edilir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat formül süt veya anne sütü ile beslenme arasında HBV enfeksiyonu açısından fark bulunmadığı için bu bebeklerin üstün özellikli anne sütünden mahrum bırakılmamaları gerekir (22).

#### Klinik ve Laboratuvar:

Akut B hepatitinin klinik gidişi akut A hepatitinden ayrılamazsa da çocukluk çağında genellikle subklinik seyreder. Subklinik hepatitte hastalar asemptomatik, fizik muayeneleri normal olduğu halde serum transaminaz düzeyleri genelde yüksek bulunur. Semptomatik akut B hepatitinde ise sarılık ağır veya hafif bulunabilir veya hiç bulunmayabilir. Sarılıktan bir hafta kadar önce ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar vardır. Hastaların %10-20'sinde sarılığın ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce serum hastalığına benzer bir klinik tablo görülür ve genellikle 2-10 gün içinde sekel bırakmadan düzelir. Bu dönemde serum transaminazları ve serum bilirubinleri yükselmeye başlamıştır. Serum bilirubin düzeyi 2.5 mg/dl üzerine çıktığında önce sklera, daha sonra ciltte sarılık fark edilir. Geçici

nötropeni ve lenfopeniyi relatif lenfositoz izleyebilir. Karnın sağ üst kısmında ağrı, idrar renginde koyulaşma, gayta renginde açılma fark edilir. Sarılığın ortaya çıkmasından sonra genellikle prodrom bulguları azalır. Hepatomegalinin yanında vakaların %10-20'sinde splenomegali ve lenfadenopati de bulunabilir. Sarılıklı dönem çocuklarda 2-3 hafta, erişkinlerde 4-6 hafta kadar sürer. Tam klinik ve biyokimyasal düzelme ise sarılığın başlangıcından 3-4 ay sonra oluşur (15).

HBsAg pozitifliği HBV enfeksiyonu tanısına yardımcı olduğu halde klinik hastalığın ağırlığı ile korelasyonu zayıftır. Hatta KC hücre harabiyeti serumdaki HBsAg titresini ile ters ilişkilidir. Örneğin; immunitesi zayıf hastalarda titreler yüksek, fulminan hepatitte düşüktür. Bu gözlemler Hepatit B'deki KC hücre harabiyetinin derecesi ile klinik gidişin dolaşımdaki HBsAg miktarından çok hastanın HBV'na olan immun cevabına bağlı olduğunu düşündürmektedir (33).

HBV'ne bağlı akut hepatitte virüs alındıktan sonra serumda saptanabilen ilk marker HBsAg'dir. En erken 1-2 hafta, en geç 11-12 hafta sonra pozitifleşir. HBsAg'nin pozitifleşmesinden ortalama dört hafta ( 1-7 hafta ) sonra hepatit bulguları ortaya çıkar. Normalde HBsAg'nin sarılıktan 1-6 hafta sonra negatifleşmesi beklenir, ancak bu 20 haftaya kadar uzayabilir.

Akut B hepatitinde HBsAg %5-10 oranında semptomlardan önce negatifleşir, bu hastalarda tanı Anti – HBc IgM pozitifliği ile konur. HBsAg'nin altı ay sonra hala pozitif olması HBV taşıyıcılığını gösterir (34).

Yöntem grubu	Saptanabilen minimal HBsAg miktarı ( ng/dl )
1.jenerasyon testler ( CIE... )	1000
2.jenerasyon testler LA	50-100
RPHA (%1)	100
RPHA (%0,1)	10-20
3.jenerasyon testler RIA / ELİSA	0.1-1

**TABLO-II:** HBsAg'nin saptanmasında kullanılan yöntemler ve duyarlılıkları

HBeAg, HBsAg ile aynı zamanda veya birkaç gün sonra ortaya çıkar ve onun kaybolmasından hemen önce kaybolur. Semptomların başlamasından 10 hafta sonra HBeAg'nin pozitif olması persistan enfeksiyonu düşündürür. Anti-HBe, HBeAg kaybolduktan hemen sonra pozitifleşir ve bir iki yıl süre ile pozitif kalabilir (35).

Anti HBc IgM, HBsAg'den 3-5 hafta sonra pozitifleşir, HBsAg pozitif kaldığı sürece titresini artırır, negatifleştikten sonra düşmeye başlar. Akut hepatit sırasında anti-HBc aktivitesi IgM tipindedir, akut enfeksiyondan 6 ay kadar sonra ise Anti-HBc IgG pozitifleşir. Dolayısıyla anti-HBc IgM pozitifliği 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyona, anti-HBc IgG pozitifliği ise geçirilmiş akut B hepatiti veya kronik B hepatitine işaret eder (15,36).

Anti-HBs genellikle HBV alındıktan 4-12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan temizlenmesini takiben pozitifleşir. Ancak immun kompleks oluşumu görülen Gianotti Crosti sendromu ile artritli hastaların % 10-

20'sinde Anti-HBs, HBs antijenemisi sırasında saptanabilir (15). Kronik B hepatitli hastaların % 10-20'sinde düşük titrede Anti-HBs bulunabilir. Bu antikor genel durum determinantı "a" ya karşı değil, HBsAg'nin diğer subtip determinantlarına karşı gelişir, ancak klinik önemi yoktur (9).

HBsAg ve Anti-HBs'nin negatif olduğu pencere dönemi klinik hepatitten 4-5 hafta sonra ortaya çıkar, 2-3 hafta sürebilir. Bu devrede sadece Anti-HBc IgM pozitifdir. Hepatit B geçiren hastalarda Anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliğinin genellikle ömür boyu devam ettiği kabul edilir (37).

HBV'nin aktif replikasyon ve entegrasyon dönemi olmak üzere iki ayrı dönemi olduğu düşünülmektedir. Aktif viral replikasyon sırasında HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifdir, HBcAg ve HBeAg hepatosit yüzey membranı üzerindedir. Bu dönemde hastanın enfektivitesi çok fazladır ve hepatic enflamasyon hızla gelişir. HBV DNA'sının hepatosit nükleusuna entegre olması ile HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olur, kanda sadece HBV'nin inkomplet formları görülür, intakt virion partikülü bulunmaz ve hepatositlerden bol miktarda HBsAg sekrete edilir (33). HBeAg pozitifliği virüs replikasyonunun aktif olarak devam ettiğini, Anti-HBe'nin pozitifleşmesi ise genellikle enfektivitenin nispeten azaldığını göstermektedir. Ancak virüs sentezini daha hassas olarak gösteren testler HBV DNA ve DNA polimerazdır (38).

HBV DNA'sı önceleri dot blot hibridizasyon yöntemi ile ölçülürken, son 10 yıldır daha hassas bir yöntem olan PCR ile araştırılmaktadır (38,39). HBV DNA ve DNA polimeraz, Hepatit B'nin inkübasyon döneminde serumda belirir. Organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını ( replikasyonunu ) gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma olasılığı fazladır. Akut Hepatit B'de transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde düşmeye başlar.

HBsAg negatif olan kişilerin kanlarında PCR yöntemiyle HBV DNA'sına rastlanması, HBV'nin eradike edilmesindeki zorluğun bir göstergesi ise de, PCR'ın çok hassas bir yöntem olması nedeniyle enfekte edemeyecek kadar düşük düzeydeki HBV'yi de gösterebileceği unutulmamalıdır. HBV enfeksiyonundan sonra kimi hastalarda HBsAg negatifleştiği halde HBV DNA'sının persistansı, HBV genomunun enfeksiyon sırasında geçirdiği mutasyonlara bağlanmaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda HBsAg sentezinin azaldığı, HBeAg yapımının durduğu ve viral replikasyonun yapılamadığını gösteren çalışmalar vardır (40).

İlk bulunduğu zaman HBeAg'nin karaciğer harabiyetinin ağırlığı ve viral replikasyon derecesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de HBeAg'nin viral siklustaki görevi, persistan enfeksiyondaki yeri kesin olarak bilinmemektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif olduğu halde karaciğer bozukluğu olmayan, anti-HBe pozitif olduğu halde kronik karaciğer harabiyeti olan, HBeAg negatif olup PCR yöntemiyle serumlarında HBV DNA saptanan, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalar olması bu şüpheleri desteklemektedir (41). Yeni iki çalışma, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalarda, HBV genomunun prekor bölgesinde oluşan bir nokta mutasyonu sonucunda prekor proteini HBeAg'nin yapılamadığını ortaya koymuştur (42,43). Komplikasyonsuz akut hepatit geçiren hastalarda bu mutasyona rastlanmaması fulminan hepatitin patogenezinde HBV genomundaki mutasyonların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre pre – S<sub>1</sub> Ag'nin varlığı, HBeAg'ye oranla replikasyonu daha kesin olarak göstermektedir. Bu antijen HBsAg ile birlikte belirir ve kronikleşme olmayacaksa ondan önce kaybolur.

Virüsün fazla miktarda alınması fulminan hepatite yol açmaması, sadece inkübasyon süresini kısaltması, normal karaciğer histolojisi ve fonksiyonları olan asemptomatik HBV taşıyıcılarının olması virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını düşündürmektedir. Persistan enfeksiyon ve fulminan hepatit gelişmesinin kişinin immun cevabına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş, persistan enfeksiyondan supresör T lenfositlerin artması, sitotoksik T lenfositlerin fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur (41,44). Fulminan hepatitte ise abartılmış bir immun yanıtın sorumlu olduğu kabul edilmektedir. HBsAg'nin hızla temizlenmesi ağır karaciğer harabiyetine eşlik eder ve fulminan tablo düzeldikten sonra bu hastaların taşıyıcı olmaları çok nadirdir (37).

Prognoz : B tipi viral hepatitte şifa % 85-90 arasında değişir. Mortalite oranı % 1 civarındadır. Kronik hepatit ve kronik asemptomatik taşıyıcılık % 10' dur.

Komplikasyonlar :

**1 ) Post hepatit sendromu:** İyileşme döneminde bazı hastalarda iştahsızlık, kilo alamama, karaciğer bölgesinde duyarlılık gibi subjektif şikayetler mevcut olmasına rağmen objektif bulgu yoktur.

**2 ) HBsAg taşıyıcılığı :** HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun sürmesi, klinik ve biyokimyasal bulguların normal olması asemptomatik HBV taşıyıcılığı olarak tanımlanır. HBV'nin hepatoselüler karsinoma zemin hazırladığı düşünülmektedir (45). Tayvan'da 22.707 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada HBsAg pozitif olan orta yaşlı erkeklerde hepatoselüler karsinom insidansının HBsAg negatif olanlara göre 223 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (46). Ancak yapılan başka bir çalışma bu görüşü desteklememektedir (47). ABD, Güney Afrika, Almanya, Türkiye, İtalya, Hindistan, İspanya, Japonya, Çin, Vietnam, Mozambik, Suudi Arabistan, İsrail ve Güney Korede yapılan kollabore

bir çalışmada hepatoselüler karsinomun HBV ile değil, endemik ülkelerde aflatoksine maruz kalınmasının p53 gen mutasyonuna yol aması sonucu gelişebileceğinin istatistiksel bulguları verilmiştir (47).

**3 ) Kronik hepatitler :** Kronikleşme oranı % 10 civarındadır. Başlıca kronik hepatit tipleri; kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve kronik lobüler hepatittir.

Tedavi: B tipi akut viral hepatitin spesifik tedavisi yoktur. Ancak fulminan, subfulminan, kolestatik form ve hepatitin diğer hastalıklarla komplike olduğu durumlarda ( diyabet, hipertiroidi ve diğer metabolik hastalıklar ) hastanede yatırılmalıdır. İstirahatin gerekliliği karaciğer kan akımının dinlenme sırasında en iyi olduğu prensibine dayanır. Ayakta kan akımı % 40, Egzersizde %80-85 arasında azalır. 2-4 haftalık yatak istirahati yeterlidir.

Diyette kısıtlama söz konusu değildir. Aşırı protein kısıtlaması, fulminan ve subfulminan formda, koma tehdidi olan hastalarda uygulanmalıdır. Steroid kullanımı, karaciğer nekrozu derecesini değiştirmez, iyileşmeyi hızlandırmaz ve bağışıklığa yardımcı olmaz. Bugün için fulminan ve subfulminan formda bile verilmesi önerilmez. Ayrıca levamisol, transfer faktör ve silimarinin yararları söz konusu değildir. Anti epileptik, anti tiroid ve anti tüberküloz ilaçlar kullanılmamalıdır. B tipi akut viral hepatitli hastalarda gebelik söz konusu ise, gebelik devam ettirilmelidir (48).

Çocuklarda yıllardır özellikle HBeAg pozitif olanların tedavisinde alfa interferonlar kullanılmaktadır. Tedaviyi, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün replikasyonunun durumu ve karaciğerdeki enflamasyonun derecesi etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda tedaviye yanıtın erişkinlerden farklı olmadığı görülmüştür. Serum transaminaz düzeyleri yüksek olanlarda, enfeksiyon yenidoğan döneminden sonra alındığında,

HBeAg ve HBV DNA gibi viral replikasyon göstergelerinin pozitif olduğu, HBV DNA titrasyonunun düşük olduğu ve karaciğerde akut enflamasyonun tesbit edildiği çocuklarda alfa interferona cevap daha iyi bulunmuştur. Bu nedenle tedaviye başlamak için yukardaki kriterler konsensüs kararı olarak alınmıştır (49). Viral yükü çok yüksek olan ve alfa interferona yanıt alınamayan hastalarda lamivudin de tedaviye eklenebilir, ancak bu tedavinin etkinliğini değerlendirecek yeterli sayıda çalışma yoktur. Erişkinlerde olduğu gibi pegylated interferon, DNA aşılı, antisense oligonükleotidler, gen tedavisi umut verici tedaviler olarak gözükmemektedir (50).

**Korunma** : Gelişmekte olan ülkelerde çok fazla kişi HBV ile enfekte olup, toplumun %15'i HBV enfeksiyonunu doğum sırasında ve çocukluk döneminde kazanmaktadır (51). Ülkemizde yıllık akut viral hepatitli olgu sayısının 200 binin üzerinde olduğu kabul edilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasını B hepatiti oluşturmaktadır (52). HBV enfeksiyonu, yüksek mortalite ve morbiditesi ve de 1982 yılından beri etkin aşısının varlığından dolayı önlenemez hastalıklar arasında odak noktası olmuştur.

***Ig ile temas öncesi korunma:*** 1970'lerdeki ilk çalışma, saptanabilir düzeyde anti HBs içeren immunglobulinin temastan önce verilmesinin Hepatit B'ye karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur (53). 1974'te Szmuness ve arkadaşları (54) düşük titrede anti-HBs içeren ve HBIG olarak tanımladıkları yüksek titrede anti-HBs içeren Ig'i, enstitülerde yaşayan çocuklarda tedavi edilmeyen grupla karşılaştırmalı kullandıklarında belirgin biçimde hepatit enfeksiyonu sıklığını önlediğini ortaya koymuşlardır. ABD'de üretilen HBIG, RIA ile 1/100.000 veya daha yüksek titrede anti HBs içermektedir.



### **Temastan sonra immunglobulin ile korunma:**

- HBV içeren materyalin deri yoluyla inokulasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara teması
- Akut olarak viral Hepatit B geçiren kişi ile yakın temas
- Hepatit B'li anneden bebeğine fetal, neonatal temas ile bulaşma

Bu sayılan durumlarda HBIG üstün koruyuculuk sağlar (53).

Hastalık kontrol merkezi ( CDC ) tüm gebe kadınların, HBsAg taramasından geçirilmesini ve eğer pozitif ise yenidoğanın derhal HBIG ve aşı ile immunprofilaksiye alınmasını önermektedir (55). Enfekte anneden doğan bebekler immunize olduktan sonra anneden izole edilmesine gerek yoktur. Bağışık kişileri aşılama gereği yoktur. HBV taşıyıcılarını aşılamanın zararı olmadığı gibi, yararı da olmadığından kar – zarar hesabı yönünden ekonomik kayıptır.

**Hepatit B aşısı:** Hepatit B'ye karşı aktif immunizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971 – 1973 yıllarında HBV içeren serumun kaba immunojen preparatları ( MS-2 suşu, subtip ayw ) kullanılarak araştırılmıştır (56). İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır. 1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir. Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılardan kadar etkin ve emin bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı ( Engerix B, Smith Kline RIT ) 1989'da FDA onayı almıştır. Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg ( > %95 ) içerir. Bu aşılardan 10-40 mikrogram HBsAg/ml olarak paketlenmişler, adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir. ABD'de lisans almış aşılardan her yaş grubuna 3 doz olarak ( ilk 2 doz birer ay ara ile, 3.doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere ) deltoid

kas içine uygulanmaktadır. ( 2 yaş altında uyluğun ön yüzü tercih edilmektedir.) Alternatif bir şema olarak 4 doz ( ilk 3 doz birer ay ara ile, 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere ) önerilmektedir (57). Birinci doz sağlıklı erişkin ve çocuklarda % 75-80 oranında saptanabilir antikor oluşturmaktadır. Antikor titresi göreceli olarak düşüktür( 50-300 ml U / ml ). Son doz, sağlıklı erişkinlerde %90'dan fazla oranda, çocuk ve bebeklerde %95 oranında antikor oluşturur. Antikor titresi de artmaktadır( erişkinlerde 1.000-3.000 mIU / ml, çocuklarda 5.000 mIU / ml ). Son çalışmalar aşının daha yüksek antikor oluşturduğunu göstermektedir. 3-4 aya kadar gecikmiş 2.doz aşı, şemayı tamamlamaya engel değildir.

***İmmun yanıtı etkileyen faktörler:*** Hepatit B aşıları için bildirilen tüm çalışmaların sonuçlarına göre immunojenitenin çok yüksek olmasına karşın, kimi kişilerde hem plazma hem de rekombinant aşılar için serokonversiyonu olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri bildirilmiştir. İmmunojeniteyi etkileyen faktörler konağa ilişkin ve immunizasyon faktörleri olarak iki ana grupta incelenebilir:

1. Konağa ilişkin faktörlerin başlıcalarını yaş, cins, şişmanlık, vücut kitle endeksi, konağın immün kompetansı, sigara içme ve genetik faktörler oluşturmaktadır.
2. İmmunojeniteyi etkileyen aşıya ilişkin özellikler inokulasyon yeri, adjuvan tipi, aşının dozu ve aşı şemasını içermektedir. Aşının maliyetini azaltmak amacıyla 1 / 10 oranında azaltılmış doz ile intrakutan inokulasyon, dünyanın değişik ülkelerinde denenmiştir. Kas içi inokulasyona görecelikle alınan sonuçlar standardın altındadır.

Temas sonrası aşı ile profilakside, artan aşı dozu miktarı ile immün yanıtın en yüksek noktaya ulaşması yanı sıra, immün yanıtın

abuk oluşması da çok önemlidir. Genel olarak 0, 1, 2, 12’li şema çabuk antikor yanıtının oluşması için temas sonrası profilakside tercih edilir.

Hepatit B aşılanmasının immunolojik etkisini arttırmak ile ilgili yaklaşım, HBsAg aşısı içine pre S gen ürünleri olan polipeptitleri eklemek olmuştur. S ve pre S gen ürünlerine karşı immun yanıt, major histokompatibilite kontrolü altındadır. Hayvan denemelerinde S bölgesinde yanıtsızlık, aşıya pre S gen ürünlerini ekleyerek ortadan kaldırılabılır. HBsAg gen aşısına pre S gen ürünleri eklenmesinin HBV aşısına karşı uzun süren korunma için önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Aşı preparatına pre S gen ürünlerinin eklenmesinin yanıtsızlarda immunojeniteyi arttıracığı konusu tam açıklığa kavuşmamıştır.

***Hepatit B aşısı ile uzun süreli korunma:*** Aşılama tamamlandıktan sonra antikor titresinin düşüşü yedi yıl süre ile incelenmiştir. Anti-HBs düzeyi, aşılı kişilerde başlangıçta hızlı düşmekte, bundan sonra düşüş yavaşlamaktadır. Çocuklar ve adölesanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyi erişkinlere göre daha uzun süre devam etmektedir. Bazı araştırmalarda, zamanla anti-HBs düzeyleri düşük ya da saptanabilecek düzeylerin altında bulunsa da immunolojik hafızanın en az 15 yıl veya daha uzun süre devam ettiği ve aşının akut klinik enfeksiyonuna ve kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (58).

Aşılama sonucu oluşan antikorların nötralize edemediği kaçak mutant virüsler saptanmıştır.

Son zamanlarda araştırmacılar Hepatit B’ye karşı canlı aşı elde etme çabasındadırlar. Bunun için HBsAg, vaccinia virüs veya adenovirüs genomuna yerleştirilmektedir. Canlı aşılar ucuz, uygulanımı kolay ve uzun yarılanma ömrü olan aşılardır. Onkojen değildir, latent enfeksiyona neden olmazlar. Ayrıca aynı virüse birden fazla gen ekleyerek, birden

fazla antijene karşı immunizasyon sağlanabilir. Ancak, özellikle çocuklarda kitle immunizasyonunda ara sıra ağır yan etkiler ( milyonda 1-2 ölüm ve 1 / 50.000 postvaksinal ansefalit ) oluşmuştur. Ayrıca immun yetersizliği olanlarda canlı virüs aşılı sakıncalıdır.

### ***Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar:***

Hepatit B aşısı dünyanın birçok ülkesinde ve 1998 yılından beri ülkemizde rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Sağlık bakanlığı tarafından 2, 3 ve 9. aylarda tüm bebeklere aşı uygulanmaktadır. Bunun dışında risk gruplarındaki erişkinlerin de aşılması önerilmektedir. Bunlar:

- Sağlık personeli
- Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar ( hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz ünitesi hastaları ve çalışanları, sık ve büyük volümde kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar, mental retardasyonu olan ve bu kişilerin izlendiği merkezlerde çalışan kişiler, persistan Hepatit B antijenemisi olan kişilerle aynı evde yaşayanlar )
- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar ( Alaska Eskimoları, Hintli göçmenler )
- Askeri personel
- Cenaze yıkayıcıları
- Kan bankası çalışanları
- Seksüel yaşantıları nedeniyle yüksek risk taşıyanlar
- Mahkumlar
- IV ilaç kullananlar
- Gelişimsel engeli bulunanların devam ettiği gündüz bakımevleri ve okul programlarında HBsAg pozitif bir kişi olduğu bilindiğinde buralarda çalışan görevliler

**Booster doza yönlendiren ilkeler:** Son aşı dozundan 1-6 ay sonra immun durumu saptamak için kan alınır. Anti-HBs sonuçlarına göre şu gruplara ayrılır:

1. *Yanıt vermeyenler:* Anti-HBs saptanmayanlar
2. *Yeterli yanıt vermeyenler:* Anti-HBs pozitif, fakat konsantrasyon 10 mIU / ml altında
3. *Düşük düzeyde yanıt verenler:* Anti HBs konsantrasyonu 10 – 100 mIU / ml arasında
4. *Normal yanıt verenler:* Anti-HBs konsantrasyonu 100 mIU / ml üzerinde olanlar
5. *Yüksek düzeyde yanıt verenler:* Anti HBs konsantrasyonu 1.000 mIU / ml üzerinde olanlar

3 dozluk primer aşı serisi sonrasında koruyucu anti-HBs yanıtı (>10 mIU/ml ) vermeyen kişilere ( HBsAg pozitif oldukları saptanmadıkça ) yeniden 3 dozluk Hepatit B aşı serisi 0, 1, 6 ay takvimine göre uygulanmalıdır. İkinci aşı serisi için 0, 1, 4 aylık hızlandırılmış aşı takvimi de uygulanabilir. Primer aşı serisine cevapsız kişilerin % 30-50'sinde tekrar uygulanan 3 doz aşından sonra anti-HBs yanıtı gelişir. İkinci aşı serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra anti-HBs antikor düzeyine bakılmalıdır. Uygun aşı takvimine göre toplam altı doz aşı uygulanan kişilerin %50'sinden azında anti-HBs yanıtı gelişmez. Bu kişilerin başka bir aşı dozuna yanıt verme olasılıkları düşüktür. Bu kişiler HBV ile temas ettiğinde HBIG ile profilaksi uygulanmalıdır. Araştırmaların sonuçlarına göre, immunolojik yanıt 100 mIU / ml ve üzerinde olanlarda 5 yıl, 1.000 mIU / ml ve üzerinde olanlarda 7 yıl veya daha uzun süre devam etmektedir.

***İstenmeyen reaksiyonlar:*** Erişkinler ve çocuklarda en sık bildirilen yan etkiler, enjeksiyon yerinde ağrı ve 37.7 dereceyi geçen ateştir. Halsizlik, baş ağrısı ve iritabilite gibi hafif sistemik şikayetlerde bildirilmiştir. Anafilaksi 600.000' de birdir. Hepatit B aşıları ile ani bebek ölümü sendromu, kronik yorgunluk sendromu, diabetes mellitus ve multiple skleroz arasında ilişki yoktur (59).

***Hepatit B aşısının kontraendikasyonları:*** Aşı bileşenlerinin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlere aşı yapılmamalıdır. Orta ve ağır derece akut hastalığı olduğu bilinen kişiler de iyileşinceye kadar aşılanmamalıdır. Hepatit B aşısı immun yetmezliği olanlarda kullanılabilir ancak bu kişilerde aşuya antikor yanıtı suboptimal olabilir.

***Gebelik ve HBV aşısı:*** Gebe kadınlara aşı yapıldığında gelişmekte olan fetus üzerinde herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. HBV enfeksiyonu annede ağır hastalıkla ve yenidoğanda da kronik enfeksiyonla sonuçlanabileceğinden, gebelik durumu kadınların aşılanması için bir kontraendikasyon olarak kabul edilmemelidir.

## **MATERYAL VE METOT**

Çalışma grubu, 1 Mayıs- 1 Eylül 2007 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kliniğine hepatit dışı herhangi bir yakınma ile başvuran 9 ay – 8 yaş arasındaki 302 çocuktan oluşturuldu. Çalışma için gerekli etik kurulu onayı alındı. Vakalar polikliniğe başvurdıklarında yapılan çalışmayla ilgili vakanın anne veya babasına bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenlere aydınlatılmış hasta onam formu dolduruldu.

Kronik hastalığı olmayan, immunsupresif durumu bulunmayan, talasemi, hemofili, kronik böbrek yetmezliği, malignansi gibi sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerektirecek hastalığı bulunmayan, akut hepatit öyküsü bulunmayan hastalardan HBV göstergeleri olarak, HBsAg ve anti-HBs çalışıldı. Tüm hastaların isim, cins, yaş, sosyo-ekonomik durumu, aşı kartına göre aşılama durumları kaydedildi. Son doz aşıdan sonra geçen zaman göz önüne alınarak vakalar 9 ay-3 yaş, 3 yaş-5 yaş, 5 yaş-8 yaş olarak üç gruba ayrıldı. Tüm kan örnekleri venöz alındı, santrifüje edildikten sonra serumu alındı. Serum örnekleri – 40 derecede deepfreeze’de çalışma gününe kadar saklandı.

Çalışma: klasik mikroenzim immunoassay metodu ile yapıldı. Çalışmada tam otomatik enzim immunoassay cihazı ( başlangıçta serum örnekleri ve gerekli reaktifleri cihaza yerleştirdikten sonra test sonuçlarının yazıcıdan alınmasına kadar geçen tüm işlem kademelerini; “serum pipetleme – serum dilusyonu – inkubasyon – yıkama – reaktif pipetleme – okuma” sistematik bir şekilde gerçekleştirilebilen ) kullanıldı.

## **HBV İŞARETLEYİCİ ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ**

Clone sistem HBsAg ve Anti HBs testi “Sandwich” esasına dayanan bir EIA yöntemidir.

Serolojik tanı yöntemleri arasında en yaygın kullanılan ve bizim çalışmamızda da kullanılan, **ELİSA**, immunoreaktif ( antijen veya antikor ) tayini için işaretleyici olarak bir enzimin kullanıldığı, duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olan bir testtir(60). Bu test için kullanılan en uygun isim EIA ( Enzyme immunoassay )’dır. Bununla beraber patenti bir firmaya ait olan ELISA ismi daha çok yerleşmiştir.

Enfeksiyöz ajanın bulunmasına yönelik olarak pek çok EIA yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde aradığımız ajana karşı oluşturulmuş özel antikorlar solid yüzeylere bağlanmıştır. Bu solid yüzey, mikrodilusyon plağındaki mikro kuyucukların iç yüzeyi olabileceği gibi yuvarlak plastik ya da metal boncukların dış yüzeyi de olabilir (61).

ELISA, presipitasyonun katsayısı 1 olarak kabul edilirse, aglutinasyon ve kompleman birleşmesinden 300 kat, indirekt hemaglutinasyondan 600 kat, presipitasyondan 300 bin kat daha hassastır ve pikogram ( 1/10000000000 ) düzeylerinde ölçümler yapılabilir. Bu kadar duyarlı bir test olmasının nedeni, çok düşük miktarda bile olsa, oluşan Ag-Ab kompleksinin işaretlenmiş olmasıdır. Enzimin substrat ilavesi ile renk ortaya çıkarması, oluşan immunolojik reaksiyonun ölçülmesini sağlamaktır. ELISA’nın esasını oluşturan immunolojik reaksiyon prensiplerinden en çok kullanılanları; sandwich, yarışma ( competition ) ve antikor yakalama ( antibody capture ) metodlarıdır. Kullanılan tüm ELISA testlerinde bu prensipler esas alınır.



### ***Sandwich metodları:***

1. Antijen ( Ag ) Antikor ( Ab ) tayini: Bağlı olan katı faza sırasıyla Ag, aranan muayene maddeleri ve enzim işaretli spesifik Ab ilave edilir. Sonuçta enzim işaretli sandwich kompleksi oluşur. Substrat ilavesi ile oluşan rengin şiddeti Ag miktarı ile doğru orantılıdır. Çift Ab kullanıldığından bu yöntem "çift Ab sandwich metodu" da denir.
2. Antikor yakalama: Burada faza Ag bağlı durumdadır. Üzerine sırasıyla Ab, aranan numune ve enzimle işaretli anti – Human immunglobulin konur. Substrat ilavesiyle oluşan rengin şiddeti aranan Ab'ın miktarını gösterir.

### ***HBsAg TEST PROSEDÜRÜ***

1. Serum / Plazma ve kontroller monoklonal antikor ile kaplı olan mikrokuyucuklara dağıtılır.
2. Mikrokuyucuklarda pozitif örnek inkübe edildiği zaman kaplanmış monoklonal antikor ( solid faz antikor ) serumdaki HBsAg ile bağlanır.
3. Enzim peroksidaz ile belirlenmiş 2. monoklonal anti HBs ile tekrar inkübasyon sandwich immun kompleksinin mikrokuyucuklara bağlanmasını sağlar. ( solid faz antikor + HBsAg + Antikor Hidrojen Peroksidaz )
4. Reaksiyona girmeyen maddeleri elimine etmek için yıkama yapılır.
5. Substrat ilavesi yapılır ve inkübasyon sonrası reaksiyon durdurulur.

6. Sonuçlar, 450 nm dalga boyunda spektrofotometre tarafından okunur. Testin metodu kalitatif olduğu için normal olarak cut off hesaplanır ( cut off:  $N \pm 0,050$  ). Cut off değerinin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirilir.

### ***ANTI HBs TEST PROSEDÜRÜ***

1. Serum veya plazma ve kontroller purifiye human HBsAg ile kaplı mikrokuyucuklara dağıtılır.
2. Serum rneğinde Anti HBs varsa inkubasyon sonrası Anti HBsAg + HBsAg immunkompleksi katı faza bağlanır.
3. Yıkama ile reksiyona girmeyen fraksiyonlar uzaklaştırılır.
4. HBsAg – peroksidaz conjugate ile 2. inkübasyon sonunda, solid faz HBsAg + Anti HBs + HBsAg hidrojen peroksidaz sandwich'i oluşur.
5. Kromojen substrat ilavesi yapılarak 3. inkübasyondan sonra reaksiyon durdurulur.
6. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okunur.  
Testin değerlendirilmesinde;

*A ) Kalitatif sonuç:* Cut off değerinden yüksek çıkan değerler pozitif olarak değerlendirildi.

*B ) Kantitatif sonuç:* 0 – 10 – 20 – 50 – 100 mık / lt standartları kullanılarak log – log eğrisi çizdirilerek kantitatif metodla çalışıldı.

10 Ü altında: ( - )

10 – 100 Ü: zayıf immun cevap

100 Ü üzerinde: yeterli immun cevap, olarak değerlendirildi.

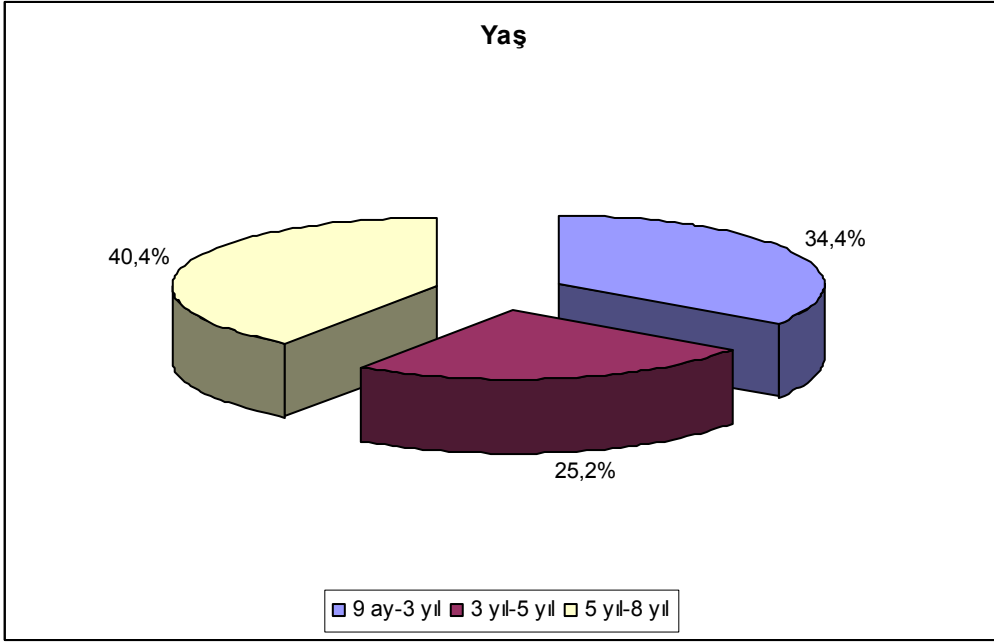
## **BULGULAR**

Çalışma 1 Mayıs 2007 – 1 Eylül 2007 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran, yaşları 9 ay ile 8 yıl arasında değişmekte olan; 141'i (% 46.7) kız ve 161'i (% 53.3) erkek olmak üzere toplam 302 çocuk üzerinde yapılmıştır. Ortalama yaş  $4.12 \pm 2.30$ 'dur.

**Tablo III: Olgulara ilişkin demografik özelliklerin dağılımı**

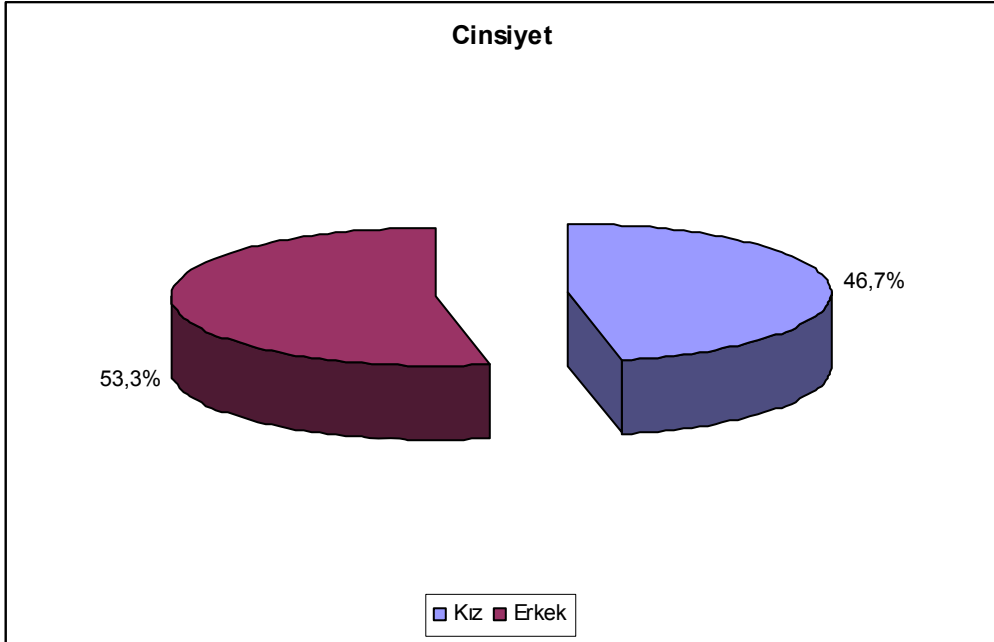
		n	%
Yaş	9 ay-3 yıl	104	34.4
	3 yıl-5 yıl	76	25.2
	5 yıl-8 yıl	122	40.4
Cinsiyet	Kız	141	46.7
	Erkek	161	53.3
Sosyoekonomik Düzey	Düşük	99	32.8
	Orta	163	54.0
	İyi	40	13.2

Olguların % 34.4'ünün yaş aralığı 9 ay ile 3 yaş arasında değişmekte olup; % 25.2'si 3 yaş-5 yaş ve % 40.4'ü 5 yaş ile 8 yaş arasındadır.



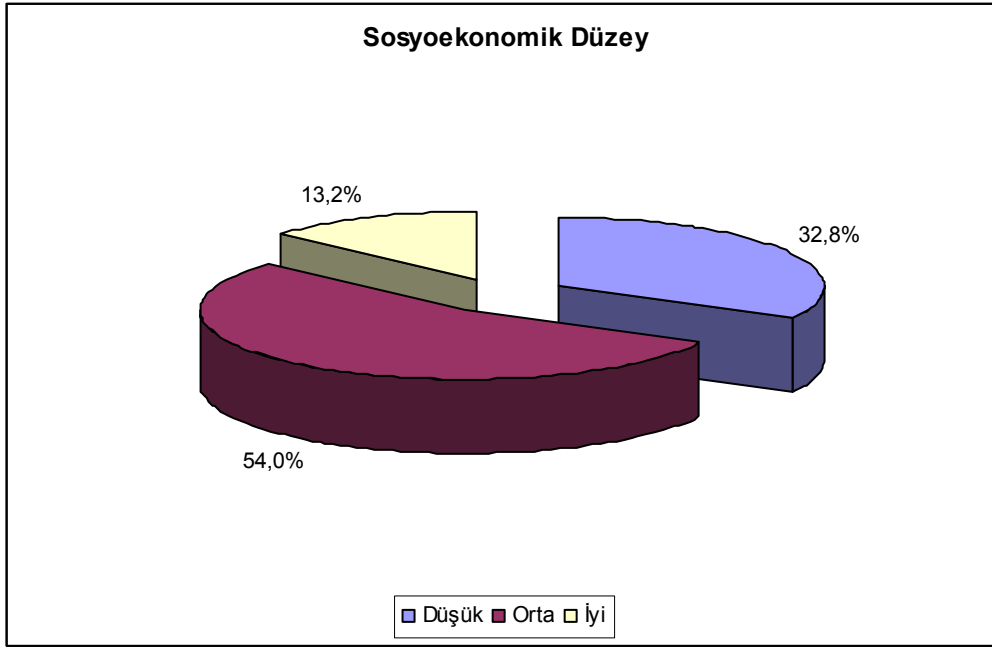
**Şekil II: Yaş grafiği**

Olguların % 46.7'si kız ve % 53.3'ü erkektir.



**Şekil III: Cinsiyet grafiği**

Olguların % 32.8'inin sosyoekonomik düzeyi düşük iken, % 54'ünün orta ve % 13.2'sinin ki iyidir.

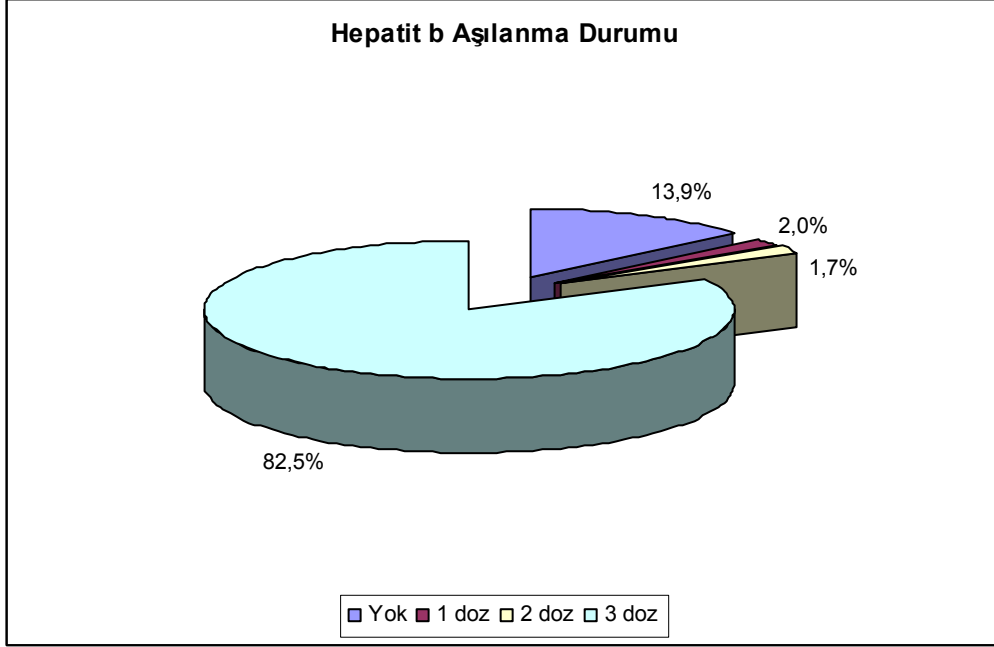


**Şekil IV: Sosyoekonomik düzey grafiği**

**Tablo IV: Hepatit b aşılama durumu, HBsAg ve anti HBsAg dağılımı**

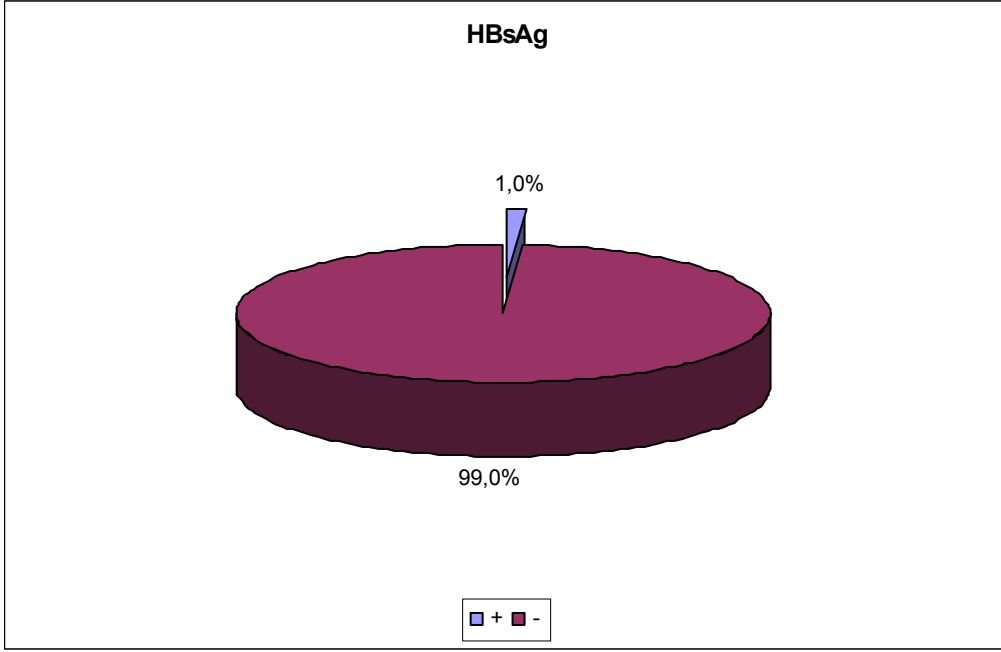
		n	%
<b>Hepatit B Aşılama Durumu</b>	Yok	42	13.9
	1 doz	6	2.0
	2 doz	5	1.7
	3 doz	249	82.5
<b>HBsAg</b>	+	3	1.0
	-	299	99.0
<b>Anti HBsAg</b>	+	251	83.1
	-	51	16.9

Olguların % 13.9'unda Hepatit B aşısı yapılmamışken, % 2'sine 1 doz, % 1.7'sine 2 doz ve % 82.5'ine 3 doz aşı yapılmıştır.



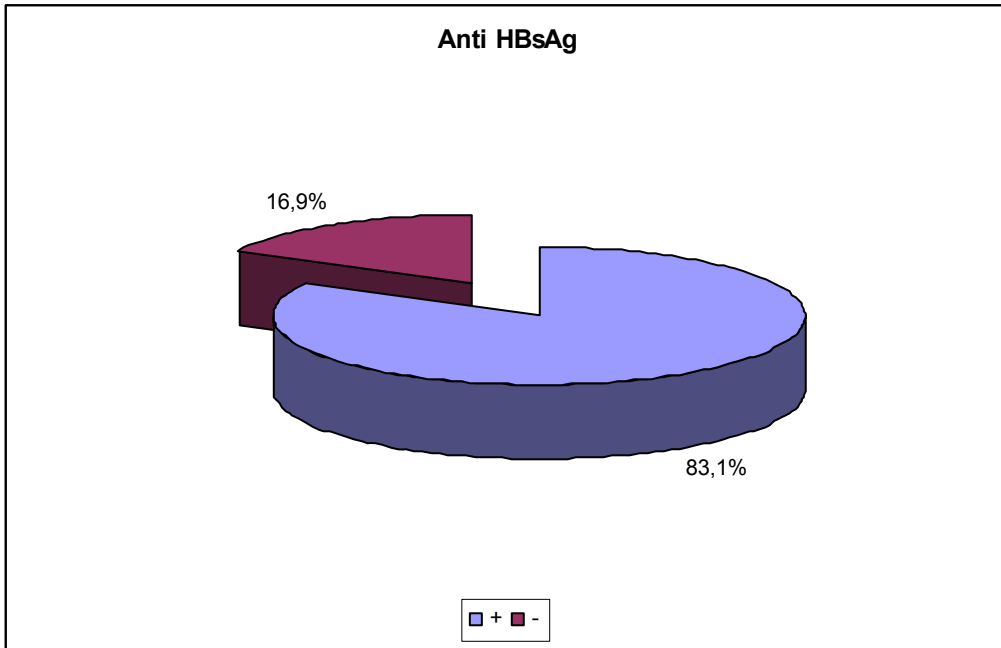
**Şekil V: Hepatit B aşılama durumu grafiği**

Olguların % 1.0'ında HBsAg pozitifdir.



**Şekil VI: HBsAg grafiği**

Olguların % 83.1'inde anti HBsAg pozitifdir. Anti HBsAg pozitif olan olguların Anti-HBsAg düzeyleri 5 ile 1000 arasında değişmekte olup; ortalaması  $319.45 \pm 359.87$ ; medyanı 149'dur.



**Şekil VII: Anti HBsAg grafiği**

**Tablo V: Yaş gruplarına göre sosyoekonomik düzey, Hepatit B aşılama durumu ve anti- HBsAg değerlendirmesi**

		Yaş			p
		9 ay – 3 yıl n (%)	3 yıl-5 yıl n (%)	5 yıl-8 yıl n (%)	
Sosyoekonomik Düzey	Düşük	33 (% 31.7)	24 (% 31.6)	42 (% 34.4)	<b>0.693</b>
	Orta	54 (% 51.9)	41 (% 53.9)	68 (% 55.7)	
	İyi	17 (% 16.3)	11 (% 14.5)	12 (% 9.8)	
Hepatit b Aşılama Durumu	Yok	8 (% 7.7)	5 (% 6.6)	29 (% 23.8)	<b>0.001**</b>
	En az 1 doz aşı	96 (% 92.3)	71 (% 93.4)	93 (% 76.2)	
Anti HBsAg	+	94 (% 90.4)	68 (% 89.5)	89 (% 73.0)	<b>0.001**</b>
	-	10 (% 9.6)	8 (% 10.5)	33 (% 27.0)	

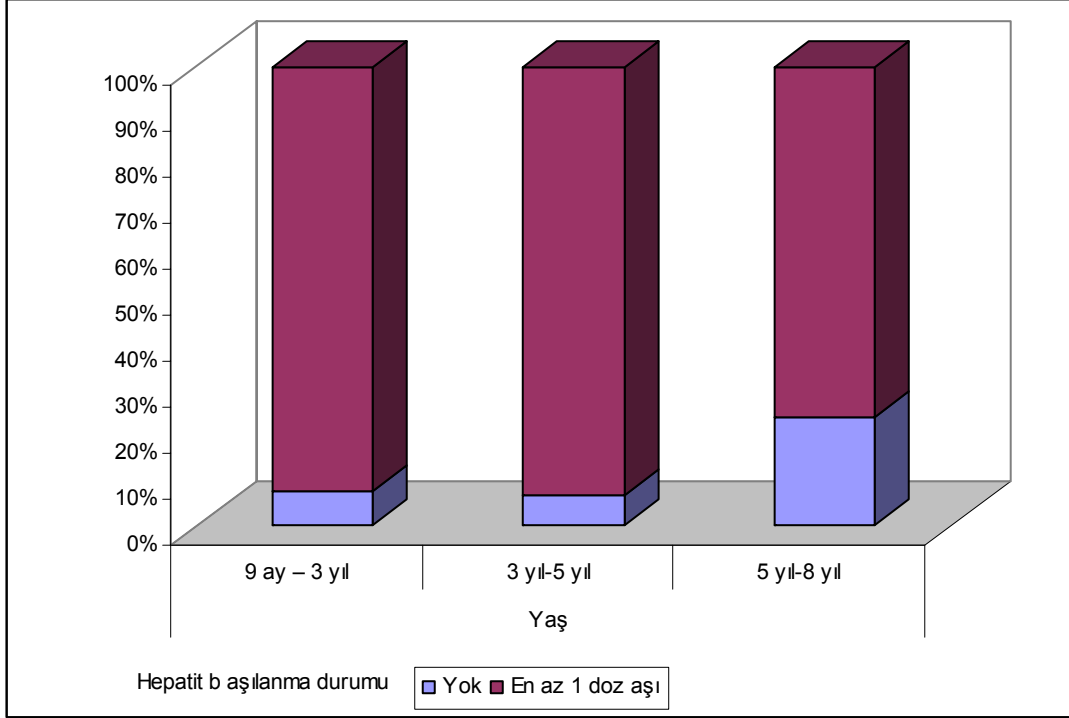
Ki-kare testi kullanıldı.

\*\* p<0.01

Sosyoekonomik düzey ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p:0.693; p>0.05).

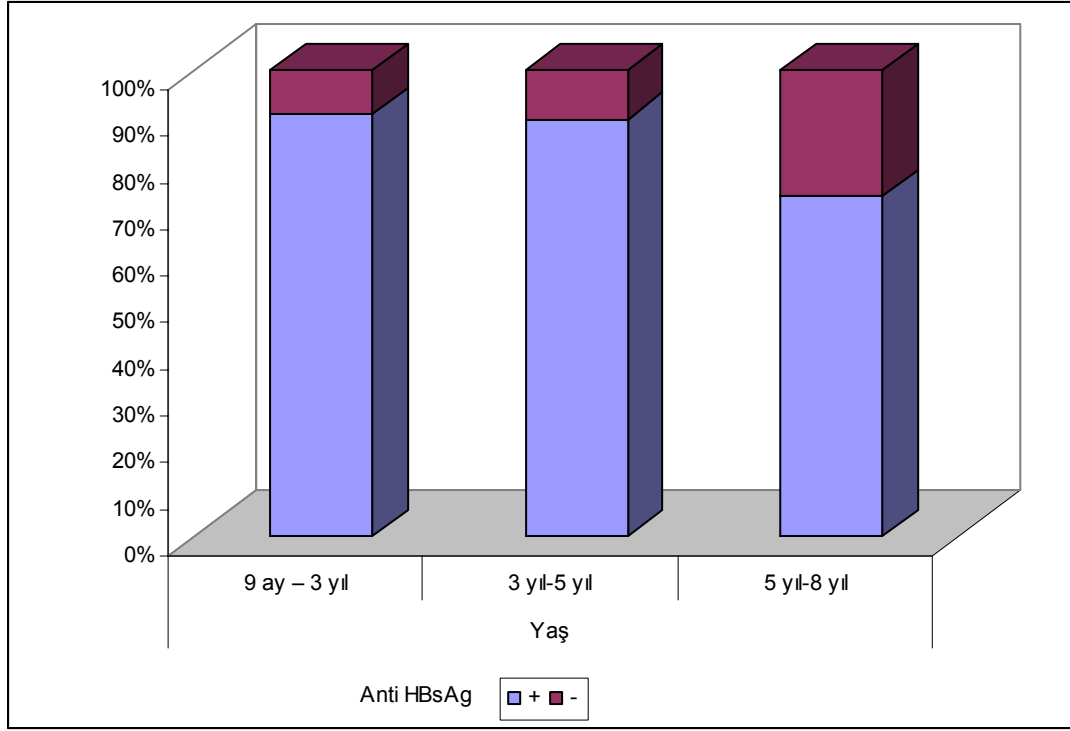
Yaş gruplarına göre Hepatit B aşılama durumları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0.001; p<0.01). 5-8 yaş arası çocuklara en az 1 doz aşı yapılmış olma oranları (% 76.2), 9 ay-3 yaş (% 92.3) ve 3-5 yaş (% 93.4) arası çocuklara en az 1 doz aşı yapılmış olma oranlarından ileri düzeyde anlamlı düşüktür.





**Şekil VIII: Yaş gruplarına göre Hepatit B aşılanma durumu dağılımı**

Yaş gruplarına göre anti HBsAg pozitifliği istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). 5-8 yaş arası çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranı (% 73), 9 ay-3 yaş (% 90.4) ve 3-5 yaş (% 89.5) arası çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranlarından anlamlı düzeyde düşüktür.



**Şekil IX: Yaş gruplarına göre Anti HBsAg dağılımı**

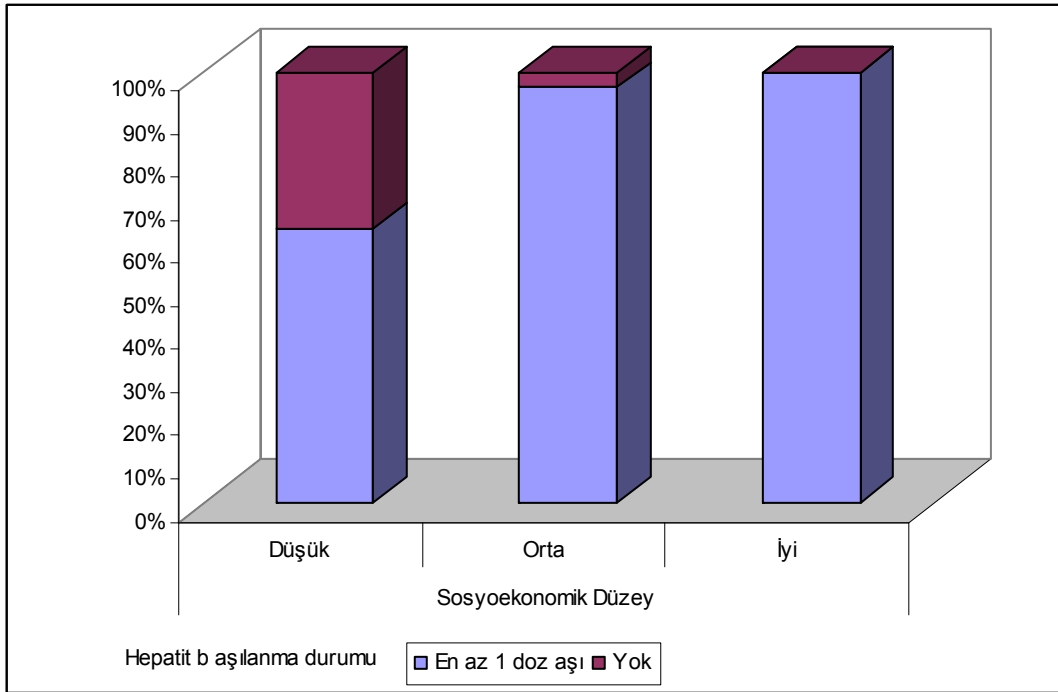
**Tablo VI: Sosyoekonomik düzey ile Hepatit B aşılama durumu ilişkisi**

		Sosyoekonomik Düzey			p
		Düşük N (%)	Orta n (%)	İyi n (%)	
Hepatit B Aşılama Durumu	En az 1 doz aşı	63 (% 63.6)	157 (% 96.3)	40 (% 100)	<b>0.001**</b>
	Yok	36 (% 36.4)	6 (% 3.7)	-	

Ki-kare testi kullanıldı.

\*\* p<0.01

Sosyoekonomik düzey ile Hepatit B aşılanma durumu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarına en az 1 doz hepatit b aşısı yapılma oranı (% 63.6), sosyoekonomik düzeyi orta (% 96.3) ve iyi (% 100) olan ailelerin çocuklarına en az 1 doz Hepatit B aşısı yapılma oranlarından ileri düzeyde anlamlı düşüktür.



**Şekil X: Sosyoekonomik düzeye göre Hepatit B aşılanma durumu dağılımı**

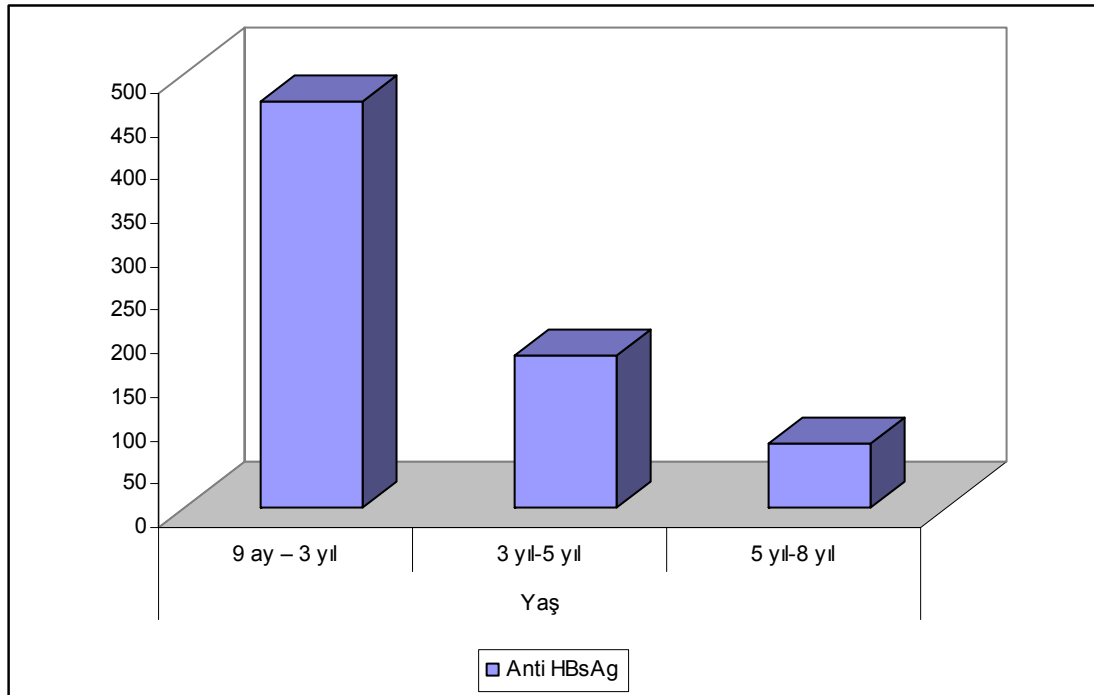
**Tablo VII: Yaş gruplarına göre anti HBsAg değerlendirmesi**

		Anti HBsAg		p
		Ort±SD	Medyan	
Yaş	9 ay – 3 yıl	522.47±405.80	467.5	<b>0.001**</b>
	3 yıl-5 yıl	322.30±330.44	175	
	5 yıl-8 yıl	144.60±219.19	74.2	

Kruskal Wallis testi kullanıldı.

\*\* p<0.01

Yaş gruplarına göre anti HBsAg düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01). 9 ay ile 3 yaş arası çocukların anti HBsAg düzeyleri, 3-5 yaş (p:0.003; p<0.01) ve 5-8 yaş (p:0.001; p<0.01) arası çocukların anti HBsAg düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. 3-5 yaş arası çocukların anti HBsAg düzeyleri, 5-8 yaş arası çocukların anti HBsAg düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01).



**Şekil XI: Yaşa göre Anti HBsAg düzeyi dağılımı**

**Tablo VIII: Yaş gruplarında aşılama dozuna göre anti HBsAg değerlendirmesi**

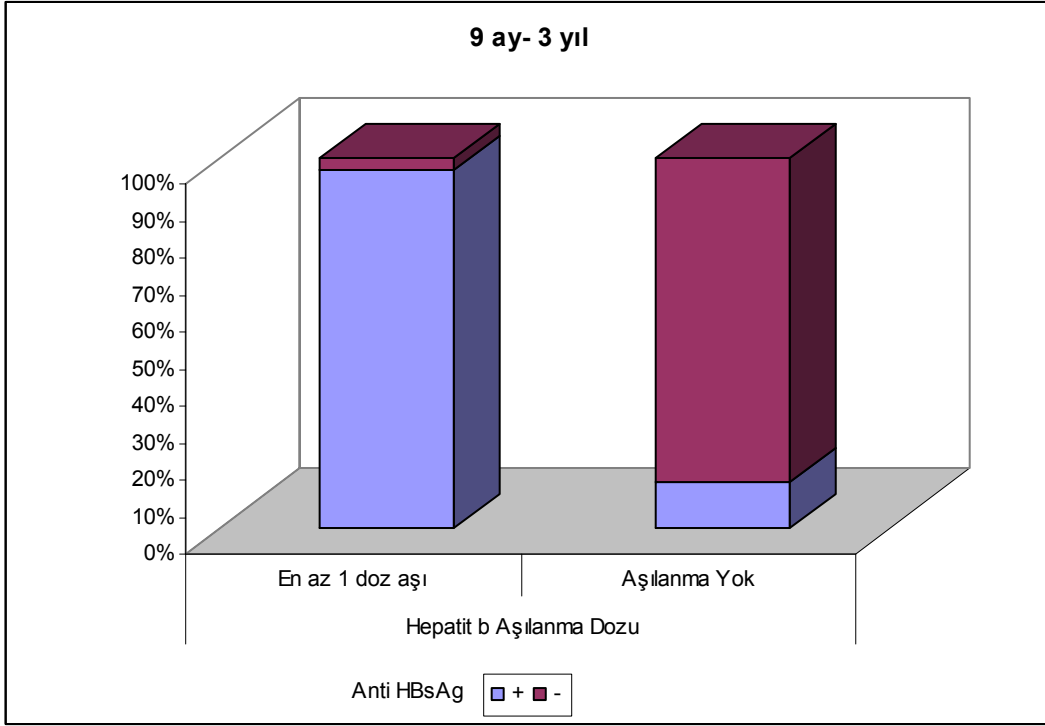
			Hepatit b Aşılama Dozu		p
			En az 1 doz aşı n (%)	Aşılama Yok n (%)	
9 ay – 3 yıl*	Anti HBsAg	+	93 (% 96.9)	1 (% 12.5)	<b>0.001**</b>
		-	3 (% 3.1)	7 (% 87.5)	
3 yıl- 5 yıl <sup>+</sup>	Anti HBsAg	+	67 (% 94.4)	1 (% 20.0)	<b>0.001**</b>
		-	4 (% 5.6)	4 (% 80.0)	
5 yıl- 8 yıl*	Anti HBsAg	+	80 (% 86.0)	9 (% 31.0)	<b>0.001**</b>
		-	13 (% 14.0)	20 (% 69.0)	

+ Fisher's Exact test

• Ki-kare testi kullanıldı.

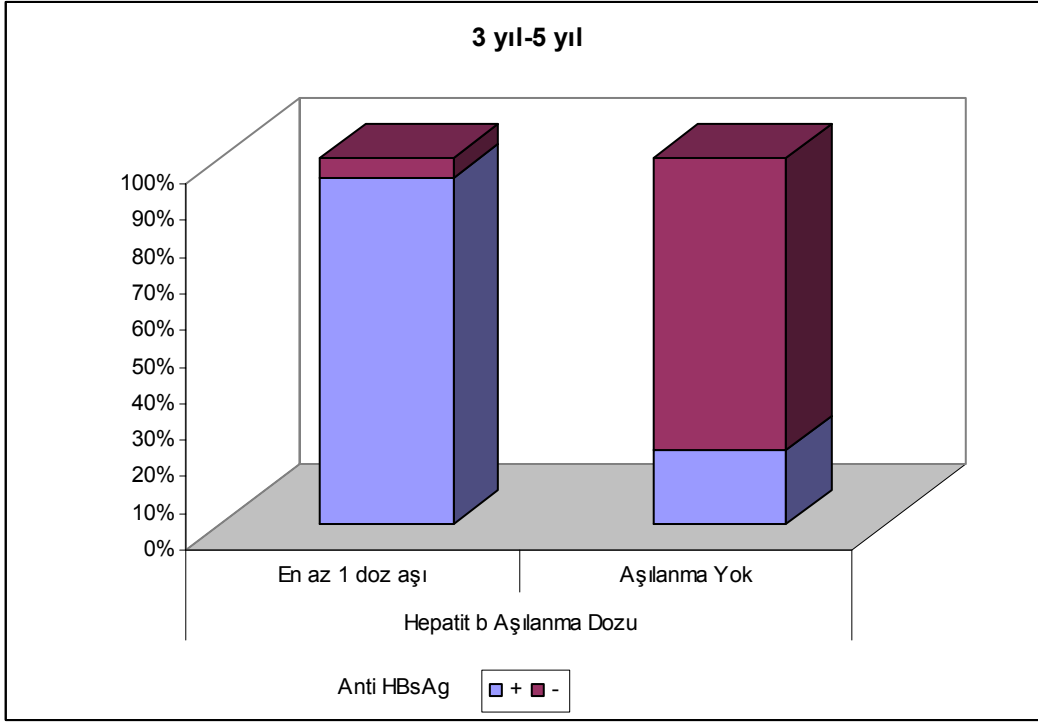
\*\* p<0.01

9 ay- 3 yaş arası çocuklarda aşılama dozu ile anti HBsAg pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01). En az 1 doz aşılanan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranı (% 96.9), aşılanmayan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranından (% 12.5) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.



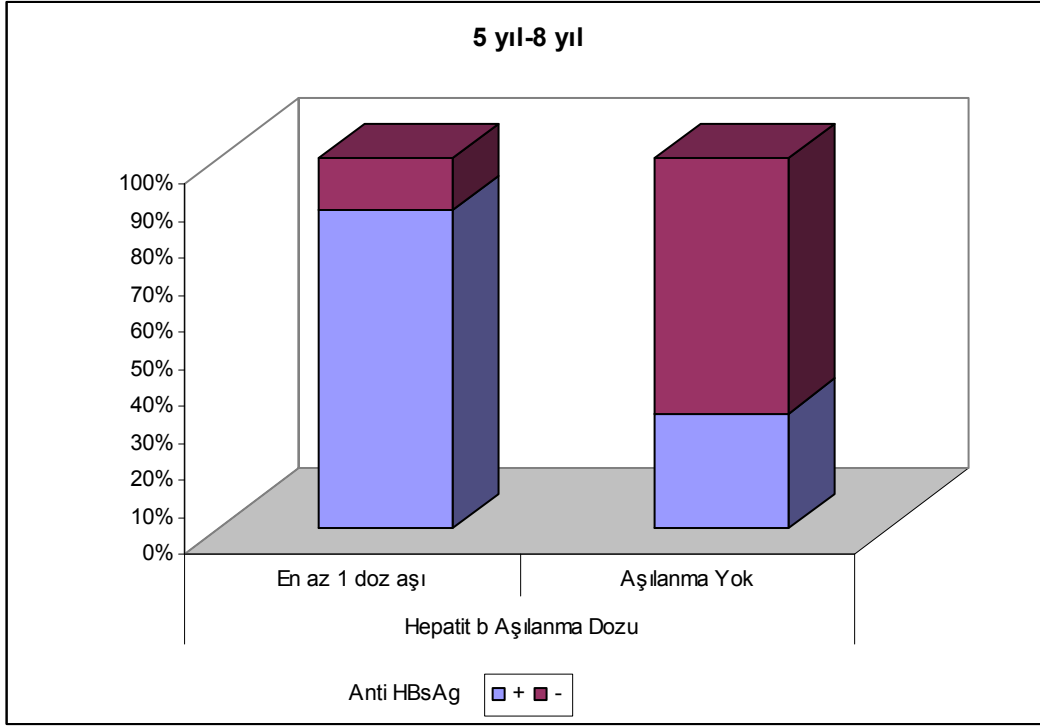
**Şekil XII: 9 ay-3 yaş grubunda hepatit b aşılanma dozuna göre anti HBsAg dağılımı**

3-5 yaş arası çocuklarda aşılanma dozu ile anti HBsAg pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). En az 1 doz aşılanan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranı (% 94.4), aşılanmayan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranından (% 20) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.



**Şekil XIII: 3-5 yaş grubunda Hepatit B aşılanma dozuna göre anti HBsAg dağılımı**

5-8 yaş arası çocuklarda aşılanma dozu ile anti HBsAg pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). En az 1 doz aşılanan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranı (% 86), aşılanmayan çocuklarda anti HBsAg'nin pozitif olma oranından (% 31) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.



**Şekil XIV: 5-8 yaş grubunda Hepatit B aşılanma dozuna göre anti HBsAg dağılımı**

**Tablo IX: Yaş gruplarında aşılanma dozuna göre anti HBsAg değerlendirmesi**

Yaş	Hepatit b Aşılanma Durumu	Anti HBsAg		p
		Ort±SD	Medyan	
9 ay – 3 yıl	En az 1 doz aşı	564.33±394.20	597	<b>0.001**</b>
	Aşılanma Yok	20.21±41.95	5	
3 yıl-5 yıl	En az 1 doz aşı	342.32±332.42	212	<b>0.003**</b>
	Aşılanma Yok	38.00±73.79	5	
5 yıl-8 yıl	En az 1 doz aşı	178.28±239.49	94.7	<b>0.001**</b>
	Aşılanma Yok	36.57±57.57	5	

Mann Whitney U test kullanıldı.

\*\* p<0.01



9 ay- 3 yaş arası çocuklarda en az 1 doz aşılana çocukların anti HBsAg düzeyleri, aşılama çocukların anti HBsAg düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01).

3- 5 yaş arası çocuklarda en az 1 doz aşılana çocukların anti HBsAg düzeyleri, aşılama çocukların anti HBsAg düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.003; p<0.01).

5-8 yaş arası çocuklarda en az 1 doz aşılana çocukların anti HBsAg düzeyleri, aşılama çocukların anti HBsAg düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01).

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans ) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## **TARTIŞMA**

Ülkemizde bölgeden bölgeye değişiklik gösteren HBsAg prevalansı % 4-10, anti HBs prevalansı % 20.6-52.3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik bölgeler grubuna girmektedir (62). Ülkemizde 1990 yılından itibaren Hepatit A ve Hepatit B verileri ayrı ayrı toplanmaya başlanmış, 2005 yılına gelene dek Hepatit B'li vaka ve ölüm hızları tespit edilerek Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmıştır (63). Bu rapora göre yıllar içerisinde Hepatit B'ye bağlı vaka sayısının arttığı, morbidite hızının arttığı ve mortalite hızının azaldığı görülmektedir. Vaka sayısındaki ve morbiditedeki artış, hastalığın bildiriminin daha sağlıklı olarak ulaştırılmaya başlanması ile de ilgili olabilir. Ülkemizde Hepatit B aşısı rutin uygulamaya girmeden önce yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda HBsAg pozitifliği prevalansı %0.7-8.3, anti-HBs pozitifliği prevalansı ise %6.6-13.3 olarak bildirilmiştir (64). Sağlık Bakanlığına göre 2004 yılında 6951 Hepatit B'li vakanın %9.12'sini 0-14 yaş grubu oluşturmaktadır (63). Yine Sağlık Bakanlığının bildirdiği rakamlara göre 2000 yılında ilk yaş grubunda Hepatit B aşısı yapılma oranı %66 iken, 2004'te bu oran %77'e ulaşmıştır (63). Bizim çalışmamızda ise 3 doz aşı vakaların %82.5'ine, 2 doz aşı %1.7'sine, 1 doz aşı ise %2'sine yapılmış olup hiç aşılanmayanların oranı %13.9 olarak bulunmuştur. Oranların bizim çalışmamızda yüksek olması geçen zaman içinde halkımızın daha çok bilinçlenmesi, büyük şehirlerde sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylığı, hastaların sosyo-ekonomik düzeyinin nispeten yüksek olmasına bağlanabilir. Gaziantep'te 2005 yılında Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 6 yaş altındaki çocuklarda aşılanma oranı %38.75 olarak tespit edilmiştir (65).

Ülkemizde özellikle çocukluk yaş grubunda HBsAg, anti-HBs, anti-HBc'nin bir arada çalışıldığı ve HBV enfeksiyonunun seroepidemiolojisini belirlemeye yönelik sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çeşitli bölgelere göre %0.48-17.8 arasında değişmektedir (62,66). Ülkemiz gibi orta endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun bulaşması daha çok non-parenteral yolla olmaktadır, bunda da düşük sosyo-ekonomik düzeyin etkisi vardır. Özellikle 6 yaş ve altında aile içi yakın temas, yetersiz hijyenik durumlar, aynı havlunun, sakızın veya diş fırçasının paylaşılması gibi faktörler HBV enfeksiyonunun bulaşmasını kolaylaştırmaktadır (67). Bu nedenlerden dolayı çocuklarda rutin Hepatit B aşısının yapılması, HBV enfeksiyonunun önlenmesi ve taşıyıcıların azalması yönünden çok önemlidir. Kimi ülkelerde vertikal, kimi ülkelerde ise horizontal geçişin ön planda olduğu tartışma konusudur. Asya'da perinatal, Afrika'da ise horizontal bulaşmanın fazla olması, Asya'da doğuran kadınların %30-50'sinde HBsAg ve HBV DNA'nın pozitif, Afrika'da ise bu oranın %20'nin altında olması ile açıklanmak istenmiştir (68). Perinatal enfeksiyona yatkınlığın genetik geçiş ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür. Suudi Arabistan'da HBsAg pozitif annelerden %12.2'sinin HBeAg'si de pozitif olduğu halde bebeklerin hiçbirinde iki yıl süresince enfeksiyona rastlanmamıştır (69). Halbuki Çin'de HBsAg ve HBeAg pozitif ise bebeklerde 6 hafta-3 ay içerisinde HBsAg pozitifleşmektedir (70). Halen bu konu açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, kötü sosyo-ekonomik koşullarla horizontal bulaşma arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İsveç'te doğan Türk çocuklarında hiçbir HBV işaretleyicileri pozitif olmadığı halde, Türkiye'de doğup birkaç yıl sonra İsveç'e yerleşen çocuklarda %6.9 oranında HBsAg pozitifliği, %39 oranında seropozitiflik saptanması dikkat çekicidir (71). Bu çalışma ülkemizde horizontal geçişin önemli olduğunu, sosyo-ekonomik koşulların düzelmesi ile HBV taşıyıcılığının azalacağını

düşündürmektedir. Güney İtalya ve Japonya'da hayat şartlarının düzelmesiyle birlikte horizontal bulaşmanın azalması bu düşüncemizi desteklemektedir (72).

Çocuk polikliniğimize başvuran 9 ay-8 yaş arası 302 çocuktan 251'inde (%83.1) anti-HBs pozitif saptandı. Anti-HBs pozitif saptanan 251 çocuktan 240'ı (%95.6) aşıllı, 11'i(%4.4) ise aşısızdı, aşısız 11 hastada bakılan anti-HBc IgG değerlerinin hepsinde pozitif olarak saptanması üzerine enfeksiyonu geçirmiş oldukları düşünüldü. Aşı yapılma oranı bakımından yaş grupları karşılaştırıldığında 5-8 yaş arası çocuklara en az bir doz aşı yapılmış olma oranları (%76.2), 9 ay-3 yaş (%92.3) ve 3-5 yaş (%93.4) arası çocuklara en az 1 doz aşı yapılmış olma oranlarından ileri düzeyde anlamlı düşüktür ( $p<0.01$ ). Bu fark ülkemizde yaklaşık 9 yıldır Hepatit B aşısının rutin aşı programında bulunmasına bağlıdır. HBsAg pozitifliği ise 3 çocukta (%1.0) tespit edildi. Daha önce yayınlanan birçok kaynakta ülkemizde HBsAg pozitifliği %1.2-10.6 olarak bildirilmesine rağmen, çalışmamızda saptanan oran ülke genelinde bildirilen oranın alt sınırındadır, rutin Hepatit B aşılama programının devam etmesi ile bu oranın ileriki yıllarda tüm yaş gruplarında çok daha düşük olması beklenmektedir (73,74). Konya bölgesinde Atabek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 0-6 yaş grubunda hiç HBsAg pozitifliği saptanmamıştır (75). İstanbul'da Kuru ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1 yaş altındaki çocuklarda HBsAg pozitifliği %6.6 saptanmıştır (76). Samsunda yapılan diğer bir çalışmada ise, Çetinkaya ve arkadaşları 1 ay ile 16 yaş arası çocuklarda HBsAg pozitifliğini %3.2, anti-HBs pozitifliğini %13.3 olarak saptamışlardır (66). Gaziantep'te yapılan Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %1.25 anti-HBs pozitifliği ise %70.8 olarak saptanmıştır (65). Çalışma sonuçlarımızın diğerlerinden farklı olmasının nedenlerinden birincisi, Haziran 1998 tarihinde Sağlık

Bakanlığının Sağlık ocaklarında rutin Hepatit B aşısı programına başlamış olması ve çalışmadaki yaş gruplarının bu program dahilinde olması, ikincisi ise çalışmanın yapıldığı grupta sosyo-ekonomik düzeyin iyi olmasıdır. Türkiye'nin değişik bölgelerinde hastaneye başvuran çocuklar üzerinde yapılan bu çalışmalar, bölgelerde belki de aynı bölge içinde sosyo-ekonomik düzeydeki farklılığa bağlı olarak değişebilen hepatit B seroprevalans sonuçlarının görüldüğünü göstermektedir.

Sağlık Bakanlığının uyguladığı Hepatit B aşısı sonrası oluşan seroproteksiyon ile ilgili değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.

*Sağlık Bakanlığının uyguladığı Hepatit B aşısıyla ilgili değişik çalışmalarda bildirilen sonuçlar:*

Çalışma	Yapıldığı il	Vaka sayısı	Seroproteksiyon(%)
Demirören ve ark	Elazığ	476	89.5
Tatlı ve ark	Şanlıurfa	269	96.5
Özen ve ark	Malatya	568	64.4
Tosun ve ark	Manisa	100	100
Erol ve ark	Antalya	270	98.9

Bizim çalışmamızda da vakaların %82.5'i 3 doz %1.7'si 2 doz %2.0'sine ise tek doz aşısı yapılmıştı. Aşılanan 260 hastadan 240'ında(%92.3) anti-HBs pozitif olarak saptadık. Aşılanan ve koruyucu düzeyde anti-HBs oluşturamayan çocukların (%7.7) hepsine 3 doz aşısı uygulanmıştı. Saptadığımız oran daha önce yapılan çalışmalarla uyumluydu. Anti-HBs değerleri aşılama rağmen %10.5 oranında ilerleyen zamanlarda negatif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle anti-HBs

düzeşinin aşılardan sonra tespiti ve yıllar içerisinde takibi uygun olacaktır. Antikor düzeyinin yetersiz ya da negatif olduğu durumlarda ise aşı programının tekrarlanması uygun olacaktır. Bizim çalışmamızda da yaş ilerledikçe anti-HBs değerlerinin anlamlı olarak azaldığını saptadık. 9 ay-3yaş arası grupta ortalama anti-HBs 467.5 mIU/ml, 3 yaş-5 yaş arası grupta 175 mIU/ml, 5 yaş-8yaş arası grupta ise 74.2 mIU/ml olarak bulduk. Yaşa göre anti-HBs değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ( $p<0.001$ ). Bununla birlikte Hepatit B aşılı yapılmış çocuk ve erişkinlerde yapılmış olan uzun süreli araştırmalar, zamanla anti-HBs değerleri düşük ya da saptanabilecek düzeylerin altında bulunsa da immunolojik hafızanın en az 15 yıl ya da daha uzun süre devam ettiğini ve aşının akut klinik enfeksiyona ve kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu da rapel dozun gerekliliğini tartışmaya açık bırakmaktadır.

Özellikle kronik karaciğer hastalığı, hepatoselüler kanser gibi komplikasyonlarından korkularak Hepatit B'den korunma yolları araştırılmıştır. Sadece risk gruplarının aşılmasının toplumdaki Hepatit B'nin azaltılmasına ve eradike edilmesine katkısı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bir plan yaparak 1995'ten itibaren HBsAg taşıyıcılığı %8'den fazla olan ülkelerde yapılan aşının, 1997'den itibaren de tüm ülkelerde her yenidoğana yapılmasını önermiştir (77). Ülkemizde de Hepatit B aşısı Haziran 1998'den beri rutin aşı takvimine dahil edilmiştir.

Perinatal bulaşmanın fazla olduğu ülkelerde, HBsAg ve HBeAg pozitif olan annelerden doğan bebeklerin % 75-80'nin sadece HBV aşısı ile korundukları, eğer HBIG kullanılırsa koruyuculuğun %95'lere çıktığı gösterilmiştir (78). Bazı ülkelerde ( Çin ve Pasifik ülkeleri ) perinatal geçişin, bazılarında ( Afrika, Latin Amerika ) horizontal geçişin ön planda

olması, gelişmiş ülkelerde Hepatit B'nin adölesan çağından sonra görülmesi, aşı zamanlamasının her ülkenin kendi epidemiyolojik özelliklerine göre değişebileceğini düşündürmektedir. Aşılama ile ilgili diğer bir sıkıntı da son yıllarda tarif edilen HBV<sub>2</sub> virüsüdür. Eğer bu virüs, HBV'nin mutant bir virüsü değilse, günümüzde kullanılan aşılar HBV<sub>2</sub> enfeksiyonuna karşı koruma sağlamayacaktır (79).

Sonuç olarak bu çalışma, Sağlık Bakanlığının rutin Hepatit B aşılama programı dahilinde olan çocuklar üzerinde yapıldı. Sosyo-ekonomik düzey arttıkça aşılama oranlarının da arttığı ve koruyuculuğun da arttığı gözlemlendi. Halkımızın yeterince aydınlatılmasının, Sağlık Bakanlığı tarafından 9 yıl önce uygulamaya başlanan rutin Hepatit B aşısının, ülkemizde Hepatit B enfeksiyonundan ve bunun neden olabileceği diğer hastalıklardan ve ölümlerden korunmada çok yararlı olduğunu ve olacağını göstermektedir. Aşılama programının özellikle horizontal bulaşmanın olduğu 8 yaş ve altı çocuklarda devam etmesi ve halkı bu konuda bilinçlendirmenin daha etkin bir biçimde yapılması ileriki yıllarda aşı yapılma oranının artmasına, HBV enfeksiyonunun azalmasına ve dolayısıyla bu enfeksiyonun neden olduğu mortalite ve morbiditenin azalmasına neden olacağını düşünmekteyiz.

## **SONUÇLAR**

Bu çalışmada, Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran 9 ay- 8 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre, HBV prevalansı saptanarak, seropozitiflik ve aşılanma durumları, yaş ve sosyoekonomik duruma göre karşılaştırıldı.

1. Çalışmaya alınan 302 çocukta; % 1.0 oranında HBsAg pozitifliği, % 83.1 oranında anti-HBs pozitifliği saptanmıştır.
2. Hastaların % 2.0'sine 1 doz, % 1.7'sine 2 doz, % 82.5'ine 3 doz Hepatit B aşısı uygulanmıştı, % 13.9'u ise hiç aşılanmamıştı. Yaş gruplarına göre aşılanma durumları karşılaştırıldığında 5–8 yaş arası grupta en az 1 doz aşılanma oranları (% 76.2), 9 ay- 3 yaş ( %92.3 ) ve 3 – 5 yaş ( %93.4 ) arası gruba göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır.
3. Sosyoekonomik duruma göre aşılanma durumları karşılaştırıldığında, sosyoekonomik durumu düşük olan ailelerin çocuklarına en az 1 doz Hepatit B aşısı yapılma oranı (%63.6), sosyoekonomik durumu orta ( %96.3) ve iyi (%100) olan ailelerin çocuklarına en az 1 doz Hepatit B aşısı yapılma oranlarından ileri düzeyde anlamlı düşüktür.
4. HBsAg pozitifliği tespit edilen 3 (%1) hastanın hepsi 5 yaş üzeriydi ve hiçbiri aşılanmamıştı, anti HBs değerleri negatifti.
5. Anti HBs pozitifliği; 9 ay-3 yaş arası %90.4, 3 yaş-5 yaş arası %89.5, 5 yaş-8 yaş arası ise % 73 olarak saptandı. Yaş gruplarına göre anti-HBsAg pozitifliği 5 – 8 yaş arası grupta, 9 ay-3 yaş ve 3 – 5 yaş arası gruba göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı.



6. Anti HBsAg değerleri 9 ay- 3 yaş arası grupta ortalama 467.5 mIU/ml, 3 yaş – 5 yaş arası grupta ortalama 175 mIU/ml, 5 yaş- 8 yaş arası grupta ise ortalama 74.2 mIU/ml olarak saptandı. Yaşla birlikte Anti- HBsAg değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı.
7. Tüm yaş gruplarında anti – HBsAg pozitifliği en az 1 doz aşılanan çocuklarda, hiç aşılanmayan çocuklara göre anlamlı derecede yüksektir.
8. Hepatit B seroprevalansı ve aşılanma durumları ile cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

## ÖZET

Sağlık Bakanlığının Hepatit B aşısını 1998 yılından itibaren rutin aşı takvimine dahil etmesinden sonra, bu tarihten sonra doğan çocuklarda Hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumlarını belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada vaka grubu; 1 Mayıs – 1 Eylül 2007 tarihleri arasında hastanemiz çocuk kliniğine sarılık dışı herhangi bir nedenle getirilen, daha önce hiç sarılık geçirmemiş, kronik bir hastalığı bulunmayan, hiç kan transfüzyonu almamış 302 çocuktan oluşturuldu. Ayrılan serumlarda HBsAg, Anti HBsAg testleri mikroelisa sistemi ile çalışıldı. Hastalara sosyoekonomik düzeyleri ile ilgili sorular soruldu ve aşılama durumları aşı kartlarına göre belirlendi.

HBsAg pozitifliği: % 1.0 olarak saptandı. HBsAg pozitif olan hastalar 5 yaş üzeri ve hiç aşılanmamışlardı. Anti HBs değerleri negatif olarak saptandı.

Anti- HBsAg pozitifliği: 9 ay-3 yaş arası % 90.4, 3 – 5 yaş arası % 89.5, 5 – 8 yaş arası ise % 73.0 olarak saptandı, genel anti-HBsAg pozitifliği ise % 83.1 olarak bulundu.

Hepatit b aşılama durumu: En az 1 doz aşı yapılma oranı 9 ay – 3 yaş arası % 92.3, 3 – 5 yaş arası % 93.4, 5 – 8 yaş arası ise % 76.2 olarak saptandı.

Bulgular değerlendirildiğinde yaşla beraber aşılama oranlarının azaldığı, anti HBsAg değerlerinin düştüğü saptandı. Özellikle sosyoekonomik durumu kötü olan ailelerin çocuklarında bu farkın daha belirgin olduğu gözlemlendi. Ancak Hepatit B aşısının rutin aşı takvimine girmesinden önce yapılan çalışmalarla

karşılaştırıldığında Hepatit B aşılama durumu ve anti-HBsAg değerlerinin anlamlı derecede arttığı, HBsAg pozitifliğinin ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bakımdan aşı programının aynı şekilde devam etmesi ve hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi zorunludur.

## **KAYNAKLAR**

1. Krugman S. Hepatitis. Historical aspects. Am J. Infect. Control 1989; 17: 165-167
2. Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus in: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practises of Infectious diseases 3th edition 1990 pp 1204-1231
3. Balık İ: Dünya’da ve Türkiye’de Hepatit B epidemiyolojisi. P: 91-101 in Kılıçturgay K: “viral hepatit 94” 1994 Viral Hepatit Savaşım Derneği – İstanbul
4. Maynard JE: Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine 1990: 8, s: 18-20
5. Szumuness W, Stevens CE, Harley EJ. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-41
6. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E. Balık İ (Ed). Viral Hepatit 2003, Ankara, Karakter Colr AŞ, 2003: 121-8
7. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide J Hepatol 2003; 39:S 64-9.
8. Hollinger FB, Dreesman GR: Immunobiology of Hepatitis Viruses. Manuel of Clinical Laboratory Immunology. Ed 3, Washington DC ASM; 1986:558
9. Tsang T, Blei AT, O’ReillyDJ and Decker R. Clinical significance of concurrent HBsAg and antibody positivity. Dig Dis and Sciences 1986; 31: 620-624
10. Telatar H, Şimşek H: Gastroenteroloji, Hekimler Yayın Birliği. Cilt 2, 682-706, 1993

11. Linnen J, Wages J.Jr, Zhang – Keck Z – Y et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion – transmissible agent. Science 1996, 271: 505-508
12. Tiollais P and Buendia MA: Hepatitis B virus. Scientific Am April 1991; 48-54
13. Gerlich W 1993. HBV: Structure and molecular virology in viral hepatitis. Zuckermann AJ, and Thomas HC (Eds), 1.th edition
14. Monges B, Remacle JP, Monges G, Payan H: Aport de la microscopie electronique das letude de serum de subject Ag HBs positifs. Path. Biol 29: 143. 1981
15. Robinson WS, Clayton DA, Green man RL: DNA of a human hepatitis B, virus candidate, J Virol 14: 384, 1974
16. Theilman I, Goeser T: Interactions of HBV with hepatocytes. Mechanism and clinical relevance. Hepatogastroenterology. 1991,38; 10-13
17. Shina S, Fujino H, Uta Y et al. Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg / anti HBe status and chronic liver disease. Part 1 : Analysis of 1744 HBsAg carriers. Am J of Gastroenterol. 1991; 86: 866-871
18. Güldeş N, Abacıoğlu H. Hepatit B virüs genotiplerinin S geninin nükleotid dizi analizi ve RFLP yöntemleri ile belirlenmesi. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Antalya, Türkiye 2002
19. Carman WF, Thomas HC: Genetic variation in hepatitis B virus. Gastroenterology 102: 711. 1992
20. Eddleston AL, Dixon B ( eds ). Interferons in the treatment of chronic virus hepatitis. Panine Pres, 1990
21. İnternational Council of Nurses. Hepatitis B, 1992

22. Kurt H, Balık I, Özkan MŞ, Tekeli E: Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV taşıyıcısı annelerden yenidoğana geçişi. 11. Ulusal Inf. Hast. Kongresi. Özet kitabı. İst. Eylül 1989
23. Sobeslavsky O: Prevalance of markers of hepatitis B virus infection in various countries a WHO colloborative study. Bull. WHO, 58: 621-628, 1980
24. Sıdal M, Oğuz F, Okan F ve ark. Akut Viral Hepatitli olguların analizi. Klimik Derg 1990; 3: 87-8
25. Tansuğ Ş, Düzgünsıvacı E, Ünal Z, Güvel H. Hepatit B virüs enfeksiyonunun seroepidemiolojik araştırılması-İzmir- Viral Hepatit Derg 1999; 2: 96-109.
26. Uçar B, Akgün Y, Akgün N ve ark. Eskişehir ilinde yaşayan okul çağı çocuklarında hepatit B seroepidemiolojisi. Viral Hepatit Derg 1997; 1: 60-5.
27. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S ve ark. Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. Viral Hepatit Derg 1995; 1: 29-33
28. Emiroğlu HH, Kesecik M, Oğuz S ve ark. Şırnaktaki asker ve sivillerde asemptomatik hepatit B virüsü taşıyıcılığı seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2000; 1: 18-20
29. Şahin KM, Yarkın F, Kocabaş E ve ark. Akut hepatit ön tanılı çocuklarla sağlıklı çocuklarda HAV, HBV ve HCV markırlarının araştırılması. Viral Hepatit Derg 1998; 2: 104-8.
30. Blumberg BS: Sex – related aspects of Hepatitis B infection and it's consequences Publ. 1990 pp: 3-7
31. Kane MA: Transmission of the hepatitis B virus in areas of low endemicity fields Bn et al. ( eds ) Hepatitis B, Elsevier Sci publ. 1990, pp: 9-13

32. Hyams KC, Mosquito transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; 889-893
33. Sherlock S: The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987; 63: 7-11
34. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ ( ed ). *Harrison's Principles of Internal Medicine* ( 12th ed ). New York: Mc Graw Hill 1991: pp 1322-1333
35. Balisteri WF. Viral hepatitis. *Ped Clin N AM* 1998; 35:637-663
36. Edwards MS. Hepatitis B serology – help in interpretation. *Ped Clin N AM* 1988; 35: 503-515
37. Colon AR. Hepatitis B. In: Colon AR ( ed ). *Textbook of Pediatric Hepatology*. Chicago: Year Book Med Publishers Inc 1990;pp: 81-90
38. Baker BL, Di Bisceglie AM, Kaneko S et al. Determination of HBV DNA in serum using PCR: clinical significance and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology* 1991; 13: 632-636
39. Wang JT, Wang TH, Sheu JC et al. Detection of HBV DNA by PCR in plasma of volunteer blood donors negatif for HBsAg. *J of Infect Dis* 1991; 163: 397-399
40. Blum HE, Liang TJ, Galun E and Wands JR. Persistence of HBV DNA after serological recovery from HBV infection. *Hepatology* 1991; 14: 56-62
41. Sherlock S: Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 1990; 8: S 6-8
42. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N et al. A HBV mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324: 1705-1709

43. Omata M, Ehata T, Yokosuka O et al. Mutations in the precore region of HBV DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324:1699-1704
44. Chu CM and Liaw YF. Peripheral T-cell subsets in asymptomatic HBV carriers. *Cell Immunol* 1986; 98: 533-537
45. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wianwright RB et al. Hepatitis B related sequela. Prospective study in 1400 HBsAg positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1051-1054
46. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and HBV. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
47. Öztürk M and collobarators. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338: 1356-1359
48. Ökten A: Kronik hepatitlerin tedavisi ve interferonlar. *Klin. Gelişim* 1991; 4: 1247
49. Jara P, Bortolotti F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29: 163-70
50. Horsman Y. New therapeutic possibilities in the treatment of hepatitis B. *Arch Pediatr* 1999;6: 180-2
51. Murray PR, Kabayash GS, Pfaller MA, Rosenthal KS: *Medical Microbiology*, London, Mosby, second. Ed, 1994,709
52. Badur S: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalıklar ile savaşımında karşılaşılan güçlükler. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu*. 3. İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi – 1991, Antalya



53. Hollinger FB, Robinson WS, Purrell RH, Gerin JL, Tice burst J: Hepatitis B virus. İn: Viral Hepatitis Biological and Chemical Features, Spesific Diagnosis and Prophylaxis. New York. Raves Pres. 1991,105-122
54. Szumuness W, Price AM, Etling GF, Pick R: Development and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations, J. Infect Dis, 1978; 137: 822-829
55. Advisory Commitee for Immunization Practices: Uptade on hepatitis B prevention, MMRW, 1987,36: 353
56. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis type B ( MS-2 strain ): Studies on active immunization, JAMA, 1971, 217: 41-45
57. Andre FE: Summary of safety and efficacy data on a yeast derivated hepatitis B vaccine, Am J Med, 1989, 87: 145
58. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. İn: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 335-355
59. Zuckermann JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. J Med Virol 2006; 78: 169-177
60. Turhanoğlu M, Arıkan E: Güneydoğu Anadolu Bölgesinde değişik değişik gruplardaki HBsAg ve antikorunun saptanması D.Ü Tıp Fak. Derg. 1987, 1-4: 28-40
61. Ellen JO Baron, Lance R, Peterson, Sydney M, Finegol D. Bailey and alpha scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. Chep: 11, 127, 159

62. Taşyaran MA, HBV infeksiyon epidemiyolojisi. İn: Kılıçturgay K, Badur S, eds. Viral Hepatit 2001. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128
63. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Çalışma Yıllığı, 2004.
64. Tatlı MM, Aslan G, Ataş A, Kösecik M. Bebeklerin rutin aşılmasında kullanılan ve yalnız S antijeni içeren hepatit B aşısının immunojenitesinin ve tolerabilitesinin S+preS2 antijeni içeren bir aşı ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001;44:109-114
65. Şahin Y, Aydın D. 6 yaş ve altı çocuklarda Hepatit B seroprevalansı. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10(4): 169-172
66. Çetinkaya F, Gürses N, Öztürk F. Hepatitis B seroprevalance among children in a Turkish hospital. J Hosp Infect 1995; 29: 217-219
67. Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakırtaş A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2005; 11: 418-420
68. Margalis HS, Alter MJ and Hadler SC. Hepatitis B evolving epidemiology and implications for control. Sem in Liv. Dis. 1991: 11;84-90
69. Basemeloh AH, Serebour F, Kazım E: Materno – fetal transmission of hepatitis. Bin Saudi arabia J. Infect 1984; 8: 200-203
70. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE et al. Efficacy of HBIG for prevention of perinatal transmission of the HBV carrier state. Final report of a randomized double blind placebo controlled trial. Hepatology. 1983; 3: 135-140

71. Back E, Danielsson D, Wndqvist B. Differences in prevalence of markers in children born in Sweden or in Turkey of Assyan immigrants. *Scand J. Infect Dis.* 1985; 17: 147-150
72. Stroffolini T, Mattia DD, Campagnone A: Age – specific prevalence of HBV infection among children in an endemic area in Southern Italy. *Pediatr Infect. Dis J.* 1990; 9: 407-410
73. Kuyucu N, Dokmen A, Yoney A, Teziç T. Seroprevalance of hepatitis b infection in Turkish children. *Infection* 1998; 26: 317-318
74. Pahsa A, Özsoy FM, Altunay H ve ark. İstanbul’da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı *Gülhane Tıp Dergisi* 1999; 41: 3325-3330
75. Atabek ME, Ural O, Çoban H. Konya’da çocuklarda hepatit A, B, C seroprevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 66-70
76. Kuru U, Senli S, Turel L ve ark. Age specific seroprevalance of hepatitis B virus infection. *Turk J Pediatr* 1995; 37: 311-318
77. Halluer I, Kane M, Maclay E ( eds ). Eliminating hepatitis B as an occupational hazard. *Viral hepatitis prevention. Board publ.* 1993
78. Ghendan Y, WHO strategy fort he global elimination of new cases of hepatitis B 1990: 8: 129-133
79. Coursaget P, Yvannet B, Bourdel C et al. HBsAg reactivity in man due to a new variant of HBV vaccine. 1990: 8: 15-17