



T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Klinik Şefi: Dr. Müferet ERGÜVEN

**HEPATİT B YÜZEY ANTİJENİ POZİTİF ANNELERİN
BEBEKLERİNDE BAĞIŞIKLAMA SONRASI HEPATİT
B SEROLOJİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Emine TEKİN

İSTANBUL – 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan Sn. Başhekim Prof. Dr. Hamit Okur'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Klinik Şefi Sn. Dr. Müferet Ergüven'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışma disiplini, iş ahlakı ile bize örnek olan Klinik Başhekim Yardımcısı Sn. Dr. Asım Yörük'e, eğitimime katkılarından dolayı Kliniğimiz Şef yardımcılara, bilgi ve deneyimleriyle destek olan tüm uzman doktora teşekkürlerimi sunarım.

Hastanenin yoğun çalışma temposunda hayatın tüm renklerini paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, ekip ruhuyla hareket eden hemşire, sekreter ve personele teşekkür ederim.

Mutluluğum için maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli anne, baba ve kardeşlerime; hayatın anlamını kavramama yardımcı olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Emine Tekin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

Anti-HBc:	Hepatit B core (kor, çekirdek) antijenine karşı antikor
Anti-HBe:	Hepatit B envelope (zarf) antijenine karşı antikor
Anti-HBs:	Hepatit B surface (yüzey) antikoru
CDC:	Center for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi)
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EIA:	Enzim immuno assay
GH:	Gestasyon Haftası
HLA:	Human Leukocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
HBV:	Hepatit B virüs
HCC:	Hepatoselüler karsinom
HCV:	Hepatit C virüs
HBcAg:	Hepati B core (kor, çekirdek) antijeni
HBeAg:	Hepatit B envelope (zarf) antijeni
HBsAg:	Hepatit B surface (yüzey) antijeni
HBIG:	Hepatit B İmmunglobulin
ID:	İntra dermal (cilt içi)
IFN- α :	İnterferon alfa
Ig M:	İmmunglobulin M
Ig G:	İmmunglobulin G
IM:	İntra musküler (kas içi)
MHC:	Major Histocompatibility Complex (büyük doku uyumluluğu)
NK:	Natural Killer (doğal öldürücü)
ORF:	Open Reading Frame (açık okuma çerçevesi)
PCR:	Polimerase Chain Reaction (zincir polimeraz reaksiyonu)
RNA:	Ribonükleik asit
WHO:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Enfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler	18
Tablo 2: Enfeksiyonun farklı safhalarındaki HBV göstergeleri.....	19
Tablo 3: Ülkemizde bulunan ruhsatlı Hepatit B aşılı ve dozları.....	22
Tablo 4: Bebeklerin Anti HBs titre ortalama değeri ve dağılımı.....	34
Tablo 5: Annelerin ve bebeklerin çalışma parametrelerinin dağılımları.....	35
Tablo 6: Gestasyon yaşı, doğum kilosu ortalama değerleri.....	37
Tablo 7: Bebeklerin ve annelerin Hepatit B göstergelerinin dağılımları.....	40
Tablo 8: Ebeveynlere ait özelliklere göre Anti HBs titre değerlendirilmesi.....	43
Tablo 9: Ebeveynlere ait özelliklere göre Anti HBs titre düzeylerinin dağılımı..	44
Tablo 10: Bebeklere ait özelliklere göre Anti HBs titre değerlendirilmesi.....	45
Tablo 11: Bebeklere ait özelliklere göre Anti HBs titre düzeylerinin dağılımı...	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Hepatit B virüs şematik görünüm	4
Şekil 2: Hepatit B virüs elektron mikroskopik görünüm	5
Şekil 3:Hepatit B virüsünün genomik yapısı.....	6
Şekil 4:HBsAg pozitif kişilerin dünya genelindeki prevalansı.....	10
Şekil 5:Akut Hepatit B’de serolojik değişimin evreleri.....	17
Şekil 6: Kronik Hepatit B’de serolojik değişimin evreleri.....	18
Şekil 7: Anne yaşı dağılımı.....	35
Şekil 8: Cinsiyet dağılımı.....	36
Şekil 9: Gestasyon yaşı dağılımı.....	36
Şekil 10: Doğum kilosu dağılımı.....	37
Şekil 11: Doğum şekli dağılımı.....	38
Şekil 12: Sigara kullanımı dağılımı.....	38
Şekil 13: Anne sütü kullanma süresi dağılımı.....	39
Şekil 14: Bebeklerin HBsAg dağılımı.....	40
Şekil 15: Bebeklerin Anti HBs dağılımı.....	41
Şekil 16: Bebeklerin Anti HBs titre dağılımı.....	41
Şekil 17: Annelerin HBeAg dağılımı.....	42
Şekil 18: Gestasyon yaşına göre Anti HBs Titre düzeyleri dağılımı.....	46
Şekil 19: Bebeklerin anti HBs titre düzeylerine göre gestasyon yaşları dağılımı.	48

ÖZET

Amaç: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif annelerden doğan bebeklerin bağışıklama sonrası hepatit B serolojilerini değerlendirmek, antiHBs titresinin anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, anne sütü alımı ve sigara maruziyeti ile ilişkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: SB Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'ne başvuran Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan annelerden doğan bebekler çalışmaya kabul edildi. Gönüllü annelerin aydınlatılmış onamları alındı. Tüm bebeklere doğum sonrası ilk 24 saat içinde, rekombinan hepatit B İmmüoglobulin (HBIG) ve rekombinan hepatit B aşısı kas içi yapıldı. Bebekler 0, 1, 6 ay şemasına göre toplam üç doz aşılandı. Bebekler 9-12 aylık olduklarında kan örneği alınarak HBsAg ve anti-HBs düzeylerine bakıldı. Anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, anne sütü alımı ve sigara maruziyeti sorularak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya HBsAg pozitif anneden doğan 50 bebek alındı. Olguların 26'sı (%52) kız, 24'ü (%48) erkek idi. Üç doz aşılama sonrası bir bebekte HBsAg pozitif bulundu. Bu bebeğin annesinin Hepatit B e antijeni (HBeAg) de pozitif. Altı bebek haricinde koruyucu düzeyde anti-HBs pozitifliği (% 88) saptandı. Gestasyon yaşı <37 hafta olan (preterm) bebeklerde anti-HBs titresini anlamlı olarak düşük bulundu. (p:0.014) Erkeklerde, normal vajinal yolla doğanlarda, doğum kilosu >2500 gram olanlarda, 6 aydan az anne sütü alanlarda, sigara maruziyeti olmayanlarda anti-HBs düzeyleri ortalamaları daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Sonuç: İmmün profilaksi yapılmadığında anneden bebeğe bulaşın %70-90 oranında kronikleşen Hepatit B enfeksiyonuna yol açabileceği bilinmektedir. Tüm gebelerde Hepatit B serolojisi taranmalı, HBsAg pozitif olanlara gerekli danışmanlık verilmeli, bebekler etkin bir şekilde bağışıklanmalı, aşı yanıtları yetersiz olduğu için prematürelere 4 doz aşılama yapılmalı ve aşı yanıtı kontrol edilmelidir. Hepatit B'den korunmada en önemli yöntem aşılamadır.

Anahtar kelimeler: Aşı,anti-HBs, hepatit B, immünbağışıklama, perinatal geçiş

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the Hepatitis B serology of babies born from mothers with positive Hepatitis B surface antigen (HBsAg) after immunoprophylaxis and to search the relationship between the anti-HBs titers and mother's age, gestation age, birth weight and type, breastfeeding and passive smoking.

Material and Method: Babies born from mothers with positive Hepatitis B surface antigen who were applied to Ministry of Health Göztepe Educational and Research Hospital Obstetry Clinic were included in the study. Informed consent were taken from voluntary mothers. Recombinant hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) and recombinant hepatitis B vaccine were administered intramuscularly to all cases within the first 24 hours after birth. Babies were vaccinated with totally 3 doses of Hepatitis B vaccine according to 0, 1 , 6 months schema. When the babies were 9-12 months of age, HBsAg and the anti-HBs titer levels were examined from their blood samples. Mother's age, gestational age, birth weight and type, breastfeeding and passive smoking data were recorded.

Results: Fifty cases born from HBsAg positive mothers were included in the study. 26 (52%) of the cases were females and 24 (48%) were males. After the third dose, one baby was positive for HBsAg. Mother of this baby was also positive for Hepatitis B envelope antigen (HBeAg). All but six babies had anti-HBs titer in protective levels (88%). Premature babies with gestational age <37 weeks, had significantly lower anti-HBs titers (p: 0.014). Mean anti-HBs titers were higher in boys, in babies born with normal vaginal birth, in babies whose birth weight >2500 grams, in babies who breastfed less than 6 months and in babies whose parents were not smoking , however this difference was not statistically significant (p>0.05).

Conclusions: It is known that Hepatitis B transmission from mother to child cause 70-90 % chronic infection in baby unless the immunoprophylaxis has given. All pregnant women must be tested routinely for Hepatitis B. HBsAg positive mothers must be given required information .Immunoprophylaxis of the newborns born to HBsAg positive mothers must be done effectively , due to inadequate response to vaccine premature babies must be vaccinated with four doses and response to

vaccine must be controlled. The most important way of protection from Hepatitis B virus infection is vaccination.

Key words: Anti-HBs, Hepatitis B, immunoprophylaxis, perinatal transmission, vaccine

GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedirler. İki milyar insanın Hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaştığı, 350 milyon kişinin kronik enfeksiyonla yaşadığı ve her yıl 600.000 kadar kişinin Hepatit B'nin komplikasyonları nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir (1).

Hepatit B enfeksiyonu, akut fulminan hepatit veya siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) sebebi olabilen kronik hepatite yol açabilir. Hepatit B enfeksiyonunu kontrol etmenin en etkin yolu bulaşmanın engellenmesi ve bağışıklığın sağlanmasıdır(2-4). Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleriyle 2008 yılı itibariyle 177 ülkede Hepatit B aşılması ulusal sağlık programına alınmıştır(1). Ülkemizde de Hepatit B aşısı 1998 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından rutin aşı şemasına dahil edilmiştir(5).

Hepatit B sıklığına göre bölgeler düşük, orta ve yüksek endemik olarak sınıflandırılmakta, Türkiye orta endemik bölgede yer almaktadır.

Ülkemizde çeşitli gruplarda Hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) seroprevalansı araştırılmıştır(6). Bölgeden bölgeye ve yıllara göre değişmekle beraber gebelerdeki HBsAg pozitifliği %3.5 ile 9.3 arasındadır(7).Taşıyıcı anneden bebeğe geçiş genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile enfekte maternal sekresyonların bulaşmasıyla olmaktadır. İntrauterin bulaş nadirdir. HBeAg pozitif ve viral yükü fazla olan taşıyıcı annelerden bebeklerine bulaş daha yüksek oranda olmaktadır. Anne sütü HBV içermesine rağmen bebeğin Hepatit B enfeksiyonu için ek risk oluşturmamaktadır(8).

Perinatal bulaş bebeğin erken aktif ve pasif immunprofilaksisi (Hepatit B aşılması ve Hepatit B İmmunglobulin uygulaması) ile % 95 oranında engellenebilmektedir. Doğumdan önce tüm gebelerin Hepatit B serolojisinin bakılması bu açıdan önemlidir(9-13).

Dünyada ve ülkemizde HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde kısa ve uzun vadeli seroprevalans çalışmaları yapılmıştır. Sadece aşıyla bile yüksek oranda koruyucu düzeyde anti HBs titresini oluşturduğu görülmüştür.

Bu çalışmada amaç HBsAg pozitif taşıyıcı annelerin taranması, bu annelerden doğan bebeklerin Hepatit B İmmunglobulin(HBIG) ve Hepatit B aşısı ile bağışıklanması sonrası 9-12. aylarda Hepatit B serolojilerinin HBsAg ve Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) bakılarak incelenmesi, HBsAg ve anti-HBs titrelerinin anne yaşı, gestasyon haftası, doğum şekli ve kilosu, anne sütü ile beslenme, sigara maruziyeti gibi parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Hipokrat zamanından beri bulaşıcı sarılık bilinmektedir. Serum hepatiti olarak bilinen Hepatit B 1883 yılında gliserinle işlem görmüş insan lenf sıvısını içeren çiçek aşısı yapılan tersane çalışanlarında salgın hastalık yapmıştır. Bilinen bu ilk salgından sonra 1942 yılında sarı humma aşısı yapılan Amerikan askerlerinde daha büyük çaplı (yaklaşık 29000 kişi) bir salgın yaşanmıştır(14).

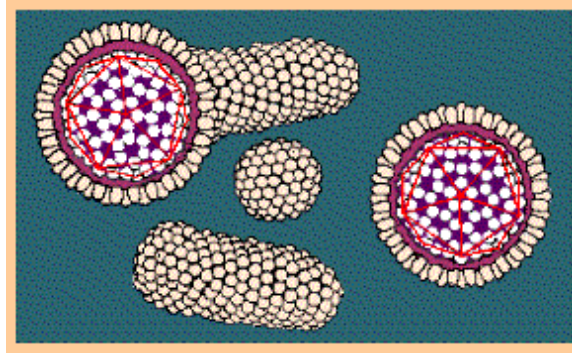
Krugman ve ark. 1960'larda yaptıkları çalışmalarda MS-1 ve MS-2 adını verdikleri iki tip viral hepatitin varlığını kanıtlamışlardır. 1965 yılında Blumberg ve ark. Avusturya antijenini ve ardından Hepatit B ile ilişkisini keşfetmişlerdir. Hepatit B'den sorumlu ajan 1970'lerin başlarına kadar teşhis edilmiş ve özellikleri tanımlanmıştır. Akut veya kronik hepatit B hastalarının serumlarının elektron mikroskopik incelemeleri sonucu Bayer ve ark. 1968'de 20 nm çapında küresel partikülleri, Hirschman ve ark. 1969'da 100nm veya daha fazla uzunlukta 20 nm çapında partikülleri, 1970'de Dane ve ark. 42nm çapında Dane partiküllerini göstermişlerdir. Varolan kanıtlar Dane partikülünün bütün hepatit B virüsü olduğunu ve 20 nm'lik küresel partiküllerin virüs zarf materyali (HBsAg) olduğunu göstermektedir. HBsAg ve Dane partikülleri serumda serbest olarak bulunurlar(14, 15).

HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepatit B virüsü (Dane Partikülü)

Kompleks 42nm'lik bir virion olan HBV , hepadnavirüsler sınıfının üyesidir. HBV'nin tam terminolojik adı hepadnavirüs tip 1'dir. İnsanlarda hastalık yapan en küçük virüslerden biridir. Hücre kültürlerinde başarıyla üretilmemiştir. Biyofizik ve biyokimyasal özellikleri iyi belirlenmiş ve genomu klonlanarak gen dizisi belirlenmiştir(14-16).

Virüs iki kılıflı bir partiküldür; dış yüzeyindeki kısmı, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), içteki çekirdek kısmından, hepatit B core antijeni (HBcAg), immunolojik olarak farklıdır. Çekirdek, kısmen çift iplikli bir DNA molekülü olan HBV genomunu içerir, 1974 yılında William S. Robinson tarafından izole edilmiştir. 3200 nükleotidli kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA molekülüdür. Tek iplikli veya açık bir bölge bırakan zincirlerden biri tam değildir. Çekirdeğin diğer elemanları, DNA bağımlı DNA polimeraz ve hepatit B envelope antijenidir (HBeAg).



Şekil 1:Hepatit B virüs şematik görünüm

Şekil 1'de HBV şematik görünüm, şekil 2'de de elektron mikroskopik görünüm verilmiştir.



Şekil 2: HBV Elektron mikroskopik görünüm. a-17-25 nm çapındaki küresel partikül, b-tübüler, filamentöz partikül, c-hepatit B viryonunu temsil eden 42-47 nm çapında çift cidarlı küresel partikül (Dane partikülü)

HBV'nün dış kılıfı üzerinde üç tip protein vardır .Küçük protein (S proteini) HBsAg'yi , ortanca protein (M proteini) pre S 2'yi, büyük protein (L proteini) pre S 1'i meydana getirir.Aslında bu proteinler tek bir genin (S geni) ürünleridir. Protein sentezinin farklı noktalardan başlaması sonucu oluşurlar.

HBV genomunda 4 tane protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi (open reading frame-ORF) saptanmış, bunlar S, C, P, X genleri olarak adlandırılmıştır. Şekil-3'te şematik olarak gösterilmiştir.

S Geni: HBsAg'yi taşıyan zarf proteinlerini kodlar.

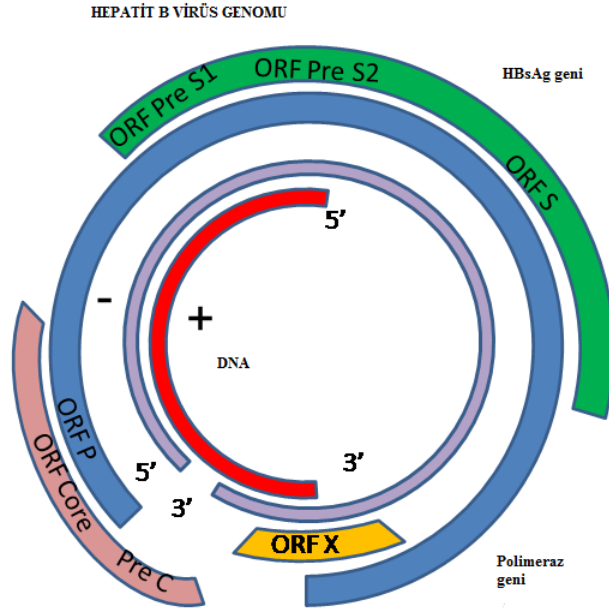
Pre S2 + S geni : Ortanca protein, pre S1 + pre S2 + S geni : Büyük proteini kodlar (15).

Yapılan çalışmalar, hepatosit yüzey membranında HBsAg için reseptör olmadığını, sadece pre S1 için reseptör bulunduğunu göstermektedir.

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 .



Şekil 3:Hepatit B virüsünün genomik yapısı

Replikasyon Stratejisi

Replikasyon işlemi başlıca karaciğerde olmaktadır. İlk aşamada HBV hepatosite tutunur ve hücre içine girer. Penetrasyonda reseptör bağımlı endositoz etkili olmaktadır. Hücre içine girince genom viriyondan ayrılır. Viryon DNA'sı ve nükleokapsid nükleusa geçerler. Bu sırada pozitif sarmal endojen DNA polimeraz tarafından tamir edilir ve negatif sarmal açıklığın onarımı ile tümüyle kapanır. Bu süreç sonunda hepatosit nükleusunda tümüyle çift sarmallı HBV DNA oluşur. Konak hücre RNA polimerazı bu DNA molekülünden üç farklı HBV RNA üretir, bunlar değişik görevler üstlenirler. Sonuçta oluşan kısmen çift sarmal DNA'yı kapsayan kor partikülü, HBsAg ve konak hücre membranına ait lipid içeren materyalle kaplanmış olarak hücreden çıkarlar.

HBV Mutantları

HBV pregenomik RNA'dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Revers transkriptaz enziminin ilk okuma safhasında bazen hatalar oluşur. Ardından nükleotid yerleşiminde yanlışlık meydana gelir ve genom yapısında moleküler düzeyde mutasyonlar oluşur. Replikasyon hızı arttıkça hata oranında artar ve böylece mutant virüslerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Oluşan mutasyonlar genomun farklı yerlerinde gelişebilir ve önemli klinik gidiş ve tedavi sorununa yol açar.

Yüzey mutantlarının bağışıklama ile, prekor mutantları kronikleşme ve fulminan hepatit ile, kor mutantları ise T ve B hücre immun yanıtında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. X mutantları ise HCC'lu, talasemili, diyaliz bağımlı hastalarda ve serolojik yanıtların ortaya çıkmadığı hepatitlerde tespit edilmiştir.

Hepatit B yüzey antijeni

HBsAg partikülü yaklaşık olarak yedi polipeptid içerir. HBsAg'nin çok sayıda antijenik özgülüğü bu polipeptidlerle ilişkilidir. HBsAg partiküllerinin serolojik analizi ortak bir gruba özgül determinantı , a , paylaştıklarını ve genellikle genellikle en az iki adet karşılıklı var olan alt determinantları, d veya y ve w veya r, taşıdıklarını göstermektedir. Subtipler , farklı HBV genotip varyantlarının(A, B, C, D, E, F, G olmak üzere yedi farklı genotip belirlenmiştir) fenotipik ifadeleridir. Dört temel fenotip kabul edilmektedir: adw, adr, ayw, ayr. Bu subdeterminantların diğer karmaşık değişimleri şu şekildedir: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, a1y2, a2yw, a3yw, adw2, adw4, adr, adyw, a2dw, a3dw. Subtipler enfeksiyonun değerli epidemiyolojik göstergeleridir. Enfeksiyona karşı koruma bir tipe özgül antikorla olmaktadır(14). Türkiye'de HBV enfeksiyonlarında genotip D, subtip ayw sorumlu bulunmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B kan ve vücut sıvılarıyla bulaşmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler hastalık için başlıca kaynaktır.

HBV'nün dört ana bulaşma paterni vardır: Enfekte kan ya da vücut sıvıları ile temas (perkütan), Cinsel temas ,Enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal- vertikal), Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)(6).

HBV fekal –oral yolla bulaşmamaktadır.

Perkütan Bulaşma

Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından birisidir. Virusun perkütan inokulasyonu; kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kanla bulaşmışlığa bağlı olarak havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir. Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedirler. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinovial sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virus varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir (6). Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 1000 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (17). Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracı olmaları söz konusudur (18).

Cinsel Temasla Bulaşma

HBV'nun bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikro travmalarına bağlı enfekte kan veya semen teması riski artırmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha da fazladır(6).

Perinatal Bulaşma

Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan operasyonu sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir . Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır (5). Anne sütünde HBs Ag gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık emzirmeyen annelere oranla daha yüksek risk oluşturmaz, dolayısıyla anne sütünün kesilmesini gerektirmez (8,15,20,21).

Horizontal Bulaşma

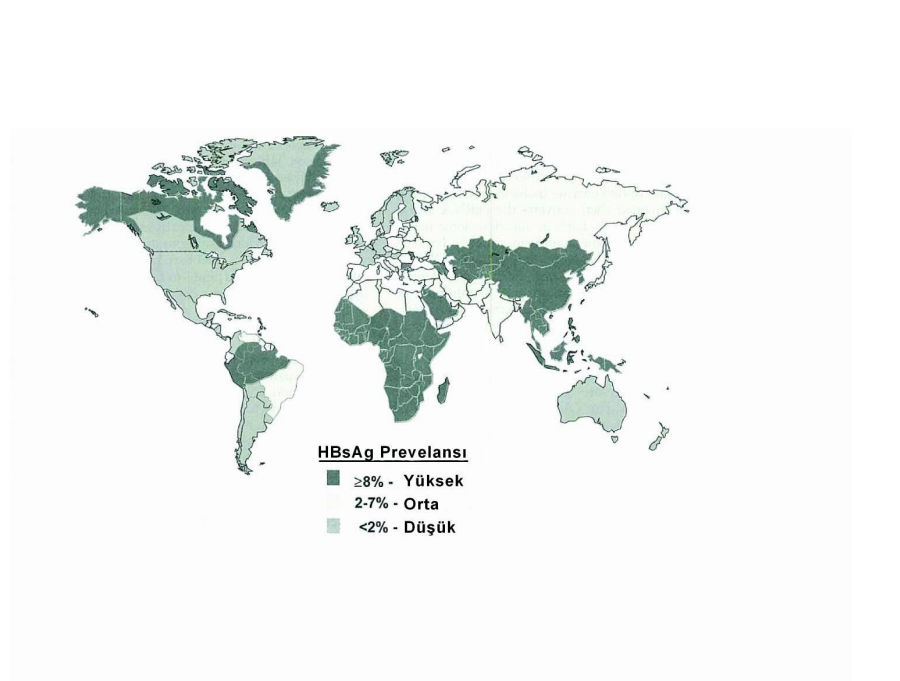
Parenteral, cinsel ya da perinatal temasın olmadığı durumlarda horizontal bulaşmadan bahsedilir. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak çok küçük miktarlardaki enfekte kanın, enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Tükürük gibi vücut sıvılarının hasarlı deri ve mukozalarla teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir.

Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (18).

Ülkemizde HBV'nin temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde enfeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır.

DÜNYADA HBV ENFEKSİYONU PREVALANSI

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle HBsAg taşıyıcılığı açısından dünya üç endemisite bölgesine ayrılmaktadır (6). Bu bölgeler şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4:HBsAg pozitif kişilerin dünya genelindeki prevalansı. CDC, 2005 verileridir.
(http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/9.)

1. Düşük endemisite bölgeleri: ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı % 0.1-2 arasında değişmektedir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmaz. Sıklıkla cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Danimarka ve İngiltere'de başlıca bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç bağımlılığıdır.

2. Orta endemisite bölgeleri: Türkiye, Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık

oranı %2- 7 arasında olan yerlerdir. Erişkinlerin %20- 60'ına anti-HBs pozitifliği bulunmaktadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk , ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Perkutan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

3. Yüksek endemisite bölgeleri: Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Tayland, Hong Kong, Alaska olarak sayılabilir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 8-20 olan ülkelerdir. Erişkinlerin %70'den fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon kanıtı (anti-HBs) taşırlar. Bu bölgelerin insanları yaşamlarının ikinci dekadında %50'nin üzerine çıkan oranlarda anti-HBs pozitifliği edinirler. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli yer tutarken , Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır.

Dünyada HBsAg dağılımı ile kronik hepatit B ve primer HCC arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki vardır. Onkojen bir virüs olan HBV ile küçük yaşlarda enfekte olmak yüksek oranda kronikleşme ve yüksek oranda primer hepatoseluler kansere yakalanmayla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonu küçük yaşlarda alan taşıyıcılarda HCC gelişme riski sağlıklılara göre 200 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Güneydoğu Asya ve Güneydoğu Sahra Afrikası gibi yüksek endemisite görülen yerlerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve en yüksek taşıyıcı kitlesini çocukların oluşturması, primer HCC insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının nedenidir (8).

TÜRKİYE'DE HBV ENFEKSİYONU PREVALANSI

Türkiye'de HBsAg seroprevalansı, bölgeden bölgeye değişmek üzere % 1.7-21 arasındadır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur. HBsAg pozitifliği erkeklerde anlamlı oranda daha yüksektir(6).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsimde ve her iki cinste de görülebilir. Genel olarak Hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda % 1.3-35.8 arasında değişmektedir.

Ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmada olası bulaş yolları sırasıyla cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon(%40.4, %16.7, %4 oranında) olarak tespit edilmiştir.

Türkiye’de çocuk yaş grubunda HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar oldukça yetersizdir. Araştırmalardan elde edilen verilere göre ülkemiz çocuklarında %2,0-12,1 oranlarında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (6).

Ülkemizde risk grupları içinden HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır. HBsAg pozitifliği %1.9-15.6, anti-HBs pozitifliği %11.4-56.0’dır. Sağlık çalışanlarında anti-HBs pozitifliğinin diğer gruplara göre yüksek olmasının sebebi pasif bağışıklığa bağlıdır.

Özel gruplardan gebelerde yapılan araştırmalarda; Şanlıurfa’da HBsAg %4.66, antiHBs %21.1 oranında , Van’da HBsAg %3.2 anti-HBs %19.2 oranında pozitif bulunmuştur. Genel olarak gebelerde HBsAg %1.0-16.6 oranında pozitifdir.

İMMUNOPATOLOJİ

Karaciğerin HBV’ye akut yanıtı bütün hepatotropik virüsler için olanın aynısıdır. Histolojik değişikliklerin sebat etmesi kronik karaciğer hastalığının gelişimine işaret eder(14).

HBV, diğer hepatotropik virüslerden farklı olarak sitopatojenik değildir. Karaciğer hücre nekrozu büyük oranda konakçı savunması sonucudur. Karaciğer hücresi hasarının ciddiyeti immun yanıtın derecesini yansıtır; tam bir bağışıklık yanıtı virüsün temizlenmesi ve en fazla hasarla ilişkilidir. Akut hepatit sürecinin ilk basamağı HBV ile enfeksiyon sonucunda hücre yüzeyinde viral antijenlerin görülmesidir. Bu antijenlerin en önemlileri nükleokapsid antijenleri, HBcAg ve HBeAg’dır. Bu antijenler sınıf I büyük doku uyumluluğu (MHC) proteinleri ile birlikte hücreyi sitotoksik T hücresiyle parçalanma için hedef haline getirir(14,15).

Kronik hepatit gelişiminin mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Karaciğer hücresinin enfekte kalmaya devam etmesi için, çekirdek (core) proteini veya MHC sınıf I

protein tanınmıyor, sitotoksik lenfositler uyarılamıyor olabilir veya henüz bilinmeyen başka mekanizmalar karaciğer hücresinin tahribatına karışıyor olabilir. Hücreden hücreye enfeksiyonun devamı için virüs içeren bazı karaciğer hücrelerinin yaşamaya devam etmesi gerekmektedir.

İmmun aracılı mekanizmalar, HBV enfeksiyonları ile ilişkili olabilen karaciğer dışı durumlara da dahil olmaktadır. Poliarteritis nodosa, glomerulonefrit, polimiyalji romatika, lökositoklastik vaskülit, Guillain- Barre ve infantil papüler akrodermatitis (Gianotti - Crosti) sendromu geliştiren hastalarda HBsAg içeren immün kompleksler görülebilir.

HBV'nin mutasyonları, DNA virüsleri için alışılmış olandan daha sıktır ve mutant suşlardan oluşan seriler tanımlanmıştır. Çoğalmayı etkilemeyen en önemli mutasyon, HBeAg'ninin ifade edilmesinde yetersizlik ile sonuçlanan bir tanesidir ve ciddi hepatit gelişimi, belki de kronik HBV enfeksiyonunun daha ciddi alevlenmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Benzer sonuçlara neden olan başka çekirdek ilişkili mutasyonlar kaydedilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

HBV enfeksiyonu çeşitli semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi özgül olmayan şikayetlerin olduğu subakut hastalık, sarılıklı (ikterik) hepatit veya ölümcül fulminan hepatit şeklinde olabilir(8).

Asemptomatik serokonversiyon yaygındır. Anikterik veya asemptomatik enfeksiyon daha çok küçük çocuklarda görülmektedir.

Ekstrahepatik bulgular; artralji, artrit, maküler döküntü, trombositopeni, papüler akrodermatit hastalığın erken dönemlerinde sarılık öncesinde görülebilir.

Akut HBV enfeksiyonu klinik bulgu ve semptomlara, özgül olmayan laboratuvar bulgularına dayanılarak diğer viral hepatitlerden ayrılamaz.

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olarak dörde ayrılır. İnkübasyon dönemi 60-180

gündür. Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı belirgindir. Preikterik dönemdeki bu semptomlar 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde bu şikayetler düzelirken sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati saptanabilir. Serum bilirubini % 2.5-3 mg üzerinde skleralarda sarılık aşikar hale gelir. Sarılığın süresi genelde 1-3 hafta, çocuklarda 10 gün kadardır(19). Bebeklerde ve 3 yaşından küçük çocuklarda hepatit çoğunlukla anikteriktir(14).

Primer enfeksiyonda T hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar transaminazlarda yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi kanda ve karaciğerde düşmeye başlar. Masif hepatik yıkım olmaksızın bütün hepatositlerden enfeksiyon temizlenebilir.

Akut hepatit B enfeksiyonu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. İkter başladıktan 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeylerinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir(19). Karaciğer transplantasyonu tek etkili tedavi yöntemidir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu HBsAg'nin serumda 6 aydan fazla süreyle bulunması veya HBcAg'e karşı gelişen antikörün (anti-HBc) negatif olduğu kişilerde HBsAg'nin pozitif olması olarak tanımlanır(8).

Akut enfeksiyonun geçirildiği yaş kronikleşmeyi belirleyen en önemli faktördür. Perinatal enfeksiyon geçiren bebeklerin %90'ından fazlası kronik hepatit B geliştirir. 1-5 yaş arası çocukların %25-50 kadarı, daha büyük çocuk ve erişkinlerin ancak %2-6 kadarı kronik enfeksiyona maruz kalır.

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi özgül olmayan şikayetlere rastlanılabilir. Hastalarda psikiyatrik semptomlar, endişe hali, depresyon, uyku bozuklukları

görülebilmektedir(22). Sarılık, örümcek nevus, splenomegali, asit gibi son dönem karaciğer hastalığına ait bulgular olabileceği gibi; poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular da olabilir(19,23,24)

Kronik viral hepatitli olgularda aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda hastalıkta ilerleme görülür. Kronik hepatit B'nin en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özafagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan bebek ve çocukların %25 kadarında HBV ilişkili siroz ve HCC görülür(8).

Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonunun klinik seyri enfeksiyonun alındığı yaşa, HBeAg'nin kaybolma hızına, muhtemelen de HBV genotipine bağlı olarak toplumdaki değişir.

Perinatal yolla enfeksiyonu alan çocukların ALT seviyeleri genellikle normal konsantrasyondadır ve karaciğer histolojik değişiklikleri yıllarca çok hafiftir (Tolerans fazı) . Kronik HBV enfeksiyonu büyük çocuk ve adolesanlarda daha aktif karaciğer hasarı ve artmış serum transaminazlara yol açar(8).

Saptanabilir düzeyde HBeAg'i olan hastalar (HBeAg pozitif kronik hepatit B) daha yüksek oranda HBV DNA ve HBsAg konsantrasyonuna sahiptirler, enfeksiyonu daha fazla bulaştırırlar. Yıllar içinde HBeAg, kronik enfekte çoğu kişinin serumunda saptanamaz hale gelir. Bu dönüşüm anti-HBe gelişimi, HBV DNA ve transaminazlarda düşme ile karakterizedir. Dönüşüm öncesinde karaciğer hastalığında geçici bir alevlenme görülür. Bu hastalar kronik inaktif enfeksiyonludur ama gene de hepatit alevlenme riskleri vardır. Serolojik reversiyon (HBeAg'nin tekrar ortaya çıkması) anti-HBe oluşmamışsa veya oluşup kaybolmuşsa görülebilir. Bazı hastalarda HBeAg kaybolmasına rağmen karaciğer hasarının histolojik delilleri devam etmekte ve orta-yüksek konsantrasyonda HBV DNA sebat etmektedir. Bu durum HBeAg negatif kronik hepatit B olarak bilinir.

Kronik HBV enfeksiyonu histolojik olarak kanıtlanmış hastalar -HbeAg durumuna bakılmaksızın- karaciğer iltihabı ve fibrozuna dair histolojik bulgusu olmayan HBV enfekte kişilere göre çok daha yüksek ölüm riski taşırlar.

Kronik enfeksiyonun doğal seyrini etkileyen diğer faktörler cins, ırk, alkol kullanımı ve hepatit A, C veya D ile koenfeksiyondur.

Düzelmiş (Resolved) hepatit B, HBsAg'nin serumdan temizlenmesi, serum transaminazların normal düzeye gelmesi, HBsAg'ye karşı antikor(anti-HBs) gelişmesi olarak bilinir. Kronik enfekte yetişkinlerin yıllık %1-2 kadarı HBsAg'den temizlenip, anti-HBs geliştirirler, çocukluk çağında bu oran %1'in altındadır. İmmun baskılanma durumunda reaktivasyon görülebilir(8).

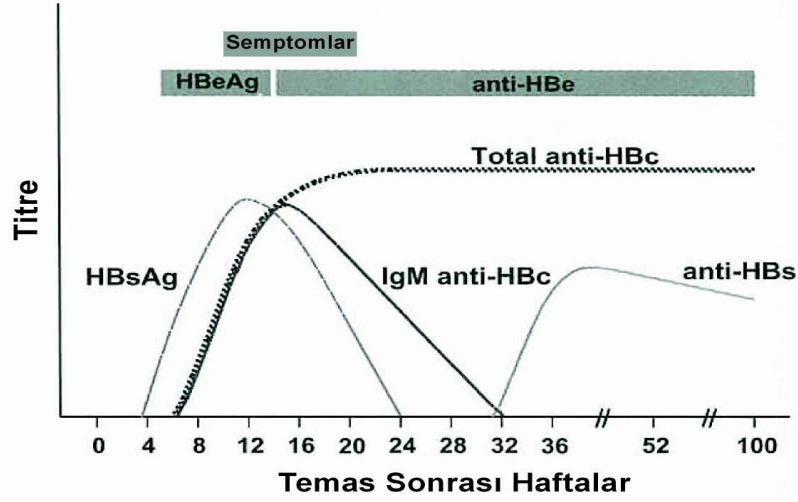
HBV Enfeksiyonunun Serolojik Teşhisi

Akut viral hepatit B'yi klinik olarak diğer hepatitlerden ayırmak güçtür ve tanısı spesifik serolojik testlerle konulmalıdır. HBsAg pozitifliği ilk beliren serolojik göstergedir. Hemen hemen tüm enfekte bireylerde görülür. HBV ile temastan 1- 12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2- 8 hafta önce inkubasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur (15,18,19). HBsAg'nin 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi kronik hepatit B enfeksiyonu gelişeceğini işaret etmektedir. Yetişkinlerin %95'inde HBsAg kaybolur, %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir. Kronik HBsAg taşıyıcılığı enfekte olan yenidoğanlarda %90, bebeklerde %50, ve çocuklarda % 20 oranlarında gerçekleşmektedir (25,26).

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immunitiyi gösterir. Anti-HBs çoğu kişilerde hayat boyu kalıcıdır. Anti-HBs ile birlikte anti-HBcIgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece anti-HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir (8,15). HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti-HBs olabilir. Bu durum, mekanizma kesin olmamakla birlikte farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır (18,25,26).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde anti-HBc IgM'in varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli göstergedir. Ancak perinatal enfeksiyon gelişen bebeklerde genellikle Anti-HBc IgM bulunmaz (8,15). Anti-HBc

IgM'in sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir. Anti-HBc IgM kronik HBV enfeksiyonunda düşük titrede bulunur (15,18,25).

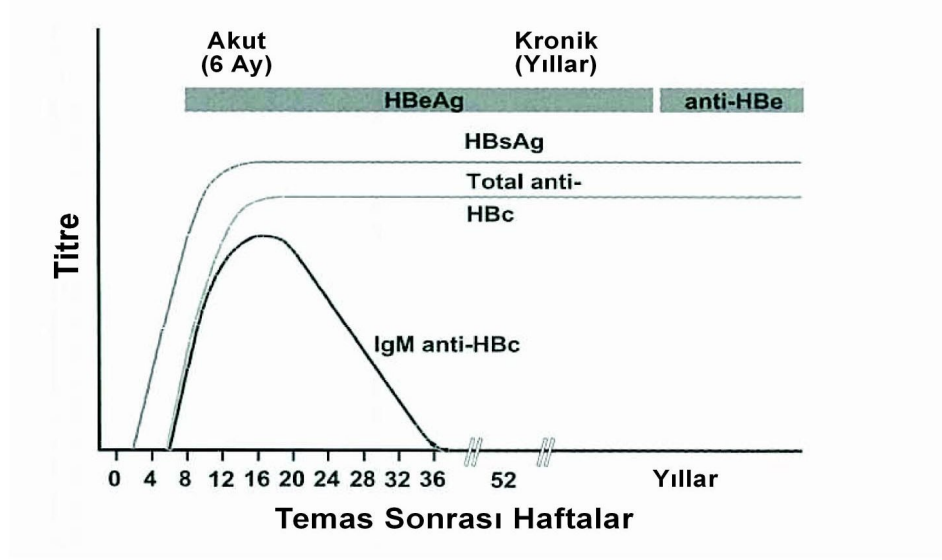


Şekil-5: Akut Hepatit B'de (semptomların düzeldiği hastalarda) serolojik değişimin evreleri (http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_3.htm)

HBV'ye maruz kalanlarda anti-HBc IgG yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir.

HBsAg taşıyıcılarında anti-HBc IgG yüksek titrede bulunur. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBc IgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBs ile birlikte anti-HBc IgG'nin düşük titrelerde bulunması hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini gösterir (25,26).

HBeAg, viral replikasyonun devam ettiğini ve enfektiviteyi gösterir, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir, 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBe nisbeten düşük enfektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Anti-HBe genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur. HBV-DNA viral replikasyonun en sensitif göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile serumda HBV-DNA tespiti viremi düzeyini ortaya koyan en iyi göstergedir ve serum transaminaz düzeyleri ile doğru orantılıdır. (18,25,26). Şekil 5'te akut, Şekil 6'da kronik hepatit göstergeleri verilmiştir.



Şekil-6: Kronik Hepatit B’de serolojik değişimin evreleri

(http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_4.htm)

Hepatit B enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik göstergeler tablo 1’de, enfeksiyonun farklı safhalarındaki göstergeler tablo 2’de verilmiştir.

Tablo1: Hepatit B enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik göstergeler

Gösterge	İnkübasyon Dönemi	Akut Enfeksiyon	Eski Enfeksiyon	Kronik Enfeksiyon	Aşı Cevabı
HBsAg	±	+	-	+	-
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	±	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	±	-
HBV DNA	±	+	±	+	-

Tablo 2: Enfeksiyonun farklı safhalarındaki HBV göstergeleri (++: her zaman bulunur, +: genelde bulunur, -: bulunmaz)

Enfeksiyon Safhası	HBV DNA	HBsAg	HBeAg	AntiHBc Total	AntiHBc IgM	AntiHBe	AntiHBs
Erken İnkübasyon	+	-	-	-	-	-	-
Geç İnkübasyon	+	+	+/-	-	-	-	-
Akut Enfeksiyon	+	+	+	+	+	-	-
HBsAg negatif akut enfeksiyon	?	-	-	+	+	-	-
Kronik enfeksiyon	+	+	+	++	+/-	-	-
Sağlıklı HBsAg taşıyıcı	-	+	-	++	+/-	+	-
Yeni geçirilmiş enfeksiyon	+/-	-	-	++	+	+	-/++
Eski enfeksiyon	-	-	-	+	-	-	+/-
Aşı Cevabı	-	-	-	-	-	-	+

TEDAVİ

Akut HBV enfeksiyonu için özgül bir tedavi bulunmamaktadır. İnterferon alfa (IFN- α) ve lamivudin kronik hepatit B'li yetişkinlerde kullanılan güncel tedavi yöntemleridir. Erişkinlerde karaciğer hastalığı ile birlikte kronik enfeksiyon varlığında IFN- α 'nın, tedavi uygulanan hastaların %25-40'ında uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir.

Çocukluğun erken evrelerinde edinilmiş kronik enfeksiyonlarda bu ilaç daha az etkili olmaktadır (27). Erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için lamivudin de ruhsat almış olmakla birlikte, çocuklarda kullanıma ilişkin veri bulunmamaktadır (8).

İnterferonlar

İnterferonlar hem antiviral hem immunmodulator hem de antiproliferatif etkilere sahip ilaçlardır (15,28-30). İnterferonlar 2-5 oligoadenil sentetaz, protein kinaz ve ribonukleaz gibi antiviral proteinlerin sekresyonunu artırarak antiviral etki, ayrıca

doğal öldürücü(natural killer-NK) hücre ve sitotoksik T lenfositlerinin aktivitelerini artırarak immun modölatör etki gösterirler (28,29).

IFN tedavisi transaminazları 2-5 kat yüksek, histolojik olarak aktif ve HBV DNA titreleri düşük hastalarda en iyi cevabı vermektedir. Transaminazları normale yakın, HBV DNA'sı çok yüksek ve HBeAg'si pozitif olan yani immun toleran hastalarda ise IFN'a yanıt çok düşüktür (15,30,31).

IFN- α tedavisi ile vakaların yaklaşık %30-40'ında cevap alınabilmektedir. Ancak tedaviden sonra nüks oranları ile ilgili farklı veriler elde edilmiştir. Cevap verenlerin %5- 10'unda 10 yıl içinde reaktivasyon olabilir. Bu genellikle geçicidir ve yeniden serokonversiyonla sonlanır (3). Ayrıca IFN ile tedavi esnasında istenmeyen yan etkiler oldukça sıktır (grip benzeri şikayetler, miyalji, artralji, depresyon, otoimmun hastalıklar gibi).

Bugün için IFN en az 6 ay süreyle 9-10 mU olarak haftada 3 kez olarak uygulanmaktadır.

Tedavi sonrası kalıcı yanıt elde edilmesi hedeflenen amaçtır. Kalıcı yanıt denildiğinde; enzimlerin normale gelmesi, HBV DNA'nın negatifleşmesi, eğer HBeAg'i pozitif ise bunun negatifleşip anti-HBe'nin pozitifleşmesi ile birlikte tedavi kesildikten sonra bu yanıtların devamlılık göstermesi anlaşılmaktadır .

Lamivudin

Antiviral özelliğe sahip bir nukleotid analogudur. HBV'nin DNA polimeraz ve viral reverse transkriptaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Ancak ilaca zamanla direnç gelişmesi ve ilaç bırakıldıktan sonra viral replikasyonun tekrar başlaması bu ilacın dezavantajlarıdır. Lamivudin kronik B hepatitinin tedavisinde 100 mg/gün olarak uygulanmaktadır (32,33).

IFN- α ve lamivudinin kombine kullanılması ne yazık ki beklenen etkinliği sağlayamamıştır. Ancak kombine kullanım az da olsa daha iyi sonuçlar verebilmektedir.

KORUNMA

Hepatit B İmmun profilaksisi

İmmun profilaksi için iki tip ürün bulunmaktadır. Hepatit B İmmun Globulin (HBIG) kısa dönem koruma sağlar (3-6 ay) ve sadece temas sonrası özel durumlarda kullanımı uygundur. Hepatit B aşısı temas öncesi ve temas sonrası korumada kullanılır ve uzun dönem koruma sağlar. Temas sonrası immün profilakside; hem hepatit B aşısı ve HBIG, hem de tek başına hepatit B aşısı, HBV ile temas sonrası enfeksiyonu etkili olarak önlemektedir (8,34,35). Temas sonrası immün profilaksi etkinliği, temas ve uygulama arasında geçen süreyle doğrudan ilişkilidir. İmmün profilaksi en çok temasdan sonraki 12 ile 24 saat içinde verildiği zaman etkilidir (8).

Pasif profilaksi, Hepatit B İmmun Globulin (HBIG): Plazmaları yüksek konsantrasyonda anti-HBs içerdiği bilinen ve HIV ve hepatit C virus (HCV) antikorları negatif, bağışıklık düzeyi yüksek donörlerden hazırlanır. Standart immunglobulin, anti-HBs konsantrasyonu düşük olduğu için, HBV enfeksiyonuna yönelik temas sonrası profilakside etkili değildir (8).

Aktif profilaksi, Hepatit B Aşıları: Günümüzde klinik kullanımda bulunan bütün aşılar hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içerirler. Plazma, mantar veya memeli hücrelerden elde edilen üç farklı sınıf hepatit B aşısı bulunmaktadır :

- Birinci kuşak plazma kökenli aşılar, dünya genelinde, 1982 yılından beri klinik kullanımda olup, tüm Hepatit B aşı üretiminin %80'inden daha fazlasını oluşturmaktadır. Bu aşılar HBsAg taşıyıcılarının plazmalarında bulunan 22 nm çapındaki subviral partiküllerin saflaştırılıp yoğunlaştırılması ile elde edilir. Görece daha düşük üretim maliyetine sahip olan bu aşıların etkinliği ve güvenilirliği yüksektir (36).
- İkinci kuşak rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen ve HBV'nin major yüzey antijenini içeren aşılar, ilk kez 1980'lerin ortalarında klinik kullanıma sunulmuştur.

Bu aşılar mantar hücresinde (*Saccharomyces cerevisiae*) HBV S geninin klonlanması yoluyla elde edilir. Elde edilen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) saflaştırılarak, ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüştürülür. Bu teknoloji ile üretilen aşılar HBV genomunun pre-S bölge antijenlerini içermezler ve ml'de 10-40 µg HBsAg proteini içerirler. Farklı tipte aşılar arasında rekombinan HBsAg protein konsantrasyonu değişiklik gösterse de, bağışıklık sistemi normal olan bebek, çocuk, adolesan veya genç erişkinlerde önerilen dozlarda verildiklerinde serokonversiyon oranları eşdeğerdir (36).

- Üçüncü kuşak, memeli hücrelerinden (dişi hamster over hücresi) elde edilen rekombinan HBV aşılarından birincisi, S antijeninin yanı sıra pre-S2 bölge antijenlerini içerirken, diğeri hem pre-S1 ve hem de pre-S2 bölge antijenlerini içerir. Pre-S bölge antijenlerini içeren aşılar daha immunojeniktirler (36).

Gen Hevac BR (Pasteur, France) ülkemizde kullanılan ve pre S bölge antijenlerini içeren bir aşıdır. Ülkemizdeki aşılar Tablo-3'te gösterilmiştir (40)

Tablo 3: Ülkemizde Bulunan Ruhsatlı Hepatit B Aşıları ve Dozları

Aşı	Üretici Firma	Doz (ml) (µg) ve Uygulama Şekli
Engerix-B	GlaxoSmithKline (GSK)	0.5 ml ped.(10) IM, 1.0 ml erişkin (20) IM
Euvax-B	LG Chemical Ltd (Berk İlaç)	0.5 ml ped. (10) IM, 1.0 ml erişkin (20) IM
HBvax II	Merck Sharp & Dohme (MSD)	0.5 ml ped. (5) IM, 1.0 ml erişkin (10) IM 1.0 ml dializ hastaları (40) IM
Hepavax-Gene	Green Cross Vaccine Corp (Onko-Koçsel)	0.5 ml ped. (10) IM, 1.0 ml erişkin (20) IM
GenHevac-B	Aventis Pasteur	0.5 ml (10), IM

Temas Öncesi Hepatit B Aşı Endikasyonları (8)

Evrensel:

- Bütün yenidoğan bebekler
- Daha önceden aşılanmamış çocuklar ve ergenler

Risk Grupları:

- Cinsel yolla bulaşan hastalığı ve son 6 ayda birden fazla cinsel eşi olanlar
- Homoseksüel ve biseksüel erkekler
- HIV ile enfekte kişiler
- İlaç bağımlıları
- HBV ile enfekte kişilerin aile bireyleri ve yakın temaslıları
- Cinsel eşi HBV taşıyıcısı olanlar
- Kan ve kan ürünleri ile mesleki teması olanlar
- Pıhtılaşma faktör konsantresi alanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kronik karaciğer hastaları
- Çocuk ıslahevlerinde ve diğer bakımevlerinde bakılanlar
- Zihinsel özürülülerin barındığı kurumlarda kalanlar ve kurum çalışanları
- Endemik bölgeye 6 aydan daha uzun süre seyahat edecekler

Tüm Yenidoğanlar, Çocuklar ve Ergenlerde Evrensel Bağışıklama

Küresel olarak HBV enfeksiyonunun eradikasyonunda, annelerin HBsAg durumuna bakılmaksızın tüm yenidoğanların rutin olarak aşılınması gereklidir. Sadece risk gruplarının aşılınmasının HBV enfeksiyon insidansının azaltılması üzerine çok küçük bir etki yaptığı gösterilmiştir(37). Evrensel Hepatit B aşısı uygulamasına erken giren ülkelerde hepatit B aşılmasının yararları görülmeye başlaması ve düşük HBsAg prevalansının etkin hepatit B aşılması ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin, etkin aşılama ile Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklarda 1990 ve 2004 yılları arasında HBV enfeksiyon insidansında %94 azalma olmuştur (8). Yüksek HBV enfeksiyonu görülen toplumlarda yaşayan çocuklarda da kronik HBV enfeksiyonu prevalansında belirgin düşme sağlamıştır. Örneğin Tayvan'da 1984 yılında genişletilmiş bağışıklama programı ile tüm yenidoğanlar Hepatit B aşılama programına alınmış ve tam aşılama oranı %94'lere çıkarılmıştır. Yirmi yıllık uygulama sonucunda 15 ve altındaki yaş grubunda HBsAg taşıyıcılık oranı %9.8'den %1.2'ye, HCC oranı 100000'de 1.02-0.48'den 100000'de 0.3-0.18'e düşürülmüştür (38). Bu bulgular yenidoğan döneminde etkin ulusal aşılamının vertikal ve horizontal HBV bulaşını ve kronik HBV enfeksiyonu sekellerini önlediğini açık bir biçimde göstermektedir. Tüm dünyada gelecek 30 ile 50 yıl içerisinde, rutin

yenidoğan ve süt çocuğu aşılama programları ile siroz ve HCC' ye bağlı ölüm insidanslarında belirgin azalma beklenmektedir(13, 39,41).

Hepatit B aşısı, doğumdan hemen sonra uygulanan miadında yenidoğan bebek aşılması dahil, onaylanmış tüm aşı şemaları ile uygulandığında, yüksek serokonversiyon ve koruyucu antikor (anti-HBs) konsantrasyonlarına (>10 mIU/ml) ulaşılan bir aşıdır. Doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde sadece tek antijen içeren hepatit B aşıları kullanılabilir. Aşılamanın devamında tek antijen içeren veya çoklu (kombine) aşılar kullanılabilir. Doğumda hepatit B aşısı yapıldıysa, 4 dozluk aşı şeması uygulanabilir ve hepatit B aşısını içeren çoklu aşılar aşılamayı tamamlamak için kullanılabilir. Hepatit B aşısı içeren çoklu aşılar, çocuğun yaşı için onaylı olduğu ve diğer aşı bileşen(ler)inin verilmesi uygun olduğu sürece uygulanabilir (8,36).

Yakalama Aşılamaları

Yakalama aşılamaları, ulusal bağışıklama programlarına, evrensel hepatit B aşılmasının eklemendiği yıllardan önce doğan çocukların aşılmasını kapsamaktadır. Bu çocukların birçoğu okul çağı dönemindedirler ve hedef çocuklar ergenlik dönemine girmeden (cinsel temas yada intravenöz ilaç kullanımına bağlı enfeksiyon riskinin arttığı dönem) aşılanmalarını sağlamaktır. Hepatit B virusa karşı aşılanmamış tüm çocuk ve ergenlerin aşılanmasına başvurdukları dönemde başlanmalıdır. Büyük çocukların ve ergenlerin aşılanmasında, dozlar 0, 1 ve 6. aylar veya 0, 2. ve 4. aylarda uygulanabilir. Ergenlerde 0,12. ve 24. aylardaki aşılama da benzer bağışıklık yanıtına neden olmaktadır .

Etkinlik, Doz ve Aşı Uygulaması

Koruma Süresi: ABD'de ruhsat almış Hepatit B aşıları HBV enfeksiyonunu önleme ve enfeksiyona hassas çocuk ve erişkinlerde klinik HBV enfeksiyonunun oluşmasını

önlemede %90-95 etkilidirler. Zamana bağılı olarak koruyucu anti-HBs antikor titrelerinde azalma ya da saptanamayan anti-HBs düzeylerine rağmen uzun koruma süresi, etkenle karşılaşma durumunda anamnestic yanıtı ortaya çıkarma kapasitesine sahip hafıza hücrelerine bağlıdır. Erişkin ve çocuklardaki uzun dönem çalışmalar bağışıklanma ile oluşan immunolojik hafızanın 15 yıl veya daha uzun süre ile sürdürüldüğünü, anti-HBs konsantrasyonları zamanla çok düşük veya ölçülemez düzeye gelse bile rapel doz aşılama ile anti-HBs titrelerinde artış ya da doğal enfeksiyona hızlı immunolojik yanıt sonucu anti-HBc serokonversiyonu ile birlikte anti-HBs titrelerinde spontan artış meydana geldiği saptanmıştır(42,43).

Etkinlik: Hepatit B enfeksiyonunun oluşmasını önlemeye karşı, aşıya bağılı olarak gelişen koruyucu immun yanıt, anti-HBs antikor titresinin >10mIU/ml varlığı ile tanımlanır. 10 mIU/ml üzerindeki düzey rastgele seçilmiş bir düzeydir ve gerçekte klinik çalışmalar koruyucu antikor yanıtının bu düzeyin çok üstünde olduğunu göstermiştir (44). Hepatit B enfeksiyonuna duyarlı çocuk ve erişkinlerde klinik HBV enfeksiyonunun oluşmasını önlemede aşı %90-95 etkilidirler. Bu oranlar 4.dekatta %86, 6.dekatta %47'ye düşer (45). Aşı yanıtı, prematürel ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, obezlerde, sigara içenlerde, erkeklerde, daha düşüktür. Siroz, kronik böbrek hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar, çölyak hastalığı olan çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda aşı yanıtı ciddi oranda düşüktür (43). Kronik hemodiyaliz hastalarında aşı yanıtı %50-60 kadardır. Düşük serokonversiyon oranlarına rağmen, aşılanan hastalarda aşılanmayanlara göre hepatit B enfeksiyonu gelişme riski %70 oranında daha azdır(46).

Doz: Hepatit B aşısı çocuklarda (<20 yaşta) çocuk dozu olarak (0.5ml ve üretici firmaya göre 5 veya 10 IU/ml) uygulanır.

Rapel Dozlar: Endüstrileşmiş ülkelerde, bağışıklık durumu normal sağlıklı çocuklar ve erişkinler için rutin rapel dozların yapılması önerilmemektedir. Hemodiyaliz hastaları ve diğer immun yetmezliği olan hastalar grubunda yüksek enfeksiyon riski nedeniyle, koruyucu antikor titresini 10 mIU/ml'nin altına düştüğü zaman rapel doz uygulanmaktadır (8). Ancak Avrupa konsensus bildirgesinde rapel doz önerilmekte ve özellikle Hollanda, Almanya, İspanya, Fransa ve İngiltere'de birincil aşılamadan 5 yıl sonra rapel doz uygulanmaktadır (47-49).

Uygulama Yolları: Aşı, yapılacak kişinin yaşına ve ağırlığına göre, anterolateral uyluk veya deltoid bölgeye intramuskuler olarak uygulanmalıdır. Kalçadan veya intradermal uygulama bağışıklık yanıtı azaltmakta ve hiçbir yaşta önerilmemektedir (8).

Saklanma Koşulları: Hepatit B aşılarının genellikle termostabilitesi aynıdır. 2-8°C'de saklanmalı, asla dondurulmamalıdır.

Gecikmiş Bağışıklama: Önerilen sayıda dozlara ulaşıncaya kadar yeterli koruma sağlanamamasına rağmen, önerilenden daha uzun süredeki doz aralıkları, sonuçta oluşan antikor konsantrasyonunu etkilememektedir. Bu nedenle aşı dozları atlanan bebekler, çocuklar, ergen ve erişkinlerde; aşı dozları, aşı serisinin yeni baştan başlatılmasına gerek kalmaksızın ve son aşıdan itibaren geçen süreye bakılmaksızın aşılama kaldığı yerden tamamlanabilir. Aşılama ilk dozdan sonra kesilmişse, ikinci doz en kısa sürede uygulanmalıdır. İkinci ve üçüncü doz arasında en az 2 aylık bir aralık olmalıdır. Üçüncü doz gecikmişse uygun olan en kısa sürede uygulanmalıdır (42,50).

Prematüre Bebeklerde Aşı Uygulaması: Yapılan çalışmalar bazı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde (örneğin, <2000 gr), doğumda yapılan hepatit B aşısının düşük serokonversiyon oranlarına yol açabileceğini göstermektedir. Bu bebekler, tıbbi açıdan stabil ve kronolojik olarak 1 aylık olduklarında, başlangıçtaki doğum ağırlığı veya gestasyonel yaşlarına bakılmaksızın, hepatit B aşısına verdikleri bağışıklık yanıtı diğer bebeklerle aynıdır (8). Doğum ağırlığı 2000 gr'ın altında olan tüm prematüre HBsAg negatif anne bebekleri, kronolojik olarak 1 aylık olduklarında hepatit B aşısı şemasının ilk dozu yapılabilir. Ağırlığı 2000 gr'dan fazla olan prematüre bebekler ile tıbbi açıdan stabil olan ve düzenli kilo alan düşük doğum ağırlıklı bebekler, 1 aylık olmadan önce hastaneden taburcu olacaklar ise hepatit B aşısının ilk dozu taburcu olmadan yapılabilir. HBsAg negatif anne bebeklerinin aşılama sonrası anti-HBs düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur (8).

Ergenlik Döneminde Aşı Uygulaması: 18 yaşa kadar rutin aşı takvimi uygulanamamış ergenlerin 3 dozluk aşı takvimi en kısa sürede tamamlanmalıdır.

Gebelik ve Emzirme Sırasında Başıklama: Gebe kadınlar hepatit B aşısı ile aşılandığında gelişmekte olan fetusta herhangi bir teratojenik etki gözlemlenmemiştir. HBV enfeksiyonu annede şiddetli hastalığa ve yenidoğan bebekte kronik enfeksiyona neden olabileceğinden, gebelik başıklama için kontrendikasyon kabul edilmemektedir.

Emzirme de aşılama için kontrendikasyon oluşturmaz (8).

Yan Etkiler: Erişkin ve çocuklarda en sık rapor edilen aşı yan etkisi %3-29 oranındaki enjeksiyon bölgesinde ağrı ve %1-6 oranında 37.7 derecenin üzerindeki ateştir. Anaflaksi aşı yan etkileri raporlarına göre her 600.000 kişide bir görülen nadir bir yan etkidir. Geniş kontrollü epidemiyolojik çalışmalar hepatit B aşısı ile ani bebek ölümü sendromu, diabetes mellitus, multiple skleroz dahil demiyelinizan hastalıklar arasında bir ilişki gösterilememiştir (8,51,52).

Aşı Yanıtsızlığına Yaklaşım: Altta yatan bir ek hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde gelişen aşı yanıtsızlığında, anti-HBs üretimini kontrol eden dominant genlerde yanıtsızlık gösterilmiştir. Bu genlerin yokluğu, yaygın olarak saptanan iki HLA haplotipi ile gösterilebilir (53). ABD’de yanıtsızlarda en yaygın görülen haplotip (HLA-B8, SC01, DR3) olarak saptanmıştır (53). Yanıtsızlardan bu haplotiplere homozigot olarak sahip olanlar, heterozigotlara göre daha düşük antikor düzeylerine sahiptirler. Birincil aşılama sonrası anti-HBs yanıtı oluşturmayan kişiler (<10 mIU/ml), (HBsAg pozitif oldukları gösterilmediği sürece), ikincil bir 3 dozluk aşı şeması ile tekrar aşılanmalıdır. İkinci 3 dozluk aşılama sonrası %50 oranında yeterli antikor yanıtı oluşabilir (37). Tekrar aşılama sonrası anti-HBs negatifliği devam eden kişilerin ek aşı dozlarına yanıt verme olasılığı düşüktür. Bu kişilerde HBsAg bakılmalıdır. Gluteal bölgeye aşı enjeksiyonu, aşının uygun koşullarda saklanmaması gibi uygulama hataları da aşı yanıtsızlığına neden olabilir (8).

HBsAg Pozitif Anne Bebeklerine Yaklaşım

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler dahil tüm HBsAg pozitif anne bebekleri, hepatit B aşısının ilk dozunu doğumdan sonra ilk 12 saat içinde almalıdırlar ve HBIG (0.5 ml) farklı bir anatomik bölgeden eş zamanlı olarak

uygulanmalıdır. Temas sonrasında geçen süre uzadıkça HBIG'nin etkinliği azalmaktadır. Bu süre 7 günü aştığında etkinliği görülmemektedir (8). Prematüre HBsAg pozitif anne bebeği 2000 gr'dan daha düşük doğum ağırlıklı ise doğumda yapılan ilk doz sayılmamalı ve bebek 1 aylık olunca 3 dozluk aşı şeması uygulanmalıdır (8). Bebeğin doğum ağırlığı 2000 gr'dan az ve annenin HBsAg durumu ilk 12 saatte belirlenemeyecekse, doğumun ilk 12 saati içinde hepatit B aşısı uygulanmalı ve HBIG verilmelidir. Çünkü <2000 gr ağırlığındaki prematüre bebeklerde bağışıklık yanıtı daha az gelişmiş olduğundan, bu bebeklerde, miadında ve daha büyük bebeklerde olduğu gibi 7 gün bekleyebilme seçeneği yoktur (8). HBsAg pozitif anne bebeklerinde, aşılama tamamlandıktan sonra, 9 ile 15. aylarda, anti-HBs ve HBsAg düzeyleri bakılmalıdır. Bu testler, anti HBs'yi HBIG'den gelen anti-HBs ile karıştırmamak ve geç HBV enfeksiyonlarını saptayabilme olasılığını en yüksek orana çıkarmak için 9 aydan önce yapılmamalıdır. Anti-HBs konsantrasyonları 10 mIU/ml ve HBsAg negatif olan bebeklere 0,1 ve 6. aylarda yapılan 3 dozluk aşı şeması uygulanmalı ve üçüncü dozdan 1 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Başka bir seçenek de 1 ile 3 adet ek aşı dozunun yapılmasıdır, her dozdan 1 ay sonra anti-HBs bakılır ve ek doz gereksinimine karar verilir (8).

Gebelik Sırasında HBsAg Bakılmamış Annelerin Zamanında Doğan Bebekleri

Doğumda HBsAg durumu bilinmeyen annelerde doğum sonrası en kısa sürede HBsAg bakılmalıdır. Sonuçlar beklenirken, bebeğe doğumun ilk 12 saati içinde HBsAg pozitif anne bebeklerine önerilen dozda hepatit B aşısı yapılmalıdır. Doğumda verilen hepatit B aşısının zamanında doğan bebeklerde perinatal enfeksiyonu önlemede etkisi yüksek olduğu için, annesinin HBsAg durumu bilinmeyen bu bebeklerde HBIG'nin getirdiği ek ücret onun etkinliğini garantilememektedir. Eğer annede HBsAg pozitif bulunursa , bebeğe en kısa zamanda ve en geç ilk 7 gün içinde HBIG (0.5 ml) yapılmalı ve önerilen şekilde hepatit B aşısı takvimi tamamlanmalıdır. Eğer annenin HBsAg durumu bilinmezliğini koruyor ise, bazı uzmanlar doğumun ilk 7 günü içinde HBIG verilmesini ve hepatit B aşısı şemasının HBsAg pozitif anne bebeklerine önerilen şekilde uygulanmasını önermektedirler (8).

Emzirme: HBsAg pozitif anne bebeklerinin emzirilmesi HBV geçişi için ek bir risk yaratmaz (8).

Ev içi Temas ve HBsAg Pozitif Kişilerle Cinsel Teması Olanlar

Doğum öncesi tarama, kan verirken yapılan tarama, tanı amaçlı veya diğeri serolojik testler sırasında fark edilen HBsAg pozitif kişilerle ev içi temas ve cinsel teması olanlar (akut veya kronik HBV enfeksiyonu) aşılanmalıdır. Akut HBV enfeksiyonu geçiren ve birincil bakımını sağlayan bakıcılarla yakın teması olan bebekler (özellikle 12 aydan küçükler ise) immun profilaksi almalıdırlar. Eğer temas sırasında bebeğinin bütün aşı dozları veya en az 2 doz hepatit B aşısı yapılmışsa, bebeğinin korunduğu varsayılır ve HBIG yapılması gerekmez. Eğer sadece bir doz aşı yapıldıysa, zamanlama uygunsa ikinci doz aşı yapılmalı veya aşılama zamanı gelmedi ise HBIG (0.5 ml) yapılmalıdır. Eğer aşılamaya başlanılmadıysa bebeğe HBIG (0.5 ml) verilmeli ve önerilen 3 dozluk rutin aşı şemasına başlanılmalıdır (8). HBsAg pozitif kişilerle ev içi teması olan ve aşılanmamış diğeri kişilerin indeks olgu ile tanımlanabilir bir temasları olmadığı sürece HBIG profilaksisi almalarına gerek yoktur (8).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu araştırma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve Sağlık Bakanlığının Resmi Gazetede belirlediği iyi klinik uygulaması ve iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde, SB İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulunun 02.06.2009 tarihli, 57/ Ç25 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

Bu çalışma Haziran- Kasım 2009 tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Sağlam Çocuk Polikliniği'nde yürütülmüştür. Retrospektif bir çalışmadır.

Hasta grubunu, 01.05.2008 tarihinden sonra SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğine başvuran HBsAg pozitif annelerin çocukları oluşturdu. Taşıyıcı annelerden biri ikiz olmak üzere 67 bebek dünyaya getirdi. Tüm bebeklere ilk 24 saat içinde HBIG ve Hepatit B aşısı 1. doz yapıldı. Aileler aşılanma ve takip konusunda bilgilendirildi. Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun olarak 0, 1 ve 6. aylarda SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Sağlam Çocuk Polikliniği'nde veya mahallerindeki Sağlık Ocaklarında diğer aşıları yapıldı. Çalışma grubundaki bütün çocuklara DNA rekombinant aşı uygulandı. Bağışıklama (HBIG ve 3 doz aşı uygulaması) sonrası 3-6 ay arasında, bebekler 9-12 aylık olduklarında Hepatit B serolojilerinin değerlendirilmesi amacıyla SB Göztepe EAH Çocuk Kliniği Sağlam Çocuk Polikliniğine davet edildiler. Çalışmayla ilgili bebeklerin ebeveynlerine bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenlerden imzalı aydınlatılmış onam formu alındı. Adres ve telefonlarındaki değişme nedeniyle ulaşılamayan 7 bebek, il dışında yaşayan 5 bebek ve ailesinin çalışmaya katılmayı reddettiği 5 bebek çalışma dışı bırakıldı.

Bebeklerden alınan venöz kan örneklerinin serumları ayrılarak Hepatit B serolojik göstergelerinden HBsAg ve anti-HBs titreleri bakıldı. Örnekler SB. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda enzim immunoassay yöntemiyle çalışıldı. HBsAg cut-off değerine göre negatif ve pozitif olarak kaydedildi. HBsAg pozitifliği anneden bebeğe bulaş olarak kabul edildi. Anti-HBs titresini <10 mIU/ml negatif (yetersiz immun yanıt), >=10 mIU/ml pozitif (koruyucu immun yanıt) kabul edildi. 10-99 mIU/ml arası zayıf, 100-999 mIU/ml arası yeterli, >1000 mIU/ml yüksek koruyucu immun yanıt olarak kabul edildi. Bulaş görülen bir bebek ve aşı yanıtı yetersiz olup tekrar aşılanan bebekler Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine yönlendirildi. Annelerin gebeliklerinde yapılmış tetkikleri incelenerek, HBeAg ve Anti-HBe titreleri kaydedildi. 48 annenin HBeAg düzeyi bakılmıştı. Anti HBe düzeyi sadece 20 annede bakılmıştı. Hazırlanan forma anne yaşı; yıl olarak, gebelik yaşı; hafta olarak, doğum şekli; normal vajinal yol veya sezeryan olarak, doğum kilosunu; gram olarak, anne sütü ile beslenme süresi; ay olarak, anne ve babanın sigara kullanımı ve miktarı; günlük içilen adet olarak aynı hekim tarafından sorularak kaydedildi. 2000 gramın altındaki bebeklere doğumda yapılan aşının dikkate alınmaması ve toplam 4 doz aşılama yapılması gerekirken, çalışmaya alınan 1360 gr ve 1890 gr doğum tartılı iki bebeğe de 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz aşı yapılmıştı.

Anti-HBs konsantrasyonları enzim immünoassay (EIA, Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) tarafından ölçülmüştür ve mIU/ml olarak ifade edilmiştir. Çalışmada tam otomatik enzim immunoassay cihazı (ETİ-MAK-4(N0019) kullanıldı. Çalışmada kullanılan serolojik tanı yöntemi ELİSA, immunoreaktif (antijen veya antikor) tayini için işaretleyici olarak bir enzimin kullanıldığı, duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olan bir testtir . Bu test için kullanılan en uygun isim EIA (Enzyme immunoassay)'dır. Bununla beraber patenti bir firmaya ait olan ELISA ismi daha çok bilinmektedir. Clone sistem HBsAg ve Anti HBs testi "Sandwich" esasına dayanan bir EIA yöntemidir. Bu yöntem:

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 yönteme “ift Ab sandwich metodu” da denir.

2. Antikor yakalama: Burada faza Ag bağlı durumdadır. zerine sırasıyla Ab, aranan numune ve enzimle işaretili anti – Human İmmünglobulin konur. Substrat ilavesiyle oluşan rengin şiddeti aranan Ab’ın miktarını gösterir.

HBsAg test prosedürü:

1. Serum / Plazma ve kontroller monoklonal antikor ile kaplı olan mikro kuyucuklara dağıtılır.
2. Mikro kuyucuklarda pozitif örnek inkübe edildiği zaman kaplanmış monoklonal antikor (katı faz antikor) serumdaki HBsAg ile bağlanır.
3. Peroksidaz enzimi ile belirlenmiş 2. monoklonal anti HBs ile tekrar inkübasyon sandwich immun kompleksinin mikro-kuyucuklara bağlanmasını sağlar. (katı faz antikor + HBsAg + Antikor Hidrojen Peroksidaz)
4. Reaksiyona girmeyen maddeleri ayıklamak 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+/- 0,050). Cut off değerinin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirilir.

Anti HBs test prosedürü:

1. Serum/ plazma ve kontroller saflaştırılmış insan HBsAg ile kaplı mikro kuyucuklara dağıtılır.
2. Serum rneğinde anti HBs varsa inkübasyon sonrası antiHBsAg + HBsAg immun- kompleksi katı faza bağlanır.
3. Yıkama ile reaksiyona girmeyen fraksiyonlar uzaklaştırılır.
4. HBsAg ve peroksidaz konjgatu ile 2. inkübasyon sonunda, katı 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 metotla çalışıldı.

10 mIU/ml altında: negatif (yanıtızsız)

10 -99 mIU/ml: zayıf immun yanıt

100 -999 mIU/ml: yeterli immun yanıt

1000 mIU/ml üzerinde: yüksek immun yanıt olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğine başvuran 4221 gebenin 66'sı (%1.6) HBsAg pozitif. Taşıyıcı annelerden doğan 50 bebek çalışmaya alındı.

Tablo 4: Bebeklerin Anti HBs titre ortalama değeri ve dağılımı

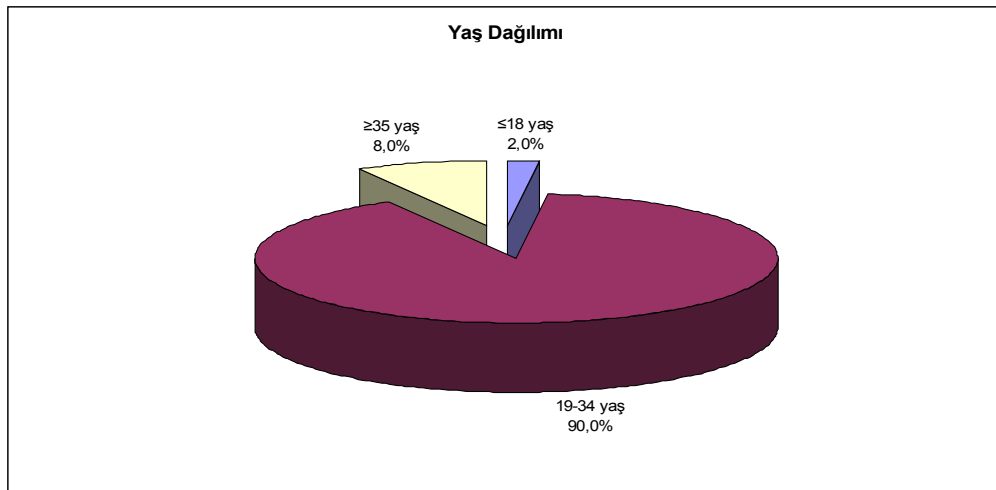
	Min-Max	Ort±SS	Medyan
Anti HBs titre (mIU/ml)	0-1000	315,70±335,52	184,52

Anti HBs titre düzeyi 0 ile 1000 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 315.70±335.52 mIU/ml , medyanı 184.52 mIU/ml'dir.

Tablo 5: Annelerin ve bebeklerin çalışma parametrelerinin dağılımları

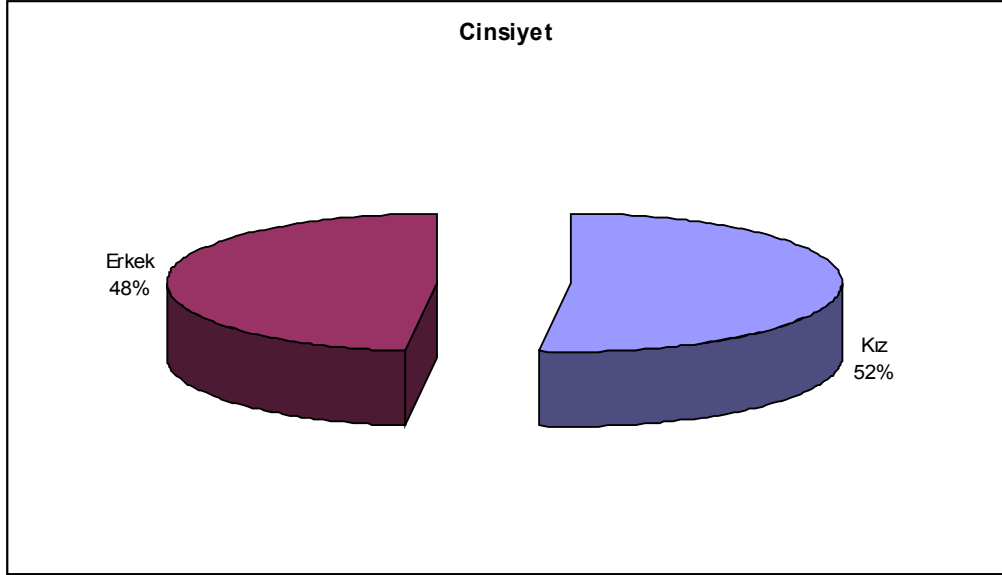
		n	%
Anne Yaşı (yıl)	<18	1	2,0
	19-34	45	90,0
	≥35	4	8,0
Cinsiyet	Kız	26	52,0
	Erkek	24	48,0
Gestasyon Yaşı (hafta)	<37	6	12,0
	≥37	44	88,0
Doğum Kilosu	<2000 gr	2	4,0
	≥2000 gr	48	96,0
Doğum Kilosu	<2500 gr	6	12,0
	2500-4000	42	84,0
	≥4000 gr	2	4,0
Doğum Şekli	Vajinal	33	66,0
	Sezaryen	17	34,0
Sigara Kullanımı	Anne	10	20,0
	Baba	26	52,0
Anne Sütü	Ebeveyn	30	60,0
	<6 ay	10	20,0
	≥6 ay	40	80,0

Annelerin yaşlarının, bebeklerin cinsiyetlerinin, bebeklerin gestasyon yaşları, doğum kiloları ve şekillerinin, ebeveynlerin sigara kullanımlarının ve bebeklerin anne sütü ile beslenme sürelerinin dağılımları tablo 5’te verilmiştir.



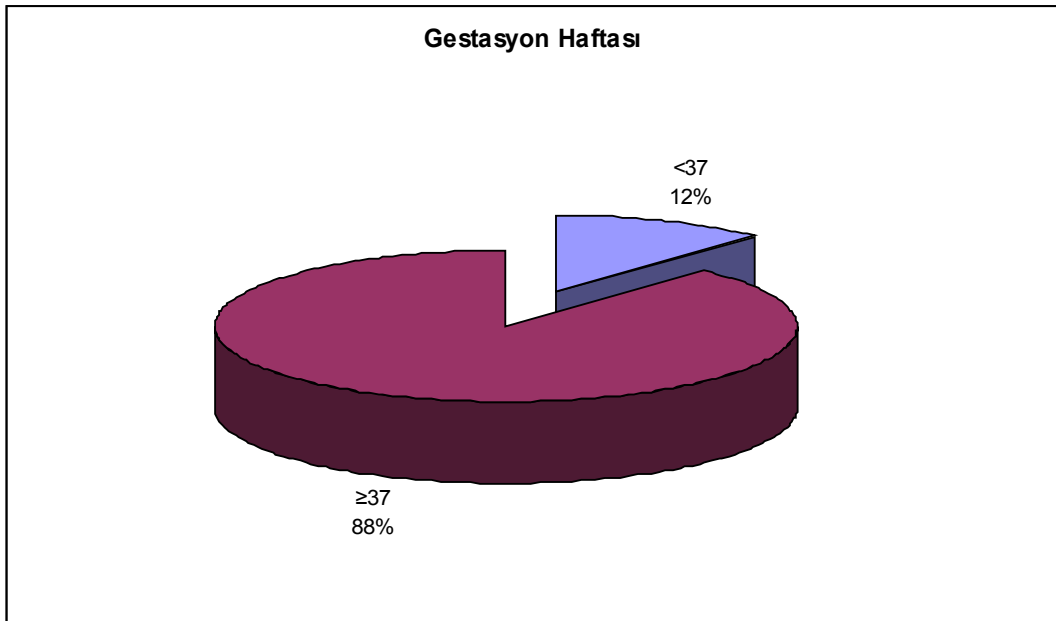
Şekil 7: Anne yaşı dağılımı

Çalışmaya katılan annelerin yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 27.88 ± 5.17 'di. Anneler içerisinde bir olgu 18 yaşında iken % 45 olgu (%90) 19-35 yaş arasında ve 4'ü (%8) 35 yaş ve üzerindekiydi.



Şekil 8: Cinsiyet dağılımı

Bebeklerin 26'sı (%52) kız, 24'ü (%48) erkekti.



Şekil 9: Gestasyon yaşı dağılımı

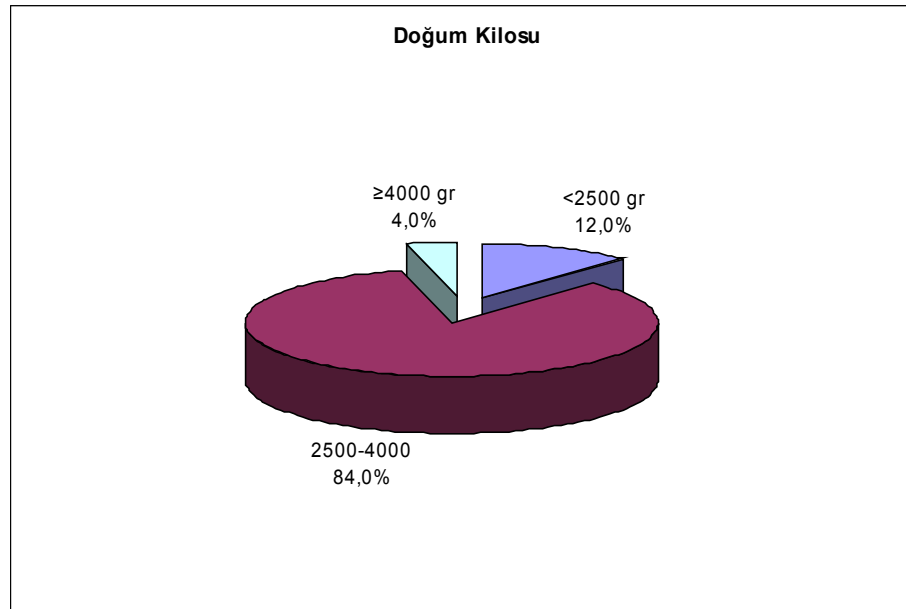
Gestasyon yaşlarına bakıldığında 6 (%12) bebeğin gestasyon yaşı 37 haftanın altında (preterm) iken, 44 (%88) bebeğin gestasyon yaşı tamamlanmış 37 hafta ve üzerinde (term) bulundu.

Tablo 6: Gestasyon yaşı, doğum kilosu ortalama değerleri

	Min-Max	Ort±SS
Gestasyon yaşı(hafta)	31-41	38,20±2,15
Doğum kilosu (gr)	1360-4500	3119,90±624,98

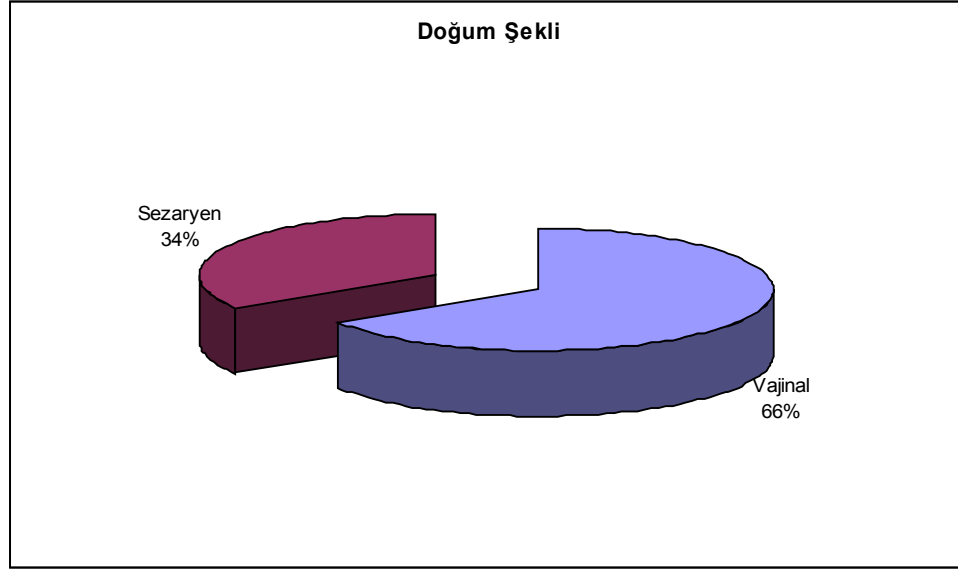
Bebeklerin gestasyon haftaları (GH) 31 ile 41 arasında değişmekte olup, ortalama gestasyon haftası 38.20±2.15 haftaydı.

Bebeklerin doğum kiloları 1360 gr ile 4500 gr arasında değişmekte olup, ortalama doğum kilosu 3119.90±624.98 gramdı. Bebeklerin 2'sinin (%4) doğum kilosu 2000 gramın altında iken, 48'inin (%96) 2000 gram ve üzerindediydi.



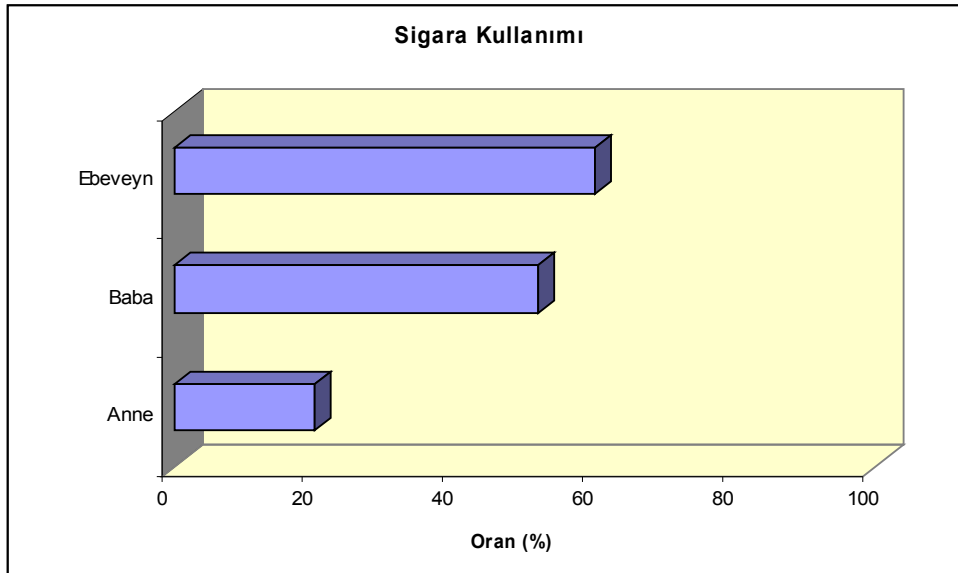
Şekil 10: Doğum kilosu dağılımı

Bebeklerin 6'sının (%12) doğum kilosu 2500 gramın altında, 42'sinin 2500-4000 gram arası ve 2'sinin 4000 gram ve üzerinde idi.



Şekil 11: Doğum şekli dağılımı

Bebeklerin 33'ü (%66) normal vajinal doğum, 17'si (%34) sezaryen ile dünyaya gelmişti.

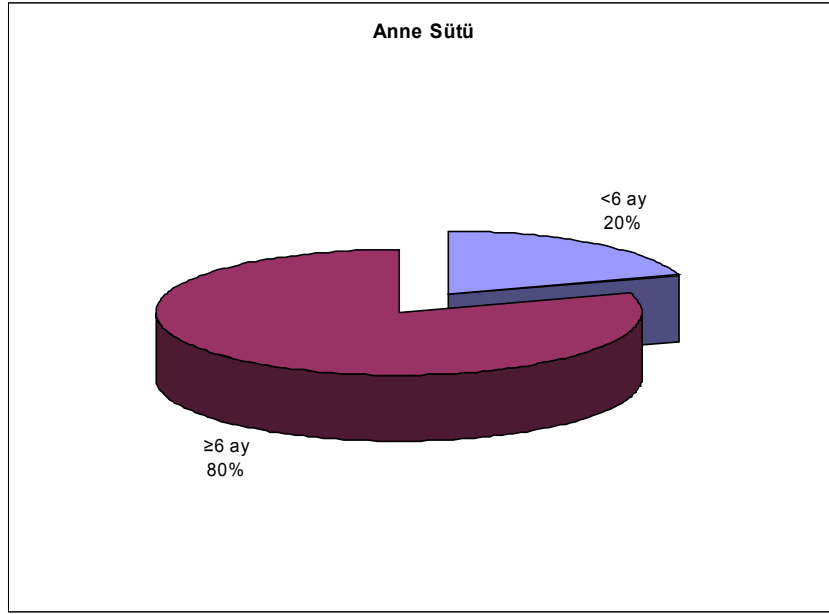


Şekil 12: Sigara kullanımı dağılımı

Annelerin 10'u (%20) sigara kullanmaktadır. Günlük içilen sigara adeti 2 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama $6,70 \pm 5,59$ sigaradır.

Babaların 26'sı (%52) sigara kullanmaktadır. Günlük içilen sigara adeti 2 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama $15,07 \pm 6,77$ sigaradır.

Anne ile babadan herhangi birinin sigara içme durumuna bakıldığında ebeveynlerin 30'unun (%60) sigara kullandığı görülmektedir.



Şekil 13: Anne sütü kullanma süresi dağılımı

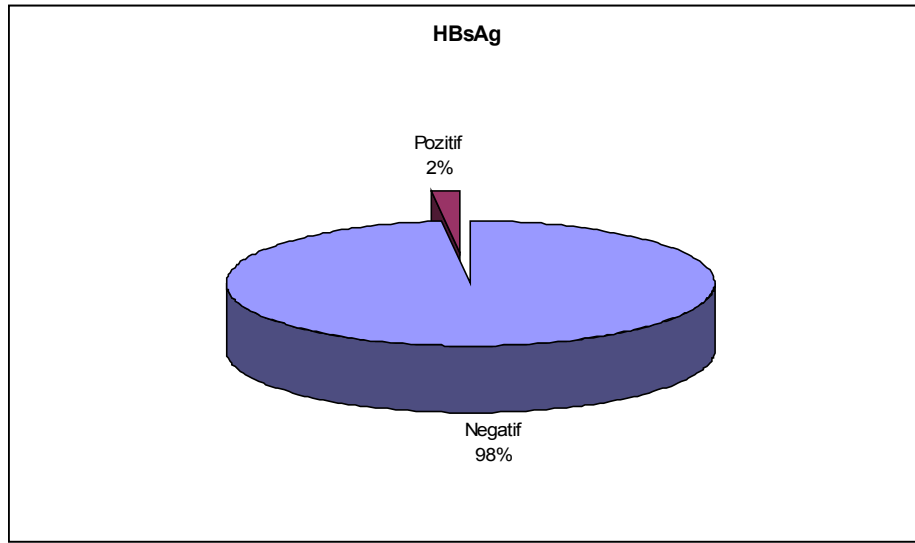
Bebeklerin 10'u (%20) 6 aydan daha kısa süre anne sütü almışken, 40'ı (%80) 6 ay ve daha uzun süre anne sütü almıştır.

Bebeklerin anne sütü alma süreleri 2 ay ile 12 ay arasında değişmekte olup, ortalama anne sütü alma süresi $9,08 \pm 3,07$ aydır. Bir bebek hiç anne sütü almamıştır.

Tablo 7: Bebeklerin ve annelerin Hepatit B göstergelerinin dağılımları

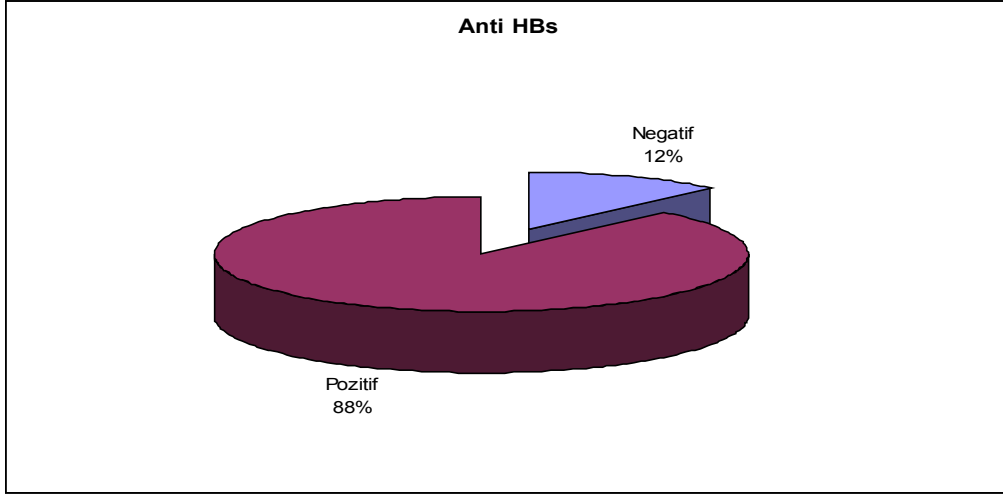
		n	%
HBsAg	Negatif	49	98,0
	Pozitif	1	2,0
Anti HBs	Negatif	6	12,0
	Pozitif	44	88,0
Anti HBs Titre	<10	6	12,0

	10-99	16	32,0
(mIU/ml)	100-999	23	46,0
	>1000	5	10,0
Anti HBs Titre	<10	6	12,0
(mIU/ml)	>10	44	88,0
Anne HBeAg (n=48)	Negatif	45	93,8
	Pozitif	3	6,2
Anne Anti HBe	Negatif	2	10,0
(n=20)	Pozitif	18	90,0



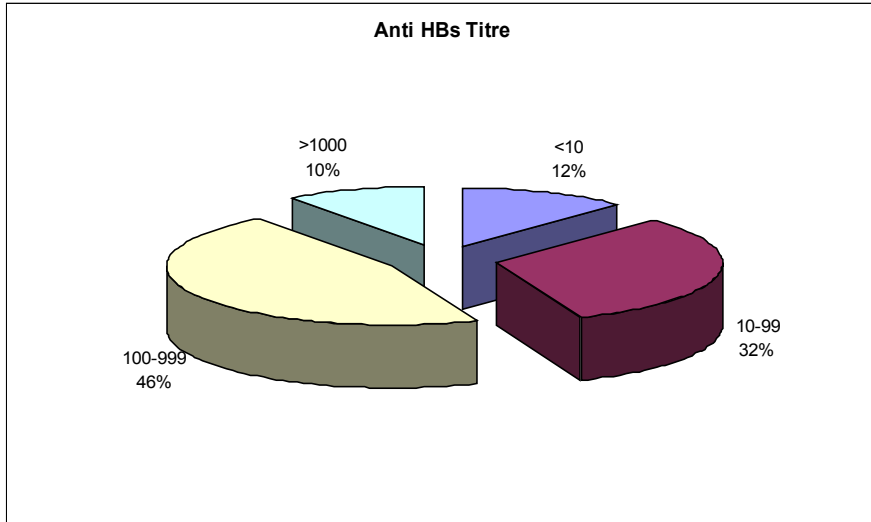
Şekil 14: Bebeklerin HBsAg dağılımı

HBsAg'si negatif olan 49 (%98) olgunun titre düzeyi 0.01 ile 0.88 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.28 ± 0.17 , medyanı 0.23'tür. HBsAg'si pozitif olan bir olgunun titre değeri 155 idi.



Şekil 15: Bebeklerin Anti HBs dağılımı

Olguların 6'sının (%12) Anti HBs'si negatif, 44'ünün (%88) pozitiftir. Anti HBs negatif olan olguların Anti HBs titre ortalamaları 3.55 ± 4.18 , medyanı 2.29'dur. Anti HBs pozitif olan olguların Anti HBs titre ortalamaları 358.26 ± 335.90 , medyanı 201.9'dur.

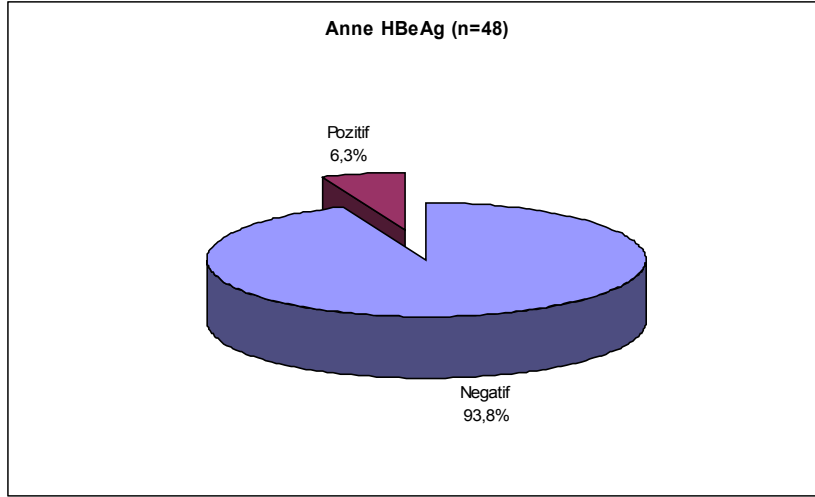


Şekil 16: Bebeklerin Anti HBs titre dağılımı

Olguların 6'sının (%12) Anti HBs titre düzeyi 10mIU/ml'nin altında, 16'sının (%32) 10 ile 99 mIU/ml arasında ve 23'ünün (%46) 100-999 mIU/ml arasında ve 5'inin (%10) 1000 mIU/ml'nin üzerindedir.

Anti HBs titre düzeyi negatif (10 mIU/ml'un altında) olan 6 bebeğin üçü preterm (biri 32 GH, diğerleri 34 GH ikiz eşi), üçü term bebeklerdi. Term bebeklerden

HBsAg pozitif olan bebeğin ve 32 GH pretermin anti-HBs titresi 0 mIU/ml bulundu. 34GH ikizlerden kız olan 1. ikizin titresi 0.072 mIU/ml , erkek olan 2. ikizin ki 4.522 mIU/ml idi. Diğer term bebeklerin titreleri 7.243 mIU/ml ve 9.524 mIU/ml idi. Anti-HBs titreleri >1000 mIU/ml olanların hepsi term bebeklerdi.



Şekil 17: Annelerin HBeAg dağılımı

Annelerin 48'inin HBeAg düzeylerine bakılmıştır, 45'inin (%93.8) negatif, 3'ünün (%6.2) pozitifdir (Şekil 17). HBeAg antijenleri negatif olan taşıyıcı annelerin çocuklarının antiHBs titreleri ortalaması $320,45 \pm 328,54$ medyan değeri 190,83 iken; pozitif olanların ise $334,75 \pm 538,75$ medyan değeri 48,04 olarak saptanmıştır.

Annelerin 20'sinin Anti HBe düzeylerine bakılmıştır, 2'sinin (%10) negatif, 18'inin (%90) pozitifdir.

Tablo 8: Ebeveynlere ait özelliklere göre Anti HBs titre değerlendirilmesi

		Anti HBs Titre		<i>p</i>
		Ort±SD	Medyan	
Anne Yaşı	<30	299,71±344,99	89,85	0,478
	≥30	341,79±327,00	204,52	
Anne Kullanımı	Sigara Var	329,03±366,62	169,88	0,818
	Sigara Yok	312,37±332,21	184,52	
Baba Kullanımı	Sigara Var	269,55±333,57	87,97	0,145
	Sigara Yok	365,70±334,44	201,90	

Ebeveyn Sigara Var	312,10±353,12	89,01	0,552
Kullanımı Yok	321,10±316,14	195,79	

Mann Whitney U test kullanıldı

Annelerin yaşları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Annelerin sigara kullanma durumlarına göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Babaların sigara kullanma durumlarına göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ebeveynlerin sigara kullanma durumlarına göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 9: Ebeveynlere ait özelliklere göre Anti HBs titre düzeylerinin dağılımı

		Anti HBs Titre			p
		<10	10-100	>100	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş	<30	4 (%66,7)	12 (%75,0)	15 (%53,6)	0,359
	≥30	2 (%33,3)	4 (%25,0)	13 (%46,4)	
Anne Sigara Kullanımı	Var	1 (%16,7)	4 (%25,0)	5 (%17,9)	0,830
	Yok	5 (%83,3)	12 (%75,0)	23 (%82,1)	
Baba Sigara Kullanımı	Var	4 (%66,7)	11 (%68,8)	11 (%39,3)	0,127
	Yok	2 (%33,3)	5 (%31,3)	17 (%60,7)	
Ebeveyn Sigara Kullanımı	Var	4 (%66,7)	12 (%75,0)	14 (%50,0)	0,249
	Yok	2 (%33,3)	4 (%25,0)	14 (%50,0)	

Ki-kare test kullanıldı

Anti HBS titresi 1000 ve üzerinde olan olgular >100 grubuna dahil edilerek değerlendirilmiştir.

Annelerin yaşları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Annelerin sigara kullanma durumları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Babaların sigara kullanma durumları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ebeveynlerin sigara kullanma durumları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 10: Bebeklere ait özelliklere göre Anti HBs titre değerlendirilmesi

		Anti HBs Titre (mIU/ml)		<i>p</i>
		Ort±SD	Medyan	
Cinsiyet	Kız	265,64±304,70	87,97	0,240
	Erkek	369,93±364,71	201,90	
Gestasyon Haftası	<37	55,45±73,83	22,11	0,014*
	≥37	351,19±341,92	201,90	
Doğum Kilosu	<2500 gr	215,92±368,89	74,22	0,263
	≥2500 gr	329,31±332,98	195,79	
Doğum Kilosu	<2000 gr	109,37±69,99	107,74	-
	≥2000 gr	328,87±341,68	192,30	
Doğum Şekli	Vajinal	374,04±357,12	204,52	0,186
	Sezaryen	202,45±262,75	89,85	
Anne Sütü	<6 ay	335,87±403,99	158,33	0,536
	≥6 ay	310,65±321,93	184,52	

Mann Whitney U test kullanıldı

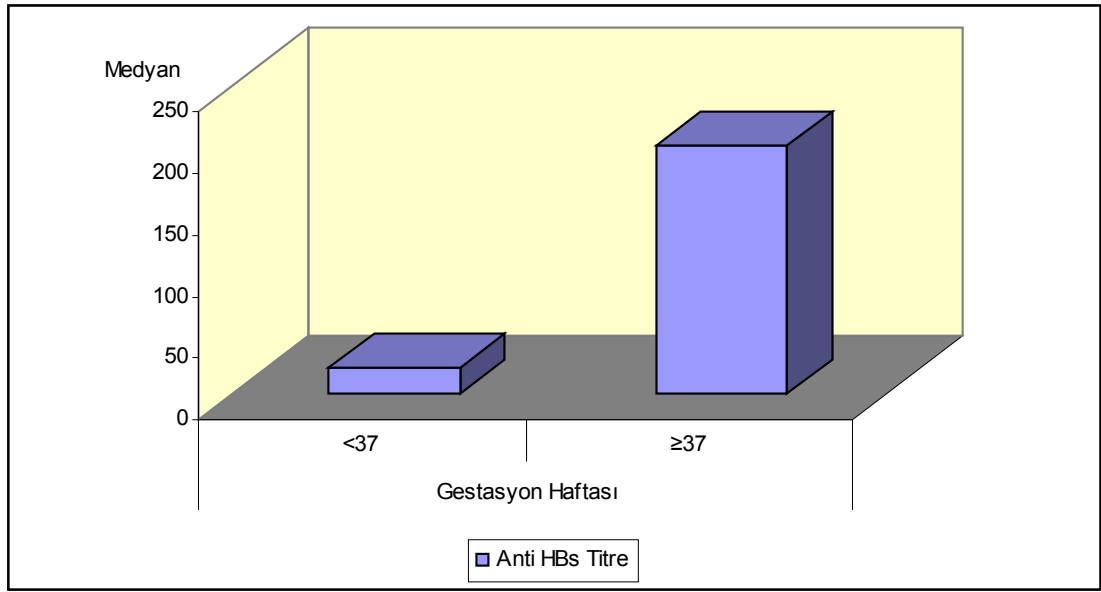
** $p<0.05$*

· Doğum kilosu 2000 gr altında olan bebek sayısının yetersizliğinden dolayı karşılaştırma yapılamamıştır.

Bebeklerin cinsiyetlerine göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızların % 52,3'ü anti HBs

düzeyleri pozitif olarak saptanmışken; erkek olgularda bu oran % 47,7'dir. Fakat erkeklerin anti-HBs titre ortalamaları kızlarınkinden yüksek bulunmuştur.

Gestasyon yaşı tamamlanmış 37 hafta ve üzerinde olan (term) bebeklerin anti HBs titre düzeyleri, 37 hafta altında olan (preterm) bebeklerin anti HBs titre düzeylerinden anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Yüksek düzeyde koruyucu antikor titresi olan bebeklerin hepsi de term bebeklerdi.



Şekil 18: Gestasyon yaşına göre Anti HBs Titre düzeyleri dağılımı

Doğum kilosu 2500 gramın altında veya üzerinde olan bebeklerin anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Doğum şekline göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Anne sütü alma süresine göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).Fakat 6 aydan daha fazla anne sütü alan bebeklerin ortalama anti-HBs titreleri daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11: Bebeklere ait özelliklere göre Anti HBs titre düzeylerinin dağılımı

		Anti HBs Titre (mIU/ml)			p
		<10	10-100	>100	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	3 (%50,0)	12 (%75,0)	11 (%39,3)	0,074
	Erkek	3 (%50,0)	4 (%25,0)	17 (%60,7)	
Gestasyon Haftası	<37	3 (%50,0)	1 (%6,3)	2 (%7,1)	0,011*
	≥37	3 (%50,0)	15 (%93,8)	26 (%92,9)	
Doğum Kilosu	<2500 gr	1 (%16,7)	2 (%12,5)	3 (%10,7)	0,918
	≥2500 gr	5 (%83,3)	14 (%87,5)	25 (%89,3)	
Doğum Kilosu	<2000 gr	0 (%0)	1 (%6,3)	2 (%7,1)	-
	≥2000 gr	6 (%100)	15 (%93,8)	26 (%92,9)	
Doğum Şekli	Vajinal	4 (%66,7)	9 (%56,3)	20 (%71,4)	0,593
	Sezaryen	2 (%33,3)	7 (%43,8)	8 (%28,6)	
Anne Sütü	<6 ay	3 (%50,0)	2 (%12,5)	7 (%25,0)	0,183
	≥6 ay	3 (%50,0)	14 (%87,5)	21 (%75,0)	

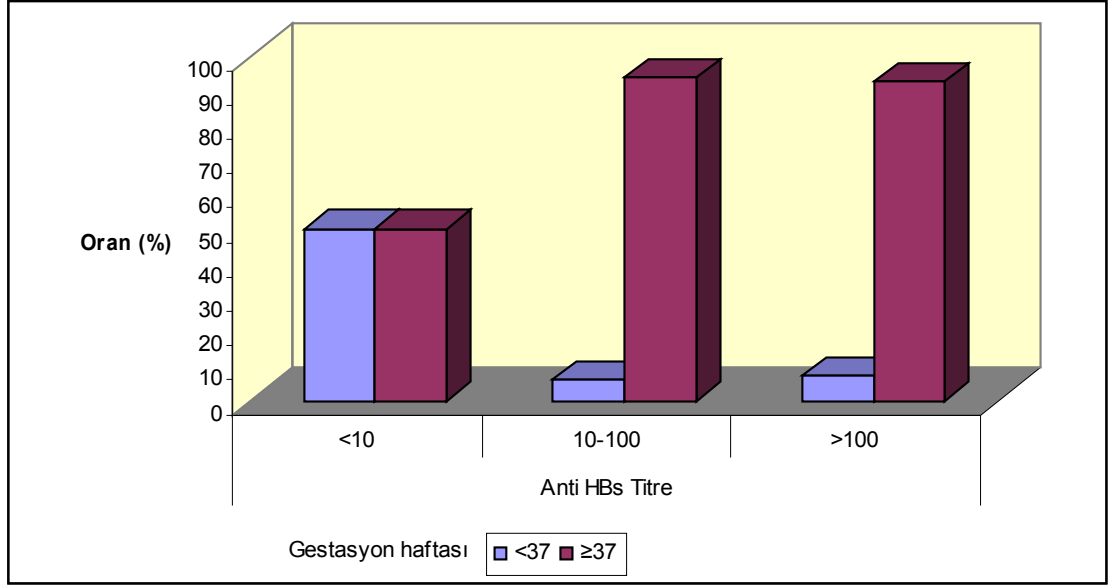
Ki-kare test kullanıldı

* p<0.05

· Doğum kilosu 2000 gr altında olan bebek sayısının yetersizliğinden dolayı karşılaştırma yapılamamıştır.

Bebeklerin cinsiyetleri ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Bebeklerin gestasyon haftaları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0.05). Anti HBs titre düzeyi 10'un altında olan bebeklerin gestasyon hastalarının 37 hafta ve üzerinde olma oranları, Anti HBs titre düzeyi 10 ile 100 arasında olan ve 100'den yüksek olan bebeklerin gestasyon hastalarının 37 hafta ve üzerinde olma oranlarından anlamlı şekilde düşüktür.



Şekil 19: Bebeklerin anti HBs titre düzeylerine göre gestasyon yaşlarının dağılımı

Bebeklerin doğum kiloları ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Bebeklerin doğum şekilleri ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Bebeklerin anne sütü alma süreleri ile anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Tüm dünyada Hepatit B ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre 2008 yılı itibariyle 177 ülkede rutin aşılama programına dahil edilmiş olmasına rağmen perinatal bulaş (anneden çocuğa intrauterin veya doğum sırasında) ülkemiz içinde ciddiyetini devam ettirmektedir. Çocukluk çağında kronikleşme oranı yüksek ve dolayısıyla siroz ve HCC gelişme riski daha yüksek olmaktadır(54-56). Ayrıca HBV enfeksiyonuna maruz kalanlar rezervuar görevi görerek hastalığı başkalarına bulaştırabilirler Hepatit B'nin etkin bir tedavisi olmadığı için korunma ve bağışıklama önem kazanmaktadır (58, 63-65, 71). Kitlesele aşılama etkili bir yoldur. Ayrıca risk grubundaki kişilerin saptanıp yakınlarının korunması da önemlidir. HBV taşıyıcı gebelerin saptanması , bebeklerine doğumdan hemen sonra Hepatit B aşısı ve HBIG uygulanması gereklidir(68,69). HBIG uygulama olanağı olmayan durumlarda özellikle annede HBeAg negatif ise tek başına aşı uygulanmasının da yüksek oranda koruma sağladığı bildirilmektedir(77-80).

Bu nedenlerle Sağlık Bakanlığı Hepatit B Kontrol Programının temel amacı; kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun önlenerek, Hepatit B virüs enfeksiyonu ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanser insidansını azaltmaktır(83, 88).

Bağışıklama ile HBV enfeksiyonundan %85-95 oranında korunulur. Aşılama sonrası bebekler 9-15 aylık olduklarında HBsAg ve Anti-HBs testleri yapılarak aşı yanıtının değerlendirilmesi ve gerekirse tekrar aşılanmaları önemlidir(76).

Türkiye’de ve dünyada Hepatit B seroprevalansı ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur(68,69,78-80). Yıllara ve bölgeye göre HBsAg pozitifliği değişmektedir. 1987-1998 yılları arasında Türkiye genelinde 20472 gebenin 4215’inde (% 4.4) HBsAg pozitifliği bulunmuş.2000’li yıllarda HBV seroprevalanslarını Doğan ve ark. Elazığ’da %2.8, Aslan ve ark. Şanlıurfa’da %4.6 , Kuru ve ark. İstanbul’da % 4.2, 2004 yılında Yılmaz ve ark. Afyon’da %2.9, Börekçi ve ark. Mersin’de %3.5 olarak bildirmişlerdir(97). Bu çalışmada oran % 1.6 gibi düşük bir değer çıkmıştır. Bunu aşılama programıyla yıllar içinde seroprevalansın azalmasına ve Göztepe EAH’nin referans hastane konumunda olup çok sayıda dış merkezlerden HBsAg ‘i bakılmamış gebenin kabul edilmesine bağlayabiliriz.

Çalışmaya alınan bütün bebekler Sağlık Bakanlığı genişletilmiş bağışıklama programına göre bağışıklandı(Doğumda Hepatit B aşısı ve ilk 24 saat içinde HBIG farklı ekstremitelerden kas içi yapıldı, 0, 1, 6. ay şemasına uygun olarak aşılar yapıldı) .

İlk ulusal aşılama programını başlatan ülke Tayvan olmuştur. 1984 yılından günümüze HBV enfeksiyon oranı, kronikleşme oranı, HCC ve fulminan hepatit insidansı belirgin olarak azalmıştır (44,72,91).

Yüksek endemik bölgelerde çok sayıda tek başına aşı ve aşı + HBIG uygulamasını karşılaştıran çalışmalar yapılmaktadır. Hepatit B serolojisinin taranamadığı durumlarda tek başına aşının da yeterli düzeyde koruma sağladığı gösterilmiştir. Hatta Tayvan’da yapılan bir çalışmada HBsAg ve HBeAg’i de pozitif olan annelerin çocuklarında tek başına aşıyla %80’lere varan koruma sağlanmıştır. Yang ve ark. Yaptıkları çalışmada HBsAg(+), HBeAg (-) annelerin bebeklerine aşı ve HBIG uygulamanın ek fayda sağlamadığını, sadece aşı yapılan ve aşı+HBIG yapılan gruplarda asemptomatik taşıyıcılık arasında fark olmadığını, 7. ayda bakılan anti-HBs titre ortalamaları karşılaştırıldığında sadece aşıyla daha yüksek koruyuculuk elde edildiği, HBIG’nin aktif aşı yanıtını baskılayabileceği belirtilmiştir (95,101).

Poovorawan ve ark. HbsAg(+), HBeAg(+) annelerden doğan, HBIG verilen ve verilmeyen, iki farklı aşı şemasına göre(0, 1, 6. aylar ve 0, 1, 2 , 12. aylar) aşılanan , 60. ayda rapel aşı yapılan ve yapılmayan bebekleri karşılaştırmışlar. 0, 1, 2, 12. aylarda aşılananların 1 ay sonra bakılan anti-HBs seropozitifliği HBIG uygulanmayan (grup 1) ve uygulanan (grup 2) bebeklerde %100 oranında; 0,1,6 aylarda aşılananların 9. ayda bakılan anti-HBs seropozitifliği HBIG yapılmayanlarda(grup 3) % 98.2, yapılanlarda(grup 4) %96.6 oranında bulunmuş. Grup 3 ve 4'ün titre ortalamaları diğer gruplardan daha düşük bulunmuş.Koruyucu etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamış.Seropozitiflik ve ortalama titre değerleri zaman içinde daha da azalmış. Tüm gruplar içinde anti-HBS değeri >10mU/ml olanların oranı 12. ayda %98.3 iken 60. ayda %89.8'e gerilemiş. 60. ayda rapel yapılanların titrelerinde belirgin yükselme gözlenmiş. Grup 1'den rapel aşı yapılanların 96. aydaki seropozitifliği % 100, ortalama titre 466 mU/ml iken, rapel yapılmayanları %95.5 ve 144mU/ml bulunmuş.RApel aşı yapılmayabileceği ama bu bebekler yüksek riskli grupta oldukları için takiplerinin gerektiği belirtilmiş. Aşılamanın başlangıcından 8 yaşına kadar 243 yenidoğandan sadece 6'sında ilk bir yıl içinde kronik taşıyıcılık görülmüş, bu oran döneminin diğer yayınlarıyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş(85).

Ülkemiz orta endemik bölgede yer almakta ve Sağlık Bakanlığı genelgesine göre HBsAg+ anne bebeklerine Hepatit B aşısı +HBIG rutin olarak yapılmaktadır. Bu nedenle böyle bir karşılaştırma yapmadık.

Düşük endemik bölgede yer alan ülkelerde ise aşılama sonrası uzun dönem izlem sonuçları ve aşı ve HBIG için rapel uygulama gerekip gerekmediğine dair yayınlar ön plana çıkmaktadır (59-62,93,100) .

HBsAg (+) annelerin bebeklerinin primer aşı şeması sonrası serolojik yanıtlarının yetersiz olması haricinde rapel doz aşı uygulaması gerekli değildir. 15-20 yıla varan uzun dönem çalışmalarında anti-HBs titresi koruyucu düzeyin altına düşse bile immun hafıza yoluyla enfeksiyona karşı korumanın devam ettiği gösterilmiştir (62, 65, 66).

Hollanda'da Grosheide ve ark. Yaptıkları çalışmada tek doz doğumda HBIG alan grupla , ikinci doz HBIG alan grup karşılaştırılmış ve serolojik koruma arasında fark

görülmemiş, HBIG'nin ikinci dozuna gerek olmadığı sonucuna varmışlardır(100). İngiltere'de adolesanlarda yapılan bir çalışmada Tayvan'daki yayınları destekler nitelikte HBsAg + annelerden doğan aşı ve rapel sonrası antikor titresini daha düşük olan grubun HBIG alanlar olduğu, pasif antikorun immun hafızayı bozduğu kaydedilmiştir (111).

Lee ve ark Cochrane veritabanına göre aşı+ HBIG'nin tek başına aşıya üstün olduğunu ama HBeAg (-) annelerin bebeklerinin bağışıklanmasında aşıya HBIG eklenmesi gerekliliği konusunda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç olduğunu çünkü HBIG'nin kanla bulaşan hastalıklar için potansiyel risk olabileceğini söylemiştir (9).

İstanbul'da 2006 yılında yapılan WHO Avrupa Bölgesinde HBV Perinatal Bulaşı Kontrol ve Önleme Kongresinde de HBIG ile ilgili olarak sadece aşı uygulamasının kabul edilebileceği belirtilmiştir. Kongre sonuç bildirisinde HBV aşılmasının perinatal bulaşı önlediği gibi; erken çocuklukta ve daha sonra parenteral veya cinsel yolla olabilecek bulaşa karşı koruma sağladığı belirtilmiştir. Aşılama sonraki dozlar değişebilse de ilk dozun monovalan ve ilk 24 saat içinde yapılması ,yapılabilen ülkelerde maternal taramanın devam etmesini ama ulusal yenidoğan aşılmasına önceliği olmadığı da vurgulanmış (97).

Perinatal geçişi annenin HBsAg titre düzeyi, HBeAg düzeyi, anne serumunda HBV DNA veya DNA polimeraz aktivitesinin varlığı, kord kanındaki HBsAg pozitifliği etkileyebilmektedir. HBeAg plasentadan geçebilmektedir, fakat çoğu bebekte bu HBeAg 6 ay içerisinde temizlenmektedir. Annenin viral yükü çok fazlaysa çocuk aktif ve pasif bağışıklamaya rağmen kronik taşıyıcı olabilmektedir. Avustralya'da yapılan HBsAg(+) 313 annenin katıldığı çalışmada 4 bebeğe bulaş görülmüş. Bu bebeklerin hepsinin anneleri HBV DNA>100000000 kopya ve HBeAg pozitifmiş(93). Bu çalışmada da bulaş görülen tek bebeğin annesinin HBeAg'i pozitifti.

Preterm bebeklerde her konuda olduğu gibi aşı yanıtında da eksiklik olabilmekte ve özel durumlarından dolayı aşı şemalarına uyumları da iyi olmamaktadır. Özellikle çok küçük pretermilerin (<28-32 gestasyon haftası) aşı yanıtı yetersizdir (109). Yapılan çalışmalarda difteri, tetanoz, boğmaca aşısına yanıt termlerden farksız olsa

da Hepatit B aşılması sonrası antikor düzeyleri düşük bulunmuştur (103-105, 114,115). Kirmani ve ark. Rutin aşı şemasına göre aşılanmış 16 preterm(<29 gestasyon haftası, <1000 gram) ve 16 term bebeğin 7 yıl sonra aşı yanıtlarını karşılaştırmış, ileri derece preterm olanlar birçok aşıya daha düşük düzeyde antikor oluşturmakla beraber çoğu pretermin koruyucu düzeyde antikor oluşturabildiği görülmüş(110). Losonsky ve ark . prematürelere yaptıkları çalışmada doğum kilosu haricinde ilk 6 ay içindeki tartı alımında bağışıklık gelişmesinde etkili olduğunu bulmuşlardır(104). Belloni ve ark. HBsAg (-) annelerden doğan 2009 bebeği 4. günde, 1 ve 6 aylık olduklarında toplam 3 doz rekombinan Hepatit b aşısı ile aşılanmışlar. Preterm(<38 hafta) , term, düşük (<2500 gram) ve normal doğum ağırlıklı olarak ayırdıkları grupların anti-HBs değerlerini karşılaştırmışlar.Doğum ağırlığı ve gestasyon haftasıyla anti-HBs dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulmamışlar(116). Sood ve ark. HBsAg(-)anneden doğan 60 bebeği grup 1: term, >2.5 Kg ; grup 2: preterm, 1.8-2.49 Kg ; grup 3: preterm, 1.2-1.79 Kg olarak ayırmışlar. İlk 3 gün içinde, 6. haftada ve 6. ayda 3 doz aşılanmışlar. Anti-HBs <10 mIU/ml yanıtı, 10-100 mIU/ml düşük yanıt, >100 mIU/ml iyi yanıt kabul edilmiş. İyi yanıt oranı 3. aşından sonra gruplara göre sırasıyla %100, %90 ve %45 şeklinde bulunmuş. 34-36 haftalık olanlarda %94 olan iyi yanıt oranı 31-33 haftalık pretermelerde ancak %55 kadarmış. Aşı yanıtının gestasyon yaşından etkilendiği, doğum kilosunun etkili olmadığı belirtilmiştir(107). Bhave ve ark. <34 hafta, 34-36 hafta, term<2500 gram ve term , >2500 gram şeklinde 4 gruba böldükleri 100 bebeği 0, 1, 2 ve 12. aylarda aşılanmışlar. Bir yaşındaki aşından önce bakılan titre ortalamalarının term bebeklerde daha yüksek olduğu fakat istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüş(106). Bu çalışmada da gestasyon yaşı <37 hafta olan bebeklerin titre ortalamaları anlamlı düşük bulundu. Doğum kilosuna göre titre farkı anlamlı bulunmadı.

Anne sütünün anti-idiotipik antikorlar ve lenfosit transferi yoluyla bağışıklık sistemini uyardığı, aşı yanıtını artırdığı bilinmektedir, ancak anne sütü HBsAg de taşıyabilmektedir. Anne sütünün kronik HBV taşıyıcı annelerin bebeklerinde ek risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Texas Üniversitesinden Hill ve ark. 101'i anne sütü, 268'i formül mama ile beslenen 369 bebeğin serolojilerine bakmışlar. Anne sütü alan 101 bebeğin hiçbirinde HBsAg bulunmazken, diğer 268 bebeğin 9'unda HBsAg pozitif bulunmuş. Hindistanda yapılan çalışmada da anne sütünün

riski artırmadığı bebekler aşılansam bile bu değerli gıdadan bebeklerin mahrum edilmemesi gerektiği belirtilmiş. Bu çalışmada HBsAg pozitif olan bebeğimiz hiç anne sütü almamıştı. 6 aydan az anne sütü alanlarda ortalama anti-HBs titresini daha düşük bulundu ama anne sütü alımı ile titre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (90,94,112).

Sancak A'nın çalışmasında anne sütü verilmesi ile koruyucu immün yanıt arasında anlamlı fark görülmezken, anne sütü hiç almayan veya çok kısa süre alanlarla karşılaştırıldığında, en az 6 ay anne sütüyle beslenenlerde anti-HBs titreleri anlamlı yüksek bulunmuştur(37). Aynı çalışmada sigara maruziyetinin koruyucu immün yanıtı kötü yönde etkilediği bulunmuş, anti-HBs titreleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş. Bu çalışmada da ebeveynlerin çoğunun (%60'ı) sigara içtiği, sigara maruziyeti olan bebeklerin titrelerinin daha düşük olduğu görüldü.

Sağlıklı sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada aşının yapıldığı yer, yaş ve sigara içiminin ayrı ayrı aşı yanıtında değişikliğe yol açtığı görülmüş. Bu çalışmada pasif içicilik anlamlı fark oluşturmadı. Aşının yapıldığı yer ve yaş çalışma grubumuzda aynı olduğu için karşılaştırılmadı (82,113).

Hepatit B aşısı rutin olarak kas içi yapılmaktadır. WHO, Amerikan Pediatri Akademisi ve CDC, Sağlık Bakanlığının tavsiyeleri doğrultusunda Türkiye'de sadece IM aşı uygulaması yapılmaktadır. Farklı yollardan uygulanabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Ghabouli ve ark. İntradermal uygulamanın etkinliğini araştırmış. Kas içi (IM) 20 µg ve intradermal-cilt içi (ID) 4 µg rekombinant aşı uygulamaları karşılaştırılmış. 143 sağlık personeli 0, 1 ve 6. aylarda aşılanmış. Aşılamadan 1 ay sonra anti-HBs titreleri bakılmış, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış. IM uygulananlarda % 98.55, ID uygulananlarda %97.3 oranında koruyuculuk(anti-HBs>10IU/l) saptanmış. ID yolla daha az aşı kullanıldığı için yüksek riskli gençler veya sağlık alanında çalışan personel gibi bazı grupların kitlesel aşılamaında kullanılabileceği belirtilmiş. Aynı yayında Coleman ve ark. ve Brink ve ark. ID aşı uygulamasının IM uygulama kadar etkili olmadığı kanaatine varan çalışmalarından bahsedilmiş, aşı uygulamasının, aşı protokolünün, örnek büyüklüğünün ve aşılanan grubun genetik farklılığının böyle bir sonuç doğurduğu söylenmiş. Daha az maliyetle

daha fazla kişinin başışıklanabileceği vurgulanmış (102). Bu konuda daha fazla yayına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Hepatit B'den korunmada en önemli yol şüphesiz aşılamadır. Taşıyıcı anne bebeklerinde ise aşılama kadar aşı yanıtının seroljik değerlendirilmesi de önemlidir. Bu çalışmada bunu vurgulamaya alıştik.

SONUÇ

Hepatit B enfeksiyonu dünya çapında bir sağlık problemidir. Akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma neden olabilmektedir. Bebeklik ve erken çocuklukta alınan enfeksiyon daha yüksek oranda kronikleşmeye yol açmaktadır. Çoğu endemik bölgede kronik enfeksiyonların yarısına anneden bebeğe geçiş sebep olmaktadır. İmmun profilaksi verilmediği takdirde Hepatit B taşıyıcı annelerin(özellikle de HBeAg pozitif olanların) çocukları yaklaşık %70-90'ı oranında hastalığı alacaklardır. Aşıyla korunulabilen bir hastalıkta bu durum çok ciddi bir risk teşkil etmektedir. Bu nedenle birçok ülkede yenidoğan aşılması yapılmaktadır. Türkiye'de de 1998 yılı itibariyle Hepatit B aşısı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir.

Çalışma SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Sağlam Çocuk Polikliniğinde yapıldı. Doğumda aktif (Hepatit B aşısı) ve pasif (Hepatit B İmmunglobulin) bağışıklanan, 0, 1 ve 6. aylarda toplam 3 doz Hepatit B aşısı yapılan Hepatit B taşıyıcı annelerin bebekleri, 9-12 aylık olduklarında Hepatit B serolojik göstergeleri (HBsAg ve anti-HBs) açısından değerlendirildi.

Bebeklerin 26'sı kız, 24'ü erkekti. Preterm (<37 hafta) 6 bebek vardı. Ortalama gestasyon yaşı 38 haftaydı. Bebeklerin 33'ü normal vaginal yolla, 17'si sezaryen ile doğurtulmuştu. Doğum tartısı 1360 ile 4500 gram arasında değişmekle beraber, 48

bebek 2000 gram ve üzerindedir. Bir anne 18 yaşında, üçü 35 yaşın üzerinde diğerleri (%90) 18-35 yaş arasındadır. Anne sütü alımı ortalama 9 aydır, bir bebek hiç anne sütü almamıştır. Ebeveynlerin %60'ı sigara kullanmaktadır. Annelerden üçünün HBeAg'i pozitifdir. Anti-HBs titresi 0 ile 1000 mIU/ml arasında değişmektedir. Koruyucu düzeyde (>10 mIU/ml) anti-HBs %88 oranında bulunur. Hepatit B bulaşı 50 bebekten birinde (%2) saptandı. HBsAg pozitif, anti-HBs negatif bulundu. Bu bebeğin annesinin HBeAg'i pozitifdir. Üçü preterm, ikisi term 5 bebekte daha anti-HBs negatif bulundu. Bu bebekler tekrar aşılandı ve Çocuk Gastroenteroloji polikliniği tarafından takibe alındı. Anne yaşı, doğum kilosu ve şekli, gestasyon yaşı, cinsiyet, anne sütü alım süresi ve sigara maruziyeti ile anti-HBs titreleri karşılaştırıldı ($p>0.05$). İstatistiksel anlamlı sonuç sadece gestasyon yaşıyla ilişkili bulundu. Gestasyon yaşı <37 hafta olan bebeklerin titre değerleri anlamlı düşük bulundu ($p:0,014$).

Hepatit B enfeksiyonundan korunabilmek için anneden bebeğe geçişin engellenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada hamilelerin Hepatit B serolojilerinin taranmasının, HBsAg pozitif olanlara gerekli danışmanlığın verilmesinin, taşıyıcı annelerin bebeklerinin aktif ve pasif olarak bağışıklanması, sonrasında 9-15 aylar arasında serolojik takibinin önemini vurgulamaya çalıştık.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Hepatitis B: World Health Organisation Fact Sheet 204.2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html> [İnternet]
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107
3. Lee WM. Hepatitis B İnfektion. N Engl J Med 1997;337:1733-45
4. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents MMWR 2005;54(No.RR-16):1-32
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Başışıklama Programı Daimi Genelgesi. 13.03.2009/7941
6. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virusu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara, 2007 sy:108-17
7. Mıstık R. Türkiye’de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınların İrdelenmesi. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara, 2007 sy:9-51

8. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. pp: 335-55
9. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332:328-36
10. Doğan Y, Aygün D, Akarsu S ve ark. Fırat Tıp Merkezine getirilen olgularda hepatit B enfeksiyonunun dikey geçişinin önlenmesinde immünoprofilaksinin rolü. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 70-3
11. Beckers K, Schaad B, Heininger U. Compliance with antenatal screening for hepatitis B surface antigen carrier status in pregnant women and consecutive procedures in exposed newborns. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 654-57
12. Chang MH. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatol Int* 2008; 2:S28–S36
13. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(7):395-403
14. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E and Newer Hepatitis Agents In: Gershon A, Hotez P, Katz S: *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Mosby 2004 .pp:17-55
15. Synder J, Pickering LK. Hepatitis B. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. (edited by Richard E). WB Saunders 2004. pp:1327-9
16. Yenen OŞ. Hepatit B. İçinde: Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996. sy: 664-91

17. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, New York, Churchill Livingstone, 2000. pp: 1652-85
18. Boxall EH, A Sira J, El-Shuhkri N et al. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. J Infect Dis 2004 ;190(7):1264-9.
19. Taşyaran MA. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara, 2007 sy:118-22
20. Yalçın I. Viral Hepatitler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (eds) Pediatri. 3. baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2002; cilt 1. sy:564-5
21. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and Worldwide. J Hepatol 2003;39:64-9
22. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik Hepatitli Hastalarda Nöropsikiyatrik Bulgular. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) Viral Hepatit 2005, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara, 2005. sy:76-82
23. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü Mikrobiyoloji, Patogenez, Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Korunma. İçinde: Usluer G (eds) A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara 2002. sy:16-23
24. Ryder S. Viral Hepatitis. IN: Cohen J, Powderly WG (eds) Infectious Diseases, 2nd Ed. Mosby, 2004. pp:529-45
25. Sjogren MH. Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease, ders Company, September 1996. pp: 992-1000

26. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System, 10th ed. , London, The Blackwellscience; 1997.pp: 303-335
27. Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JE (eds). Principles and Practice of Clinical Virology, 4th ed, John Wiley and Sons Ltd. ,West Sussex, England, 2000.pp: 187-233
28. Eddleston AL, Dixon B. Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1st ed., UK, Pennie Pres 1990
29. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; (suppl 1): 5-10
30. Rogers S. Hepatitis B virus: clinical disease. In: Richard AW (ed). *Viral Hepatitis*, 1. ed., New York, Marcel Dekker 1997.pp:134-46
31. Grob PJ. Hepatitis B: Virus, pathogenesis and treatment. *Vaccine* 1998, 16: 11-16
32. Nevens F, Main J, Honkoop P et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose ranging study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1258-63
33. Lai CL, Ching CK, Tung AK et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo controlled trial. *Hepatology* 1997; 25: 241-4
34. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 1984; 1: 921.

35. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA* 1989; 261: 3278-81
36. Yu SA, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 283-300.
37. Sancak A.2- 5 Yaş Arası Sağlıklı Çocuklarda Hepatit B Aşısına Serolojik Yanıtın Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İstanbul-2005
38. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007; 132: 1287-93
39. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009 ;50(4):805-16
40. Kocabaş E. Hepatit B aşıları. *Çocuk Enf Derg* 2008;2(Özel Sayı 2):7-16
41. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 2008;26(49):6266-73
42. Wistrom J, Ahlm C. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999; 17: 2162-5
43. Propst T, Propst A, Lhotta K, et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1041-4
44. Mu SC, Lin YM, Jow GM et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Hepatitis B Vaccinated Children in Taiwan. *J Hepatol* 2009;50:264-72

45. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med* 1998; 15: 73-7
46. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 356-9
47. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?[editorial] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355: 561-5
48. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. 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 Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
49. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003;10(1):1-6
50. Zechow R, Rubin LG. Effect of the time interval between the first and second doses of hepatitis B vaccine on the antibody titer levels achieved after the third dose. *Child Hos Q* 1997; 9: 67-71
51. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: Emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 771-6
52. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-32
53. Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagley D, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321: 708-12
54. Tiollais P, Buendia MA. Hepatitis B virus. *Scientific Am* April 1991; 48-54.

55. Dienstag JL. [Hepatitis B Virus Infection](#). N Engl J Med 2008; 359:1486- 1500
56. Ganem D, Prince AM. [Hepatitis B Virus Infection - Natural History and Clinical Consequences](#). N Engl J Med 2004;350:1118-29
57. Schaefer E, Koeppen H, Wirth S. Low Level Virus Replication in Infants with Vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers. Eu J Pediatr 1993;152:581-4
58. Poland GA, Jacobson RM. [Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine](#) N Engl J Med 2004;351:2832-8
59. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. Lancet 2005;366(9494):1379-84
60. Duval B, Gilca V, Boulianne N et al. [Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country](#). Pediatr Infect Dis J 2005 ;24(3):213-8.
61. Bialek SR, Bower WA, Novak R et al Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J 2008 ;27(10):881-5.
62. [Gilca V](#), [De Serres G](#), [Boulianne N](#) et al Antibody kinetics among 8-10 years old respondents to hepatitis B vaccination in a low endemic country and the effect of a booster dose given 5 or 10 years later. Vaccine 2009 ;27(43):6048-53
63. Gong J, Li RC, Li YP et al. [Dynamic study on the anti-HBs level of immunized children born to HBsAg-positive and HBsAg-negative mothers in hyperendemic area

of hepatitis B] [Article in Chinese] Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2008 ; 29(1):13-6.

64. Gong XH, Wang FZ, Li H et al.[Observation on effects of hepatitis B vaccine immunization for 12 years in children in Beijing] [Article in Chinese] Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 2005 ;39(4):265-8

65. [Bracciale L](#), [Fabbiani M](#), [Sansoni A](#) et al Impact of hepatitis B vaccination in children born to HBsAg-positive mothers: a 20-year retrospective study. Infection 2009 ;37(4):340-3

66. Chinchai T, Chirathaworn C, Praianantathavorn K et al Long-term humoral and cellular immune response to hepatitis B vaccine in high-risk children 18-20 years after neonatal immunization. Viral Immunol 2009;22(2):125-30

67. Lu CY, Ni YH, Chiang BL et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis 2008 ;197(10):1419-26

68. Kuru U, Turan O, Kuru N. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15(3): 248-51

69. Mıstık R, Baran B.HBsAg (+) annelerden doğan bebeklerde HBV'nin geçiş sıklığı. Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Mikrobiyoloji Bülteni 1993;27(2):143-6

70. Roushan MR, Pasha Y, Saghebi R et al. Revaccination of non-responding infants delivered by HBsAg-positive mothers Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 434-5

71. Şenbil O, Balık İ. Hepatit B Aşısı. T Klin J Med Sci 1997;17:379-85

72. Chang MH. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 2008; 2:S28–S36
73. Sıdal M, Ünüvar E, Oğuz F ve ark. Age - specific Seroepidemiology of Hepatitis A, B and E Infections Among Children in İstanbul, Turkey. *European Journal of Epidemiology* 2001;17: 141-4
74. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy *Hepatology* 2008; 2:370-5
75. Cooreman MP, Roels GL, Paulij WP. Vaccine – and Hepatitis B Immunoglobulin - Induced Escape Mutations of Hepatitis B Virus Surface Antigen. *Journal of Biomedical Science* 2001;8:237-47
76. Euler GL, Copeland JR, Rangel MC et al. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2003;22(2):123-9.
77. Yao L. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China *Gut* 1996; 38 (suppl 2): S37-S38
78. Şener K. HBsAg(+) Gebelerde Transplental Geçişin Araştırılması (Uzmanlık Tezi) T.C.Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi ve Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul-2005
79. Vitrinel A, Yavrucu S, Çorbacıoğlu D. Gebelerde HBsAg Sıklığı ve Bebeklerde Aşıyla Profilaksi. *Klinik Dergi* 1992;5(2):79-82
80. Tosun SY, Erensoy S, Özacar T. Gebelerin ve Bebeklerin Hepatit Virus Enfeksiyonları Yönünden Araştırılması ve İzlenmesi *Türk Mikrobiyoloji Cem Dergi* 2003;33:153-9

81. Nalbantoğlu B. 9 Ay- 8 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B Seroprevelansı ve Aşılama Durumları (Uzmanlık Tezi) T.C Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İstanbul - 2008
82. Tosun S. Hepatit B Aşılması Dünyadaki ve Türkiye'deki Durum.İçinde: Tabak F, Balık İ (eds).Viral Hepatit 2009, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009.sy:309-51
83. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hepatit B Hk. Genelge 04.06.1998 /6856
84. Tosun S, Aksu S, Doruk AK. Hepatit B Taşıyıcı Annelerden Doğan Bebeklerin Erken İmmünizasyonunun ve Uzun Süreli İzlenmesinin Önemi.7.Ulusal Viral Hepatit Kongresi 24-28 Kasım 2004
85. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S et al. Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;77:F47-F51
86. Alrowaily MA, Abolfotouh MA, Ferwanah MS. Hepatitis B Virus Seroprevalence Among Pregnant Females in Saudi Arabia. Saudi J Gastroenterol 2008; 14(2): 70–72.
87. Selton D, André M, Gosselin J et al. [Efficacy of combined active-passive immunization in neonates born to hepatitis B surface antigen positive mothers: A study of 60 cases.] [Article in French] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2009 Aug 3. [Epub ahead of print]
88. Hedef 7: Bulaşıcı Hastalıkların Azaltılması[editorial] İçinde: 21 Hedef'te Türkiye: Sağlıkta Gelecek .Yardım N, Mollahaliloğlu S, Hülür Ü (eds) T.C.Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Ankara, Türkiye 2007 sy:65-6

89. Wang Z, Zhang J, Yang H et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003 ; 71(3):360-6
90. Hepatitis B and breastfeeding. [editorial] *Indian Pediatr* 1997 ;34(6):518-20
91. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 ; 12(3):160-7.
92. [Vranckx R](#), [Alisjahbana A](#), [Meheus A](#). Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999;6(2):135-9
- 93 . [Wiseman E](#), [Fraser MA](#), [Holden S](#) et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009 4;190(9):489-92
94. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 ;99(6):1049-52.
95. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A et al. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand *Vaccine* 2002;20(31-32):3739-43.
96. Van Herck K, Van Damme P. Benefits of early hepatitis B immunization programs for newborns and infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(10):861-9.
97. Prevention and control of perinatal hepatitis B virus transmission in the WHO European Region VHPB / WHO and Partners Meeting, Istanbul, Turkey, March 15-17, 2006 (www.vhpd.org/files/html/meetings)
98. [Pungpapong S](#), [Kim WR](#), [Poterucha JJ](#). Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007;82(8):967-75

99. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009 ;50(4):805-16.
100. Grosheide PM, del Canho R, Voogd M et al Anti-HBs levels in infants of hepatitis B carrier mothers after delayed active immunization with recombinant vaccine concomitant with DTP-polio vaccine: is there need for a second dose of HBIg? Dutch Study Group on Prevention of Neonatal Hepatitis B. *Vaccine* 1994;12(12):1059-63.
101. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):584-8.
102. Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N et al. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: Comparison with Standard intramuscular vaccination *Eu J Epidem* 2004;19:871-5
103. Saari TN Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):193-8.
104. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103(2):E14.
105. Arora NK, Ganguly S, Agadi SN et al Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose? *Acta Paediatr* 2002;91(9):995-1001.
106. Bhave S, Bhise S, Chavan SC et al Hepatitis B vaccination in premature and low birth weight (LBW) babies. *Indian Pediatr* 2002;39(7):625-31.

107. Sood A, Singh D, Mehta S et al. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol* 2002;21(2):52-4.
108. Shankar KR, Dhiman RK, Narang A. Immunogenicity of plasma-derived hepatitis B vaccine in preterm infants. *Indian J Pediatr* 2000;67(1):23-6.
109. D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs* 2007;9(1):17-32.
110. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME et al Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):498-504.
111. [Boxall EH](#), [A Sira J](#), [El-Shuhkri N](#) et al. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. [J Infect Dis](#) 2004;190(7):1264-9
112. Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(430):42-6.
113. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM et al Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7(5):425-30.
114. Lian WB, Ho SK, Yeo CL. Hepatitis B vaccination is effective for babies weighing less than 1800 g *J Paediatr Child Health* 2006;42(5):268-76.
115. Linder N, Vishne TH, Levin E et al Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols *Infection* 2002;30(3):136-9.

116. Belloni C, Chirico G, Pistorio A et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:336-8.