

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE ÜÇ DOZ HEPATİT B AŞISI YAPILMIŞ
BİR - BEŞ YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT B AŞISINA KARŞI OLUŞAN
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Ayşe SÜLEYMAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY

İSTANBUL

(2008)

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE ÜÇ DOZ HEPATİT B AŞISI YAPILMIŞ
BİR - BEŞ YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT B AŞISINA KARŞI OLUŞAN
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık tezi)

Dr. Ayşe SÜLEYMAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY

İSTANBUL

(2008)

ÖNSÖZ

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Türkan Ertuğrul'a, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Gülbin Gökçay'a, vakaların toplanmasında destek olan Prof. Dr. Nermin Güler ve Prof. Dr. Emin Ünüvar'a, hazırlık aşamasından itibaren destek olan Prof. Dr. Selim Badur'a ve Prof. Dr. Ümit Türkoğlu'na, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ayşe SÜLEYMAN

İSTANBUL 2008

İÇİNDEKİLER

Şekiller Listesi.....	II
Tablolar Listesi.....	III
Kısaltmalar.....	IV
Özet.....	V
Summary.....	VI
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
Hepatit B Virus Yapısı.....	4
Epidemiyoloji.....	8
Bulgular ve Tanı.....	12
Korunma.....	18
3. Gereç ve Yöntem.....	25
4. Bulgular.....	27
5. Tartışma.....	37
6. Sonuçlar.....	47
7. Kaynaklar.....	48
8. Ekler.....	58
9. Araştırmacının Özgeçmişi.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : HBV'nin genel yapısı.....	3
Şekil 2.2 : HBV enfeksiyonunun prevalansı.....	10

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1 : HBV genotiplerinin bölgesel dağılımı.....	6
Tablo 2.2 : Yaşa göre HBV taşıyıcısı olma oranları.....	15
Tablo 2.3 : HBV serolojik göstergeleri ve sonuçların yorumu.....	16
Tablo 2.4 : Türkiye’deki HBV aşı preparatları.....	20
Tablo 2.5 : HBV aşısı sonrası seroloji bakılması önerilen yüksek riskli gruplar....	23
Tablo 4.1 : Çocukların ve ailelerinin özellikleri ve serolojik durumları	27- 29
Tablo 4.2 : Annelerin gebelik sayısı ve doğum şekilleri.....	32
Tablo 4.3 : Bazı özelliklerin aşı yanıtına göre değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4.4 : Çocukların antiHBs sonuçlarının yaşlara göre dağılımı.....	33
Tablo 4.5 : AntiHBs sonucuna etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	34
Tablo 5.1 : HBV aşısı sonrası koruyuculuk süreleri.....	42

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AGA	: <i>Average for gestasyonel age</i>
ALT	: Alanin amino transferaz
ANA	: Anti – nükleer antikor
AP	: Alkalen fosfataz
ASH	: Antijen sunan hücre
AS	: Anne sütü
AST	: Aspartat amino transferaz
AVH	: Akut viral hepatit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GY	: Gestasyonel yaş
HBIG	: Hepatit B Immunglobulin
HBV	: Hepatit B virusu
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HDV	: Hepatit D virusu
INF	: Interferon
LGA	: <i>Large for gestasyonel age</i>
MHC	: <i>Major Histkompatibilite kompleksi</i>
NK hücre	: <i>Natural killer</i> (doğal katil) hücreler
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
RNA	: Ribonükleik asit
SAS	: Sadece anne sütü
SGA	: <i>Small for gestasyonel age</i>
THR	: T Hücre Reseptörü

ÖZET

Hepatit B enfeksiyonu, çocukluk döneminde sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte kronikleşme oranı da yüksektir. Kronik hepatit B enfeksiyonu, hepatik siroza ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilme özelliği ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. HBV enfeksiyonundan korunmada en etkili yol aşılama'dır. Üç doz HBV aşısı sonrası çocuklarda % 95 ve üzerinde bir yanıt geliştiği, antikor düzeyi zamanla azalarak ölçülemeyecek düzeye inen de aşının oluşturduğu immun bellek nedeni ile koruyuculuğun devam ettiği bildirilmektedir. Ancak süt çocukluğu dönemindeki aşı uygulamalarının etkinliği konusunda geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Aralık 2005 - Ekim 2007 tarihleri arasında yapıldı. Term ya da preterm doğan, bilinen immun yetersizliği olmayan, süt çocukluğu döneminde üç doz intramusküler hepatit B aşısı yapılmış, 1 - 5 yaş arası, bilgilendirilmiş onamı alınabilen tüm ailelerin çocukları alındı.

Çalışmaya 393'ü kız olmak üzere 912 çocuk alındı. Ortalama yaşları 3, 1 ± 1 , 2 yıldır. Çalışma kapsamına alınan tüm olguların kan HBsAg, antiHBs ve antiHBc düzeyleri ölçüldü. Toplam 877 olgunun antiHBs değeri 10 IU/ml üzerinde, 35 olgunun antiHBs değeri ölçülemeyecek düzeyde saptandı. Negatif çocuklara bir doz hepatit B aşısı yapıldıktan dört hafta sonra bakılan antiHBs düzeyi hepsinde > 100 IU/ml bulundu. Bu bulgulara dayanarak süt çocukluğu döneminde üç doz HBV aşısı yapılan çocuklarda antikor düzeyi ölçülemeyecek düzeyde de olsa immunolojik belleğe bağlı koruyucu fonksiyonun oluştuğu ve en az beş yıl devam ettiği sonucuna varıldı.

EVALUATION OF IMMUN RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN 1 - 5 YEAR OLD CHILDREN WHO RECIEVED THREE DOSES OF HEPATITIS B VACCINE DURING INFANCY

Although hepatitis B infection is usually asymptomatic in childhood, it has a high risk of be-coming chronic. Chronic hepatitis B infection is an important problem for public health due to possibility of progressing into hepatic chirrrosis and hepatocellular carcinoma. The most effective way of preventing HBV infection is vaccination. The aim of this study was to evaluate hepatitis B serologic status of children who received three doses of hepatitis B during infancy. This study was performed in İstanbul Universty, İstanbul Medical Faculty, Department of Pediatric and Child Health between December 2005 and September 2007. Participants were choosen from term or preterm born 1 to 5 year-old immuno-competent children who had three doses of intramusculer hepatitis B vaccine during infancy. Nine hundred twelve children were included to the study, of those 393 were girls. The mean age of children were $3,1 \pm 1,2$ years. HBsAg, antiHBs and antiHBc measurements were performed in all children. The number of children whose antiHBs levels were over 10 IU/ml was 877 (% 96,2), while 35 (% 3,8) had undetectable concentrations of antiHBs. In seronegative children the measurements of antiHBs was performed again 4 after weeks receiving one dose of hepatitis B vaccine. All children had antiHBs > 100 IU/ ml. Based on these findings we concluded that children who recieved three doses of hepatitis B vaccine during infancy are protected from HBV infection for at least five years due to immunologic memory.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) *hepadnaviridae* ailesinden, kısmen çift sarmallı, zarflı bir DNA virusudur (1). İlk kez 1966 yılında keşfedilen HBV karaciğer hücrelerine belirgin tropizm gösterir (2). Hepatit B enfeksiyonunun bulaşmasında enfekte kişilerin vücut sıvıları önemli rol oynar (3, 4, 5, 6). Epidemiyolojik veriler dünya çapında 400 milyondan fazla hepatit B taşıyıcısı olduğunu ve olguların büyük bir kısmının Asya'da bulunduğunu ortaya koymaktadır (7, 8). Hepatit B enfeksiyonu, HBsAg (hepatit B yüzey antijeni) sıklığına göre yüksek endemik bölgeler, orta endemik bölgeler ve düşük endemik bölgeler olarak ayrılır. Ülkemiz orta endemik bölgeler arasında olup sıklık % 2 -7 arasındadır (7, 8).

HBV enfeksiyonu; asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite, hepatik sirozdan hepatosellüler karsinoma kadar değişebilen geniş klinik tablolara neden olabilmektedir. (3, 5, 6, 7, 8). Çocukluk çağında enfeksiyon sıklıkla subklinik ya da anikterik olarak seyreder ve kronikleşme riski daha yüksektir. Kronik karaciğer hastalığı ise siroz ve primer hepatosellüler karsinom (HCC) etiolojisinde yer alan önemli faktörlerden biridir. Kronik kraciğer hastalığı, siroz ve HCC sıklığında HBV aşılama programları sonrasında azalma gösterilmiştir (3, 5, 6).

Yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar üç doz hepatit B aşısı sonrası % 90- 95 oranında serokonversiyon olduğunu göstermiştir (3, 9). Antikor cevabını olumsuz etkileyen faktörler arasında immün yetersizlik, kronik hastalık varlığı, aşının yapılma yeri ve dozu, obezite, erkek cinsiyet, sigara maruziyeti olarak belirlenmiştir (9 -14).

Çocuklarda koruyuculuk oranı daha yüksek belirtilmiş olan hepatit B aşısının diğer çocukluk çağı aşıları ile uygulanmasının yanıt üzerine olumlu bir etki yaptığını gösteren bulgular vardır (15, 16)

Hepatit B enfeksiyonunu kontrol etmenin en etkili yolu bireylere bulaşmasını engellemek ve duyarlı kişilerin temas öncesi aşılansıdır. HBV aşısı, ülkemizde 1998 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı aşı takviminde yer almakta ve yenidoğan döneminde başlanarak üç doz kas içi olarak uygulanmaktadır. Aşının koruyuculuğunun en az 15 yıl ve üzerinde devam ettiği ve antikor yanıtı ölçülemeyecek düzeyde de olsa HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu fonksiyonun devam ettiği belirtilmektedir (3, 17, 18).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Aralık 2005 - Ekim 2007 tarihleri arasında yürütüldü. Bu tarihler arasında Anabilim Dalı'nın Sağlam Çocuk Polikliniği, Alerji ve Akciğer Hastalıkları Polikliniği ya da Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran çocuklar araştırma kapsamında alındı. Araştırma evrenini, süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı yapılmış, bilgilendirilmiş onamı alınabilen 1 - 5 yaş arası bilinen bir immun sistem yetersizliği olmayan çocuklar oluşturdu.

Araştırmanın amacı süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı yapılmış sağlıklı çocuklarda hepatit B aşısının oluşturduğu immun hafızanın durumunu değerlendirmek ve bunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

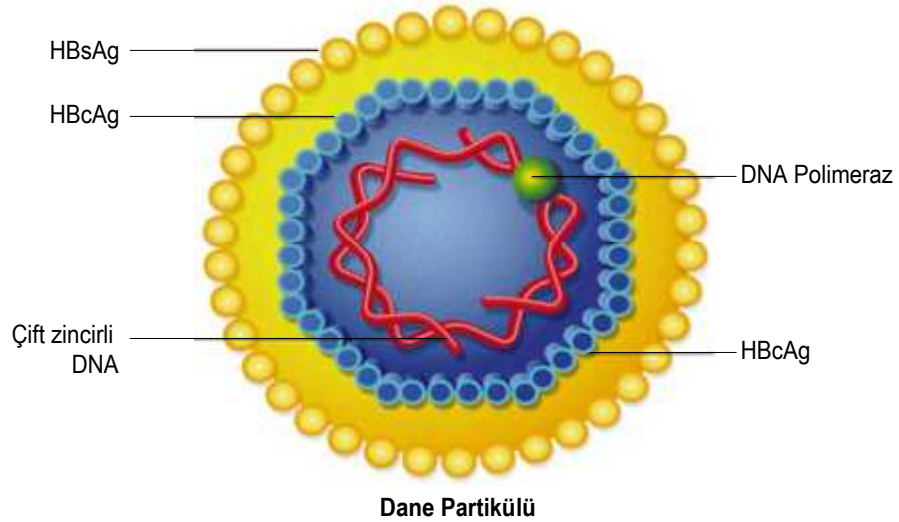
2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virusu (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinden; küçük, zarflı, kısmen çift sarmallı 3200 nükleotidden oluşan bir DNA virusüdür (19).

HBV, enfekte olmuş insanların kanında üç partikül şeklinde bulunabilir. Bu partiküller; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikler bakımından birbirinden farklıdır (19, 20). Bu partiküller aşağıda belirtildiği gibidir:

1. *Dane partikülleri*: HBV'nin infeksiyöz *virionu* olup 42 nm'lik çift kılıflı küresel yapılardır. İçte kalan *kor* partikülü 27 nm'lik nükleokapsidi çevreleyen bir lipoprotein zarf içermektedir. Nükleokapsid içinde sirküler bir DNA molekülü viral polimeraza yapışık olarak bulunur. Dane partikülünün genel yapısı şekil 2.1'de gösterildiği gibidir (8).

Hepatit B virusunun yapısı



Şekil 2. 1: HBV genel yapısı

2. *22 nm'lik küresel partiküller*: Yalnızca lipoprotein zarfı olup, nükleik asit içermeyen, enfektif olmayan yapılardır.

3. *22 nm'lik filamentöz partiküller*: Uzunlukları değişkendir, viral replikasyon döneminde hastaların serumunda bulunur; ancak bunlar da lipoprotein zarftan ibaret olup nükleik asit içermediklerinden enfektif değildir (19, 20).

Hepatit B Virusunun Genel Yapısı

Lipoprotein Zarf: Lipid tabakası *S*, *M* ve *L* zarf proteinleri olarak adlandırılan üç viral glikoproteinden oluşur. Her üç partikülün de yüzeyinde en fazla miktarda bulunan *S* proteini hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) büyük kısmını oluşturur. Lenfositler için epitopik bölgeye sahiptir ve HBV enfeksiyonunda tanısal gösterge olarak kullanılır. HBsAg, özgün bir grup determinantı (*a*) ve serotiplere göre farklılık gösteren alt grup determinantlarından (*d*, *y*, *w*, *r*) oluşur. Dünyada değişik dağılım gösteren başlıca serotipler *adw*; *adr* ve *ady*'dir. *M* proteini ise sadece viral replikasyon olduğu durumlarda HBsAg içinde yer alır. Daha az miktarda bulunan *L* proteini ise virusun olgunlaşması ve virus hücre etkileşimi için gereklidir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük düzeyde ve devamlı üretilen *L* HBs 'in hepatositlerde lezyon oluşumuna ve HCC gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (17, 21).

Kor Antijeni: Hepatit B *kor* antijeni HBcAg olarak adlandırılır. 21 kilo Dalton ağırlığında fosforillenmiş bir kapsid proteininden (*C* proteini) oluşur. *C* geninde transkripsiyonun iki ayrı bölgeden başlaması ile antijenik özellikleri farklı ama ortak determinant içeren HBcAg ve HBeAg proteinleri oluşabilmektedir. Kanda dolaşan HBeAg'nin yapısındaki HBcAg ile ilgili determinantların maskelenmiş olması nedeniyle sadece anti HBe'ye bağlanabilir. HBc Ag ise viral DNA'ya sıkıca bağlı bir molekül olduğundan antiHBc ile reaksiyona girebilmesi ancak *kor* partiküllerinin parçalanması ve serbest polipeptit zincirlerinin açığa çıkması ile mümkün olabilmektedir (17).

HBeAg'nin aktif HBV replikasyonunun belirlenmesinde uygun bir marker olabileceği düşünülmüş ve vireminin tespit edilmesi amacıyla önemli bir parametre

olarak kullanılmıştır. Ancak HBV DNA testlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ve antiHBe ile birlikte HBV- DNA seropozitifliği de gösteren kronik hepatitli hastalarda bir HBV mutantının tanımlanmasından sonra gerek HBeAg gerekse antiHBe'nin vireminin saptanmasında çok güvenilir parametreler olmadığı anlaşılmıştır (17, 21).

HBV Genomu: 3. 2 kb'lık gevşek, sirküler kısmen çift sarmallı bir DNA molekülünden oluşur. Tam boydaki negatif DNA zinciri (L ya da uzun zincir de denir) bütün HBV mRNA'lar için kalıptır. Negatif sarmalın boyu HBV genomunun birim uzunluğuna eşittir (17). Tamamlayıcı pozitif sarmalın (S veya kısa zincir de denir) uzunluğu ise tam boyun % 50 – 80'i arasında değişir (22).

HBV Genotipleri

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucunda; HBV genomları arasında farklılıklar olduğu saptanmıştır. Birbirlerine benzerlik oranı %92 ve üzerinde olan HBV suşları aynı grupta toplanarak 7 farklı genotip belirlenmiştir (A, B, C, D, E, F, G). Ayrıca HBV'nin yüzey antijeninde yer alan epitoplar temel alınarak alt tipleri de tanımlanmıştır. HBV bulaşında vertikal geçişin ilk sırada olduğu Doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir. Bu durum kısmen, vertikal geçişten sorumlu olan HBeAg pozitif (replikatif) dönemin daha uzun oluşu ile açıklanır. Vertikal geçişte enfekte olan çocuklarda kronikleşme oranı yaklaşık % 80'dir. Endemik bölgelerde, taşıyıcılık oranının yüksekliğinin devamında en önemli mekanizmanın vertikal geçiş olduğu kabul edilmektedir (22 -25). Türkiye'de görülen HBV enfeksiyonlarının tamamına yakınından genotip D sorumlu bulunmuştur. Ülkemizde en sık görülen subtip ise 'ayw' olarak saptanmıştır (4, 26). Ağır karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom riski hepatit B'nin C genotipinde daha fazladır ve bu genotipte serokonsiyon B genotipine göre daha az oluşmaktadır. A ve B genotiplerinin interferon yanıtı D ve C genotiplerine göre daha iyidir. Ayrıca B, C ve D genotipleri ile oluşan enfeksiyonlarda G1896A mutasyonu daha sık görülmektedir. Bugün için farklı genotiplere farklı tedavi kararı verilmediği için genotip tayini yapmanın pratik anlamı yoktur ve rutin olarak yapılmamaktadır (21). HBV genotiplerinin coğrafi dağılımları tablo 2.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 1: HBV ‘nin genotiplerin bölgesel dağılımı

A	Kuzey-batı Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan, Afrika
B ve C	Asya
D	Akdeniz, Güney Avrupa, Orta Doğu, Hindistan
E	Batı ve Güney Afrika
F	Güney ve Orta Amerika
G	ABD ve Avrupa
H	Güney Amerika, Kaliforniya

Viral Replikasyon

HBV’nin hepatositlere tutunmasında özellikle L proteini ve daha az olarak M proteini görevlidir. L proteini hepatosit plazma membranına ve mononukleer hücrelere bağlanabilir. L ve M proteinlerinin hepatoblastom hücrelerine de doğrudan tutunabildikleri gösterilmiştir (19, 20). HBV reseptör aracılı endositoz yolu ile hücre içine girer, viral DNA ile nukleokapsid viriyondan ayrıldıktan sonra DNA işlenmeden konak hücre çekirdeğine taşınır. Çekirdekte viral genom gevşek sirküler formdan kovalan olarak kapanmış çift sarmallı sirküler DNA’ya dönüşür. Bu DNA, viral proteinlerin üretiminde ve replikasyonda rolü olan tüm viral proteinlerin sentezi için taslak görevi yapar (19, 20, 21). HBV nukleokapsid proteinlerinin sentezi konak endoplazmik retikulumunda gerçekleşir. Virusun negatif sarmalının sentezlenmesi ise ters transkripsiyon ile gerçekleşir. DNA ve nukleokapsid birleştikten sonra virus, zarfının eklenmesi ile olgunlaşma sürecini tamamlamış olur (21).

Hepatit B Enfeksiyonu – patogenez

Hepatit B virusu karaciğeri dışında, beyin, böbrekler, pankreas, dalak, lenf nodları, kemik iliği, periferik dolaşımdaki monositler ve lenfositleri de enfekte edebilir. Virus çok ender durumlar dışında doğrudan sitopatik etki göstermez. Karaciğer hasarının nedeni konağın HBV proteinlerinin küçük *epitoplarına*, özellikle hepatosit yüzeyinde sunulan HBcAg'e, karşı geliştirdiği hücresel immun yanıttır. *Cluster of differentiation 8⁺* (CD8⁺) sitotoksik T lenfositleri, *majör histokompatibilite kompleksi sınıf I (MHC sınıf I)* molekülleri ile hepatosit yüzeyinde sunulan HBV'ye ait peptid parçalarını tanırlar ve bu hepatositin *lizisi* ile sonuçlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, MHC bağlanma bölgelerinin polimorfik özellikte olduğunu ve T hücre topluluklarının kişiden kişiye farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durumun immunolojik açıdan HBV peptidlerine bağlanma yeteneklerinde büyük farklılıklar yaratacağı ve bunun da akut HBV enfeksiyonunun sonucunu belirleyeceği ileri sürülmektedir. HBV antijenlerinin protein yapıda olması nedeni ile humoral immunitenin oluşabilmesi için yardımcı T hücrelerinin uyarılması önemlidir. Antijen sunan hücreler, başta makrofajlar olmak üzere fagositoz yeteneği olan retiküloendotelyal sistem hücreleri, viral proteinleri işledikten sonra CD4⁺ yardımcı T lenfositlerine sunarlar. Böylece viral protein *epitoplarının* CD4⁺ yardımcı T hücreleri tarafından tanınması sağlanmış olur. Yardımcı T hücreleri bu uyarıya başta *interlökin 2 (IL 2)* olmak üzere çeşitli sitokinler salarak cevap verirler. Sonuç olarak T lenfosit uyarılması hem hücresel immun yanıtın aktive edilmesini hem de B lenfositlerinin çoğalmasını ve plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar. HBV enfeksiyonuna karşı oluşan bu immun yanıt esnasında B ve T lenfositlerinin bir kısmı bellek hücrelerine farklılaşırlar. Bellek hücreleri, HBV antijenleri ile ikinci bir karşılaşma sırasında aktifleşmek üzere saklanırlar. İkinci karşılaşma meydana gelir ise daha kısa sürede ve daha büyük bir immun yanıt oluşumunun nedeni immun sistemin bellek fonksiyonudur (19, 21).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda, HBV nükleokapsidine özgü CD4⁺ T hücreleri dolaşımda saptanabilirse de sayıca azdır. HBV DNA artışı ve transaminaz düzeylerinde yükselme ile seyreden akut alevlenmeler sırasında T hücre yanıtı belirginleşir. Vertikal geçiş ile edinilen HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi,

yenidoğanın yetersiz immun yanıt oluşturmaya ve HBeAg'nin tolerojenik etkisine bağlıdır. HBeAg, viral yükün temizlenmesi için gerekli olan sitokinleri (IFN-gama ve TNF-alfa) indükleyen HBcAg'den farklı olarak yüksek konsantrasyonda IL- 4 ve daha az miktarda IFN-gama üretimi ile ilişkili T hücre yanıtına yol açar (21).

Daha ileri yaşlarda horizontal geçen hepatit B enfeksiyonu sonrasında bazı hastalarda gelişen HBV persistansına ilişkin mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda MHC sınıf I ile oluşan sitotoksik T hücre yanıtı ve sınıf II ile oluşan yardımcı T hücre yanıtları baskılanmıştır. Bu hastalar yardımcı T hücre -2 fenotipi göstermektedir (19).

HBV'na karşı gelişen immun yanıtın kişiden kişiye farklı oluşu, konak MHC molekülleri tarafından sunulan HBV peptidleri ile konağın özgün T hücresi reseptör topluluğu arasındaki uyumla ilişkilidir. Yeterli tanınma ve aktivasyon meydana gelirse immun yanıtın tamamlanması ile tüm enfekte hücreler yıkıma uğrar, viral replikasyon durdurulur ve HBsAg'ye karşı gelişen antikorlar hepatositleri tekrar enfekte olmaya karşı korur. Yanıt yetersiz olur ise enfeksiyon devam eder. Supresör T hücrelerinin fazlalığı, sitotoksik T hücrelerinin yetersiz oluşu, blokan antikor varlığı enfekte hücrelerin T lenfositler tarafından yıkıma uğratılmasında aksamaya neden olarak kronikleşmeye yol açabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, sitotoksik T lenfositlerin hücre yıkımına ek olarak viral replikasyonu doğrudan inhibe edebileceğini ve böylelikle enfekte hepatositin ölümüne yol açmaksızın HBV'yi inaktif edebileceğini düşündürmektedir (19, 20).

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; global nüfusun %30'unun Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu bilinmektedir. Tüm dünyada 400 milyonun üzerinde HBV taşıyıcısı vardır. Kronik enfeksiyonun geliştiği çocukların % 25 'den fazlasında HCC geliştiği bildirilmektedir (6, 7).

Bulaşma Yolları

Hepatiti B virusunun temel bulaşma şekli; kan, tükürük, servikal sekresyonlar, semen, yara eksüda sıvısı gibi vücut sıvıları ile temastır. Kan ve serum tükürüğe göre

daha fazla virus içermektedir ve bulaşmada daha önemlidir. HBV enfeksiyonunun bulaşması için 10^2 , 10^3 virion / ml yeterlidir. Bulaşma için gereken miktarın düşük olması ve dış ortamda virusun bir hafta kadar canlı kalabilmesi nedeni ile bilinen temas öyküsü olmadan da bulaşma gerçekleşebilir (3).HBV enfeksiyonu için ana kaynak enfekte kişilerdir.

HBV'nin dört ana bulaşma şekli vardır:

- Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan),
- Cinsel yol,
- Enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal- vertikal),
- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

Çocuklar için vertikal ve horizontal esas bulaşma şekilleridir.

Perinatal Bulaşma: HBeAg ve HBsAg pozitif bir annenin bebeğinin HBIG almaması durumunda enfekte olma olasılığı % 70- 90 arasındadır. Annenin HBeAg negatif, HBsAg pozitif olması ve profilaksi alması durumunda bu oranın % 10'un altında olduğu belirtilmektedir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarından kaynaklanan enfekte maternal sıvılara temas ile olur. Doğum esnasındaki bulaşma vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması ya da sezeryan sırasında anne kanıyla temas ile olur. İntaruterin dönemde bulaşma % 2'nin altındadır (3). Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık, emzirmeyen annelere göre daha yüksek bir risk oluşturmaz, dolayısıyla anne sütünün kesilmesini gerektirmez (3, 5, 6).

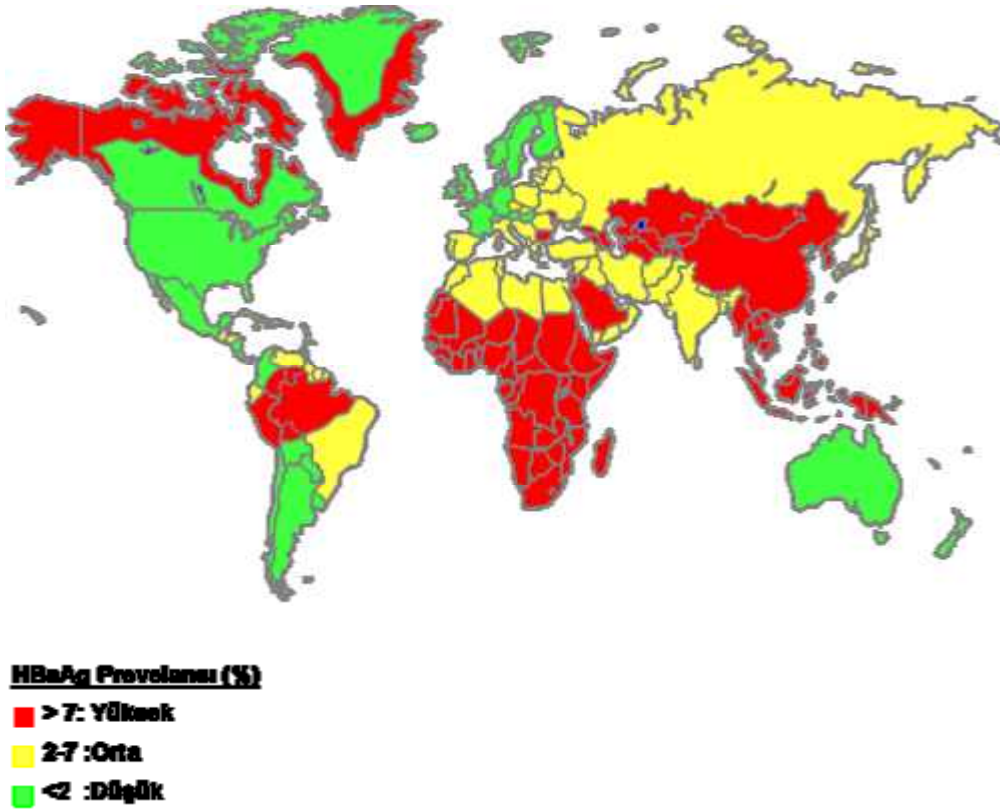
Horizontal Bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal temas ile bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Horizontal yol, ev içi bulaşmada önemlidir. Kalabalık yaşam ve düşük sosyoekonomik düzey horizontal geçiş riskini artırır (19, 21).

Risk Grupları

Sık kan ve kan ürünleri verilen, perkütan girişimler uygulanmak zorunda kalınan hematoloji - onkoloji ya da hemodiyaliz hastaları paranteral bulaşma açısından risklidir. Damar içi uyuşturucu kullananlar ve sağlık personellerinde de parenteral bulaşma riski artmıştır. HBV taşıyıcılarının cinsel eşleri, hayat kadınları, çok eşli heteroseksüeller, eşcinseller genital sekresyonlarda virüs bulunması nedeniyle cinsel temasla bulaşma açısından risk taşırlar. Horizontal bulaşma yönünden riskli gruba ise sosyo-ekonomik düzeyi düşük kalabalık aileler oluşturur. Anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapishane gibi yerlerde de horizontal bulaş ile HBV enfeksiyonları sık gelişebilir (3, 4).

Dünyada HBV Enfeksiyonunun Prevalansı

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle HBsAg taşıyıcılığı açısından dünya üç bölgeye ayrılmaktadır (7, 8). Şekil 2.2’de bölgelerin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 2. 2 : HBV enfeksiyonunun prevelansı (Kaynak 22’ den uyarlandı).

1. Düşük Endemisite Bölgeleri: ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avusturalya, Yeni Zelanda, Kanada gibi ülkeler olup, bu ülkelerde HBsAg taşıyıcılığı % 0,25- 2 arasında değişmektedir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Bu bölgelerde cinsel temas ile bulaşma daha sık olmaktadır.

2. Orta Endemisite Bölgeleri: Türkiye, Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Akdeniz ve Karadenize kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı %2 -7 arasında olan yerlerdir. Etken ile genellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde karşılaşmaktadır. Perkutan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

3. Yüksek Endemisite Bölgeleri: Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu Asya'da bazı ülkeler olarak sayılabilir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 7' nin üzerinde olan bölgelerdir. Erişkinlerin %70'ten fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon bulguları (antiHBc IgG) taşırlar. Bu bölgelerde perinatal bulaşma daha fazla olmaktadır (7, 8) .

Dünyada HBsAg dağılımı ile kronik hepatit B ve primer HCC arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki vardır. Güneydoğu Asya ve Güneydoğu Sahra Afrikası gibi yüksek endemisite görülen yerlerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve taşıyıcı kitlesininin çoğunu çocukların oluşturması, primer HCC insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının nedenidir. Tayvan'dan 6- 9 yaşlar arasındaki çocuklarda HCC sıklığı 1986 – 1990 yılları arasında 0.7 /100.000 iken aşılama çalışmaları sonucu 1990- 1994 yılları arasında 0.36 /100.000'e gerilemiştir (27). Aşılama ile akut ve kronik hepatit B enfeksiyonu sıklığında da belirgin azalma sağlanmıştır (28, 29).

Türkiye'de HBV Enfeksiyonunun Prevalansı

Türkiye'de HBsAg seroprevalansı, Kızılay Kan Bankası verilerine göre % 5. 1 olarak saptanmıştır (30). Bununla birlikte bölgesel farklılıklar da vardır. Güneydoğu Anadolu bölgesinden, özellikle Diyarbakır'dan genellikle %10'un üzerinde değerler bildirilmekte iken Ege Bölgesi'nde sıklık daha düşüktür (31). Ülkemiz, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (8).

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Hepatit B virusu asemptomatik enfeksiyon, spesifik olmayan halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi belirtiler ile subakut enfeksiyon, akut viral hepatit, kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom, fulminan hepatit ve değişik ekstrahepatik bulgulara yol açabilir (3, 5, 6).

Akut Hepatit B

Akut Hepatit B enfeksiyonunun kuluçka süresi 45 -160 gün arasında değişmek üzere ortalama 90 gündür (3).

Akut viral hepatit (AVH) değişik klinik tablolarla seyredebilir;

1. Asemptomatik

2. Semptomatik

- Anikterik

- İkterik

- Kolestatik

- Fulminant

Bu seyri etkileyen faktörlerden biri yaş diğeri ise kişinin bağışıklık durumudur. Hastalık küçük çocuklarda anikterik ve asemptomatik seyretme eğilimindedir (3, 6).

Akut hepatitin başlangıç bulguları değişikdir. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrı görülebilir. Hastalığın erken döneminde artralji, artrit, döküntü, papuler akrodermatit (Gianntotti Crossti sendromu), trombositopeni gibi immun komplekslere bağlı olarak gelişen ekstrahepatik bulgular da olabilir. HBV enfeksiyonu karaciğer fonksiyon bozukluğu olmadan da gelişebilir. Çocuklar ortalama 2 haftada, erişkinler ise 4 -6 haftada iyileşir (3, 5, 6).

Fulminan Hepatit

Fulminan hepatit karaciğer fonksiyonlarında akut bozulma sonucu koagülopati, ensefalopati ve beyin ödemi ile karakterizedir. HBV enfeksiyonu sonucu çocuklarda % 1 oranında görülür (19). Karaciğer hasarı sonucu pıhtılaşma faktörleri, albümin sentezi, safra üretimi ve ekskresyonu, organik anyon detoksifikasyonu, glikoz ve yağ asidi metabolizması, amonyum eliminasyonu gibi fonksiyonların kaybıyla sonuçlanır. Enfeksiyon dışında ilaçlar, otoimmün hastalıklar, toksinler, malignite, şok, hipotermi veya hipertermi, serbest yağ asidi oksidasyon defekti gibi birçok farklı nedene bağlı olarak da görülebilir (32). HBsAg varlığında enfeksiyon yapabilen, defektif virus olarak bilinen hepatit D virusu (HDV) da HBV enfeksiyonu ile eş zamanlı alınması sonucu oluşan koenfeksiyon veya HBV taşıyıcılarının enfekte olması ile oluşan süper enfeksiyon sırasında fulminan yetersizliğe sebep olabilmektedir. HDV süper enfeksiyonunda fulminan hepatit gelişme oranı % 10 - 20'ye kadar çıkmaktadır. HBV enfeksiyonunun HCV ile birlikteliği de fulminan hepatit gelişme riskini arttırır (21).

Akut Viral Hepatitte Labaratuvar Testleri

Akut viral hepatitte en belirgin bulgu serum transaminazlarında (ALT ve AST) yükselmedir. ALT karaciğere daha spesifiktir ve viral enfeksiyon sırasında AST'den daha çok yükselir. Transaminazların yükselmesi belirtiler başlamadan önce olur. Transaminaz düzeyleri genellikle 1000 Ü/ml'nin üzerine çıkar. Enzimlerdeki yükselme karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognoz açısından önemi yoktur. Serum alkalen fosfataz (AP) düzeyi kolestatik form hariç normal ya da hafif yüksektir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu göstergesi olan ve prognostik önemi olan bulgu protrombin zamanının uzamasıdır. Fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak uzama saptanır. Serum total bilirubin düzeyinde de yükselme olabilir (33).

AVH sırasında kan sayımında viral enfeksiyon ile uyumlu olan göreceli lenfositoz ve granülositopeni gözlenir. Ancak lökosit sayısı genellikle normal sınırlar içindedir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri normal veya orta derecede azalmış olabilir (21).

Kronik Hepatit B

Altı aydan uzun süre serumda HBsAg tespit edilmesi taşıyıcılık olarak tanımlanır. Sağlıklı yetişkinlerde enfeksiyonun kronikleşme riski %5 civarındadır. Serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan HBsAg pozitif kişilere sağlıklı taşıyıcı denilmektedir. HBeAg kayb olduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları viral replikasyon olmayan enfeksiyon dönemine geçerler. Taşıyıcılarda genellikle antiHBc pozitifdir. HBeAg' nin pozitif, anti HBe' nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg' nin negatif, anti HBe' nin pozitif olması viral replikasyonun sona erdiğini göstermektedir. Ancak bazı durumlarda anti-HBe pozitif olmasına rağmen HBV - DNA' nın pozitif olabilir. Nadir olarak görülen bu durum mutant bir HBV enfeksiyonunu gösterir. Anti HBe pozitif olgularda %20, HBeAg pozitif olgularda %80 oranında HBV-DNA gösterilmiştir. HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde polimeraz zincir reaksiyonu ile HBV DNA bakılması daha güvenilir bir yöntemdir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda klinik bulgular değişkendir. En sık görülen yakınma yorgunluktur. Bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları da görülebilir. ALT, AST ve gamaglobulin düzeylerinde orta derecede yükselme olur, serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık gelişmedikçe normaldir (21).

Kronikleşme daha çok bağışıklık yetersizliği olan hastalarda görülür. Hepatit B enfeksiyonunun kronikleşmesinde ve buna bağlı komplikasyonların gelişmesinde önemli faktörlerden biri olan yaş ve buna bağlı kronikleşme oranları tablo 2. 2 verilmiştir (33).

Tablo 2. 2: Yaşa göre HBV taşıyıcısı kalma olasılığı

Yaş	Taşıyıcı kalma oranları (%)
Bir yaş altı	70 – 90
İki – üç yaş	40 – 70
Dört- altı	10 – 40
Altı yaş üstü	6 – 10

Kronik HBV enfeksiyonu, kronik asemptomatik taşıyıcılık, kronik aktif hepatit ve siroz olarak sınıflandırılabilir. Kronik hepatit seyrinde, akut hecmeler görülebilir. Özellikle Delta virüs ile süperenfeksiyon sonrası sessiz seyreden bir kronik hepatit B enfeksiyonu fulminan karakter alabilir. Bu durum ilk kez 1977 yılında HBsAg taşıyıcılarında yeni bir hepatit ajanı olarak HDV tesbit edilmesi ile fark edilmiştir (32, 34- 36).

Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom görülme sıklığı ile kronik HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Özellikle bebeklikte alınan HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı ve buna bağlı primer hepatosellüler karsinom gelişme oranı yüksektir (27, 37).

HBV Enfeksiyonunda Serolojik Bulgular

Akut viral hepatit B enfeksiyonu sırasında ilk beliren serolojik gösterge HBsAg pozitifliğidir, kuluçka dönemi boyunca HBsAg serumda saptanır. Enfeksiyon kronikleşmezse HBsAg üç ay sonra kaybolur (19). AntiHBs; HBsAg kaybolduktan ve genellikle hastalığın başlangıcından üç ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir (19). AntiHBs ile birlikte antiHBc IgG pozitifliği doğal bağışıklığı, sadece antiHBs pozitifliği aşılama ile oluşan bağışıklığı gösterir (19, 21, 22). AntiHBc IgM ve IgG belirtilerin başladığı dönemde ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4 – 8 ay sonra serumda tespit edilemez

düzeye iner. HBsAg'nin serumdan kaybolup antiHBs pozitifleşinceye kadar geçen süre pencere dönemidir. Bu dönemde antiHBc IgM'in varlığı akut enfeksiyonun en önemli göstergesidir. Ancak perinatal enfeksiyon gelişen bebeklerde genellikle AntiHBc IgM bulunmaz. Doğal geçirilen enfeksiyon sonucu antiHBc IgG yıllarca pozitif kalabilir (20). HBeAg, viral replikasyonu ve bulaştırıcılığı gösterir, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir. Anti HBe gelişmesi iyileşme olacağının göstergesidir. HBV -DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg varlığında polimeraz zincir reaksiyonu ile serumda HBV-DNA tesbiti viremi düzeyini ortaya koyan en iyi göstergedir ve bulaştırıcılığı göstermede HBeAg den daha güvenilirdir (19, 20, 33).

HBV enfeksiyonu seyri sırasında veya HBV aşısı yapılan kişilerde olası serolojik sonuçlar ve yorumları tablo 2. 3 'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 3: HBV'nin serolojik göstergeleri ve yorumları

HBsAg AntiHBc AntiHBs HBeAg	Negatif Negatif Negatif Negatif	HBV ile karşılaşılmamış
HBsAg AntiHBc AntiHBs HBeAg	Negatif Pozitif Pozitif Negatif	Doğal enfeksiyon sonucu kazanılmış bağışıklık
HBsAg AntiHBc AntiHBs HBeAg	Negatif Negatif Pozitif Negatif	Aşılanma sonucu kazanılmış bağışıklık.
HBsAg AntiHBc IgM AntiHBs HBeAg	Pozitif Pozitif Negatif Pozitif	Akut enfeksiyon
HBsAg AntiHBc IgG AntiHBs HBeAg	Pozitif Negatif Negatif Pozitif	Kronik enfeksiyon

Hepatit B virusu ile İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar ve Sendromlar

HBV enfeksiyonu seyri sırasında çeşitli ekstrahepatik tutulumlar bildirilmiştir. Cilt, eklemler, böbrek glomerulleri, arter ve arteriyoller sık olarak etkilenir. Bu tablolara genellikle immün kompleksler neden olur. İmmün kompleks oluşumuna ek olarak ekstrahepatik dokularda viral elemanlar da saptanmıştır (38).

En sık görülen ekstrahepatik bulgular;

Serum Hastalığına Benzer Tablo

Genellikle inkübasyonun son döneminde veya akut fazın erken döneminde görülür. Birkaç gün süren, geçici eritematöz makülopapüler döküntü, ürtiker, anjiyoödem, poliartralji ve nadiren artrit şeklinde olabilir. Artrit simetrik ve distal eklemleri tutma eğilimindedir. Bu dönemde kompleman düzeylerinde düşüklük saptanabilir.

Poliarteritis Nodosa

Poliarteritis nodosa nedeni ile izlenen hastaların yaklaşık % 30- 40' ında yüksek titrede HbsAg saptanmıştır. Tutulan damarların immün floresan incelemelerinde elastik membranda nodüler tarzda birikim gösteren HBsAg, antiHBs IgM, IgG ve C₃ depolanması gösterilebilir.

Glomerulonefrit

Genellikle membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit ile ilişkilidir. Bazal membranda HBsAg, antiHBs IgM, IgG ve C₃ depolanması gösterilebilir.

Papüller Akrodermatit

Çocukluk çağında daha sıktır. Bir-altı yaş arasında tepe yapar. Kız erkek oranı eşittir. Hepatit B, EBV, Parainfluenza, Coxsackie virus, CMV gibi birçok viral etken ile birlikte görülebilir. Döküntü uçlarda belirgin ve papüloveziküler tarzdadır.

Sistemik semptomlar ile birlikte olabilir. Daha çok yüzde, ekstremitelerde, avuç içi ve ayak tabanında ve uylukta simetrik lezyonlar vardır.

Ayrıca akut ve kronik hepatit B'nin seyri esnasında, mikst kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, Reynaud fenomeni, bül oluşumu, eritema nodozum, ciddi depresyon, nörolojik tutulum (Guillain-Barré sendromu, myelit, ensefalit), hematolojik tutulum (agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi), anormal elektrokardiyografi bulguları, poliartrit, myokardit, polimiyaljiya romatika gibi tablolara darastlanabilir

KORUNMA

Hepatit B Virusuna Karşı Profilaksisi

Profilaksi aktif ve pasif immunizasyon şeklinde yapılabilir. HBV'nin bulaşmasını önlemenin en etkili yolu, hastalığa duyarlı kişilerin etken ile karşılaşmadan hepatit B aşısı ile aşılanmalarıdır. Temas öncesi profilakside, aşılama ile aktif immunizasyon sağlanır. Temas sonrası profilakside ise HBIG ile birlikte aşı yapılır. Perinatal HBV enfeksiyonlarını önleyebilmek için, etkene maruz kaldıktan sonraki profilaksinin hangi bebeklere uygulanacağını önceden saptamak amacıyla bütün gebe kadınlarda HBV için serolojik testler yapılması önerilmektedir (5, 6).

1- Pasif Profilaksi - HBIG

HBIG, plazmasında yüksek titrelerde antiHBs olduğu bilinen hiperimmun vericilerden hazırlanmaktadır. HBIG; vericilere HBsAg, HIV ve HCV için testler yapıldıktan sonra antiHBs titreleri yüksek düzeyde olan kişilerden hazırlanmaktadır (41). Standart immunglobulinde antiHBs düzeyleri çok düşük olduğundan etkene maruz kalınmasından sonra HBV enfeksiyonuna karşı profilakside etkili değildir ve kullanılması önerilmemektedir (3). HBIG perinatal enfeksiyonu önlemek için HBsAg pozitif anne bebeklerine ve temas sonrası aşıya cevapsız olduğu bilinen bireylere yapılmaktadır. HBIG, üç - altı ay kadar süren geçici koruma sağlar (3, 6).

2- Aktif Profilaksi - Hepatit B Aşısı

. Hepatit B aşısı ile ilgili ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman'la başlar. İlk üretilen hepatit B aşıları (birinci kuşak hepatit B aşıları) plazma kaynaklı aşılardır. Bunlar ikinci kuşak aşılar olarak adlandırılan rekombinant aşıların geliştirildiği döneme kadar kullanılmıştır. İkinci kuşak, aşılar rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak maya hücresi veya memeli kültür hücrelerinde üretilir. *Saccharomyces cerevisiae* içine HBsAg kodlayan geni içeren bir plazmid yerleştirilerek S ya da pre S2 ve S antijenlerinin üretilmesi sağlanır. Memeli hücre kültürleri kullanılarak hazırlanan aşılar da ise S proteinine ek olarak pre S1 ve pre S2 de üretilir (4).

Primer aşılama hepatit B aşısı üç veya dört doz olarak kas içi yapılabilir. Üç doz uygulamada birinci ve ikinci doz arasının en az dört hafta olması, ikinci ve üçüncü doz arasının en az 16 hafta olması ve yenidoğan döneminde aşılanmaya başlanan çocuklarda son dozun 24. haftadan önce yapılmaması önerilmektedir (39, 40). Hızlı bağışıklıklandırma yapılması gereken durumlarda dört dozluk aşı şeması da 0, 1, 2 ve 12 ay olarak uygulanabilmektedir (41). Ayrıca orta veya yüksek endemisite bölgelerine yolculuk yapılması gerektiği durumlarda 0, 7, 21, gün olacak şekilde ve 12 ayda pekiştirme dozu şeklinde de uygulanabilmektedir (40). ABD'de *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* tarafından hazırlanan bildirgede çocuklara monovalan HBV yapılması durumunda üç dozun yeterli olduğu belirtilmiştir (41). Çocuklarda aşı cevabının erişkinlerden daha iyi olduğu bilinmektedir (3).

HBV aşısı için tercih edilen yol kas içidir. Uyluk ön yüz lateraline veya deltoid bölgeye yapılması önerilmektedir. Deri içi yolla verilen düşük doz hepatit B aşısı, serolojik dönüşüm hızları ve antiHBs konsantrasyonlarının daha düşük olmasına neden olduğundan, bebek ve çocuklarda önerilmemektedir (3).

Doğum ağırlığı 2000 gr altında olan bebeklerde doğumda yapılan aşılamaya sonucu serokonversiyon yeterli düzeyde gelişmemektedir. Bu bebeklerde annede taşıyıcılık durumunun olmadığı biliniyor ise aşılamaya birinci ayda başlanması önerilmektedir (39, 41- 43). Preterm bebeklere taburcu olmadan ilk dozun yapılması ve birinci ayda

tekrar üç doz yapılması şeklinde aşılama gelişmekte olan ülkelerde ya da annenin immunolojik durumunun bilinmediği hallerde önerilmektedir (4).

Kronik böbrek yetersizliği olanlarda, hemodiyaliz hastalarında, immun yetersizlik, malignite durumlarında ve organ ya da doku nakli olan hastalarda yanıt yetersiz olabileceği için standart dozun üstünde aşı yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda serokonversiyon oranı % 70 civarındadır. Aşı ile birlikte granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör veya IL-2 verilerek aşı yanıtını arttırmaya yönelik çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır (44- 50). Bu hastalara yıllık antikor düzeyi bakılması ve antiHBs titresini 10 IU/ml altında saptanır ise tekrar aşı yapılması önerilmektedir (3). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 1998 yılında Hepatit B aşısını çocukluk çağı aşı takvimine almıştır (44). Türkiye'deki aşı preparatları tablo 2. 4 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Türkiye'deki aşı preparatları

Ticari isim	Aşı Firma	Doz
Engerix-B	GlaxoSmithKline	Engerix-B 10 µg/0.5 ml. Engerix-B 20 µg/1.0ml
HBvaxPRO	Merck Sharp Dohme	HBvax PRO 5 µg/ 0.5 ml HBvaxPRO 10 µg/1.0 ml HBvaxPRO 40 µg/1.0 ml
GenHevac B	Sanofi Pasteur	GenHevac B 20 µg/0.5 ml
Euvax-B	Berk	Euvax-B 10 µg/0.5 ml Euvax-B 20 µg/1.0 ml
Hepavax-Gene	Koçsel	Hepavax-Gene 10 µg/0.5 ml Hepavax-Gene 20 µg/1.0 ml

İmmun Bellek

AntiHBs, aşıya bağlı koruma ile ilişkili olan ve serumda kolayca ölçülebilen bir göstergedir. Sağlıklı kişilerde antiHBs düzeyinin ≥ 10 mIU/mL olması akut ve kronik hastalığa karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir. Primer aşılama sonrası antiHBs düzeyi ilk yıl içinde hızlıca azalır, daha sonra yavaş olarak azalmaya devam eder. Primer aşılama 5 -15 yıl sonra genç erişkinlerin % 15 - 50'sinde antiHBs düzeyi saptanamayacak düzeye inebilmektedir (39). Bazı çalışmalar aşıli kişilerde oluşan immün bellek sayesinde, antikor yoğunluğu ölçülemeyecek düzeye inse de HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun devam ettiğini göstermiştir (50 -54). İmmün belleğin 15 yıl devam ettiği gösterilmiştir (55).

HBV aşısının uzun dönemdeki koruyuculuğu, aşının immunojenitesine, aşıya karşı oluşan immün cevaba, aşının oluşturduğu immün belleğe ve bunların kendi aralarındaki etkileşimine bağlıdır (54). HBV enfeksiyonları sitopatik etkili değildir. Enfeksiyonun kontrolünde hümorale ve hücresele immün yanıt önemlidir. HBsAg'ye karşı oluşan antiHBs nötralizandır özeliyledir. Hücresele immünite özellikle enfekte hepatositlerden virüsün temizlenmesinde önemlidir.

HBV aşısına karşı immün yanıtta; HBsAg, antijen sunan hücrelerin MHC sınıf II molekülleri ile yardımcı T lenfositlerine sunulur. T hücrelerinin salgıladığı interlökinler ile primer immün yanıt başlamış olur. Bu yanıtta HBsAg spesifik B hücrelerinin hızlı proliferasyonu, nötralizan antiHBs üretimi ve diğer T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşmiş olur. Primer yanıt esnasında ayrıca bellek B ve T lenfositleri oluşur. Bellek B ve T hücreleri antijenle doğal yoldan veya aşı ile ikinci bir karşılaşmada primer yanıtta çok daha güçlü ve daha kısa sürede oluşan sekonder immün yanıtı meydana getirirler. Primer yanıtta oluşan antikorlar IgM yapısında ve antijene ilgileri düşük iken sekonder yanıtta oluşan antikorlar IgG yapısındadır ve antijene ilgileri çok daha fazladır. Anamnestic yanıt olarak adlandırılan bu abartılı yanıt, enfeksiyonlara karşı korunmada çok daha etkilidir (51, 54).

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

pekiştirme dozu öncesi değere göre dört kat ve üzerinde artma olması ve invitro lenfosit proliferasyonunun gösterilmesi kullanılmıştır (54).

HBV Aşısına Bağlı İstenmeyen Etkiler: Kullanılmakta olan rekombinant hepatit B aşılarının en güvenli aşılarından olduğu söylenebilir. Aşılanan kişilerin yaklaşık % 3-29’unda enjeksiyon yerinde hafif reaksiyon; % 1-6 ‘sında 37.7° C ateş görülebilir. Anaflaktik reaksiyon 1. 1 milyon dozda bir olarak bildirilmektedir (39, 41). Guillain-Barré sendromu, multiple skleroz gibi hastalıklar ile hepatit B aşılması arasında ilişkiyi gösteren çalışma yoktur (56 -58). Tip 1 diyabetes mellitus, astım gibi hastalıklarla da ilişkisi olduğu kanıtlanmamıştır (59, 60). Yenidoğan döneminde uygulanan hepatit B aşısının, sepsis atağına, nörolojik bulgulara ve yüksek ateşe neden olmadığı gösterilmiştir (61). Yenidoğan dönemi veya erken süt çocukluğu döneminde yapılan aşılamaya ani bebek ölüm sendromu arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir (39). Hepatit B aşısı uygulamasının tek kontrendikasyonu maya proteinlerine veya aşı içeriğindeki bileşenlerden birine hipersensitivitenin olmasıdır. Otoimmün hastalıklar, gebelik bir kontrendikasyon oluşturmaz (3).

HBV Aşısının Uzun Dönem Koruyuculuğu ve Pekiştirme Dozu: Üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanan çocuklarda % 95 ‘in üzerinde koruyuculuk gelişir. Erişkinlerde bu oran daha düşüktür. Aşı sonrası yanıtızsızlık erişkinlerde % 5 -10 olarak belirtilmektedir (3, 5, 6, 40). Düşük endemisite bölgelerinde HBV aşısının koruyuculuk süresi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Ancak aşıdan 9 yıl sonra da pekiştirme dozuna antiHBs titreleri gösterilerek immunolojik hafızanın devam ettiği saptanmıştır (62). Aşının uzun dönem koruyuculuğu konusundaki çalışmalar daha çok yüksek endemisite bölgelerinde yapılmıştır (63- 65). Son bulgular eşliğinde en az 15 yıl koruyuculuğun devam ettiği saptanmıştır (55). Günümüzde bağışıklık durumu normal çocuk ve erişkinlere pekiştirme dozu yapılması önerilmemektedir (66). Oluşan immun bellek sayesinde aşıdan en az 15 yıl sonra koruyuculuğun devam ettiği belirtilmektedir (3, 39, 41, 54). Ancak süt çocukluğu döneminde yapılan aşılamaya sonrası koruyuculuğun devamı konusunda geniş kapsamlı ve uzun takipli çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

Temas öncesi profilaksi kapsamında orta ve yüksek prevalanslı bölgelerde, tüm yenidoğanlara, aşı yapılmamış çocuklara, adölesanlara, ve yetişkinlere aşı

yapılması önerilmektedir. Düşük prevalanslı bölgelerde ise yüksek risk grubundaki yetişkinler ile aşılama programı çerçevesinde yenidoğanlara ve çocuklara aşı yapılması önerilmektedir (7). Yüksek riskli gruplar dışında üç doz aşı sonrası seroloji bakılması önerilmez (40, 41). Yüksek riskli gruplara seroloji bakılması ve primer aşılama dan beş yıl sonra pekiştirici dozun yapılması önerilmektedir. Tablo 2.5 'te riskli gruplar gösterilmiştir (6).

Tablo 2. 5: Hepatit B açısından yüksek riskli gruplar

Fazla sayıda cinsel eşi olanlar,
HBV taşıyıcılarının cinsel eşleri ve aynı evde birlikte yaşadığı kişiler,
Meslek gereği kanla temas edenler,
Gelişimsel sakatlığı bulunanların yaşadığı kurumlarda kalanlar ve çalışanlar,
Hemodiyaliz uygulanan hastalar,
HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerden evlat edinilenler ve bu çocuklarla aynı evde yaşayanlar,
İslah evi gibi özgürlüğü kısıtlayıcı kurumlarda kalanlar,
Kan ve kan ürünü verilen hastalar,
HBV enfeksiyonu sık olan bölgelere yolculuk yapanlar,
Damar içi madde bağımlılar,

Mutant Virusler ve Aşı Cevabı

HBsAg'i kodlayan S geninde oluşan bazı mutasyonlar HBsAg' nin esas antijenik determinantı olan "a" bölgesinde değişikliklerle sonuçlanmakta ve antiHBs ile etkileşimin bozulmasına yol açmaktadır. Kaçak mutantlar olarak adlandırılan bu suşlar aşıli kişilerde görülen ve antiHBs varlığına rağmen nötralize olmayan mutant HBsAg'li HBV enfeksiyonlara neden olmaktadır. İlk kez İtalya'da 145. aminoasitte

gerçekleşen glisin arjinin değişiminden (G145R) kaynaklandığı belirlenmiştir (20, 67- 69). Hastalığın daha fulminan seyretmesine neden olan mutant virus, HBe mutasyonu sonucu oluşabilmekte ve tanı için HBV DNA bakılmasını zorunlu kılmaktadır (19, 21). Bu gün için mutant sorununun evrensel HBV aşılamaında bir sorun yaratmayacağı bildirilmektedir (7, 8).

Temas Sonrası Profilaksi

Yapılan çalışmalar HBV ile temas etmiş kişilerde HBIG'in koruyucu olduğunu göstermiştir. Temastan sonraki ilk 7 gün içinde uygulanacak pasif profilaksinin etkili olabildiği gösterilmiştir. Ancak ilk 12 saat içinde verilen HBIG'in 3 -7 günler arasında verilenden daha etkili olduğuna dair bilgiler de vardır. Bu nedenle riskli temaslarda etkili koruma sağlanabilmesi için HBIG'nin en kısa sürede yapılması önerilmektedir. Uygulama dozu 0. 5 ml'dir ve kas içi olarak yapılmaktadır. Temas sonrası profilakside duyarlı kişilere rekombinant HBV aşısı ve HBIG beraber uygulanır. HBsAg ya da antiHBs pozitif kişilere profilaksi uygulanmasına gerek yoktur. HBIG, aşı ile antiHBs cevabı gelişene kadar pasif korunmayı sağlar (3, 5, 6).

Temas sonrası profilaksinin en önemli endikasyonu HBV ile enfekte anneden doğan bebektir. Perinatal dönemde edinilen enfeksiyonun %90 kronikleştiği bilinmektedir. Preterm bebekler de dahil olmak üzere, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere, doğumu izleyen 12 saat içinde farklı yerlerden hepatit B aşısının ilk dozu ve HBIG (0.5 ml) kas içi olarak uygulanmalıdır. HBsAg pozitif annelerin doğurduğu bebeklerin yaklaşık % 95'inde, erken aktif ve pasif immunoprofilaksi uygulanarak perinatal HBV enfeksiyonu bulaşması önlenmektedir (3, 5, 6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği, Alerji ve Akciğer Hastalıkları Polikliniği ve Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran çocuklar arasında yapıldı. Veriler İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurul onayından sonra, Ekim 2005 ve Eylül 2007 tarihleri arasında toplandı. Örneklem büyüklüğü Hepatit B aşısına karşı serokonversiyonun % 95 oranında olduğu kabul edilerek 0.01 hata payı ve % 95 güven aralığında 864 çocuk olarak hesaplandı. Bazı hata ve kayıplar da göz önüne alınarak çalışmaya toplam 935 çocuk alındı. Bu sayıda çocuğa ulaşılan dek ardı sıra başvuran, seçilme kriterleri uygun tüm çocukların aileleri ile görüşme yapıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden ailelerin çocukları araştırma kapsamına alındı.

Araştırmaya seçilme kriterleri şöyledir: Bir - beş yaş arasında olmak, süt çocukluğu döneminde üç doz hepatit B aşısı ile kas içi yoldan aşılanmış olmak ve bilinen immun sistem yetersizliği sorunu olmamaktır.

Verilerin Toplanması: Çalışmaya alınan tüm çocukların; doğum tarihleri, cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum şekilleri, doğum tartıları, gebelik haftalarına göre doğum tartıları, annenin kaçınıcı gebeliğinden doğdıkları, annenin HBsAg taşıyıcılık durumu ve HBIG yapılmış olup olmaması, aşılanma yaşları, beraber yapılan diğer aşılar, ailede sigara içen kişi varlığı, örnek alındığı sıradaki boy, tartı, vücut kitle indeksi (VKI) ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Çalışmaya, Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği'nden alınan 599 çocuğun bilgileri izlem dosyalarından öğrenildi. Alerji ve Akciğer Hastalıkları Polikliniği ve Genel Pediatri Polikliniği'nden alınan 313 çocuğun bilgileri çocuğun bakımı ile ilgili kişiye (anne, baba veya bakıcı) sorularak öğrenildi.

Gebelik haftaları değerlendirilirken 37+ 6/7 gebelik haftasının altında doğan çocuklar preterm, 38- 42 gebelik haftaları arasında doğan çocuklar term, 42 ve üzeri gebelik haftasında doğan çocuklar postterm olarak kabul edildi.

Gebelik haftasına göre doğum ağırlıklarının değerlendirilmesinde, gebelik haftalarına göre hazırlanmış persantil eğrilerinden yararlanıldı. Gebelik haftasına göre ağırlıkları 10 persantilin altında olan bebekler SGA, 10- 90 persantil arasında olan bebekler AGA, 90 persantilin üstünde olan bebekler LGA olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan çocukların 599'unun 0, 1, 6 ay olacak şekilde aşılanmış olduğu izlem dosyalarından öğrenildi. Çocuk Sağlığı İzlm Polikliniği dışından alınan 313 tanesinin ise Sağlık Bakanlığı'nın aşı programına göre üç doz aşılandığı, çocuğun bakımıyla ilgili kişiye sorularak öğrenildi. Araştırmadaki çocukların büyük bir kısmına sağlık bakanlığı tarafından dağıtılan hepatit B aşıları uygulanmıştır.

Ailede sigara anamnezi değerlendirilmesi, çocuğun bakımı ile ilgilenen kişiye sorularak yapıldı. Kimin sigara içtiği ve nerede içtiği soruldu.

Çalışma sırasında kullanılan bilgi toplama formu örneği ek-1'de yer almaktadır.

Laboratuvar Testleri: Çalışma kapsamına alınan tüm olgulardan HBsAg, antiHBs ve antiHBc (toplam) titrasyonlarının ölçümü için steril koşullar sağlanarak 1 ml kan alındı. 1500 devir/dk'da 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri - 20 °C'de testlerin çalışılacağı güne kadar saklandı. HBsAg, antiHBs, antiHBc ölçümleri, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Mikrobiyoloji Laboratuvarında *Pasteur* firmasının "DADE Behring" cihazıyla ELİSA yöntemi ile yapıldı. Ölçümler "IU/ml" cinsinden verildi. AntiHBs düzeyi 10 IU/ ml'nin üzeri olanlar antikor yanıtı pozitif kabul edildi. Negatif gruptakilere bir doz hepatit B aşısı yapıldı ve aşıdan dört hafta sonra ikinci bir kan örneği alınarak antikor düzeyi tekrar değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem: Veriler bilgisayarda SPSS 12. 0 for Windows paket programında incelendi. Parametreler ortalama $\pm$ standard sapma, standart hata ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student t-testi, kategorize olan değişkenler için Ki-kare ya da Fisher ki-kare testi, antiHBs yanıtı üzerine etkili bulunan faktörlerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan çocuklardan 4 tanesi serumlarının yetersiz olması, 18 tanesi bilgilerinin eksik olması nedeniyle ve 1 tanesi de antiHBs sonucu negatif olduğu halde pekiştirme dozundan 17 ay sonra antiHBs sonucu bakıldığı için çalışma dışı bırakıldı. Koruyucu antikor düzeyi olan 10 IU/ ml ve üzerindeki değerler pozitif grup, 10 IU/ ml altı negatif grup olarak kabul edildi. Toplam 912 çocuk değerlendirildi, 877 tanesinde (% 96,2) 10 IU/ml ve üzerinde antikor yanıtı gözlenirken, 35 tanesinde (% 3,8) antikor titresi ölçülemeyecek düzeyde bulundu. Çocuk Sağlığı İzlem polikliniğinden alınan 599 çocuktan 26 tanesinin(% 4,3) antiHBs değeri negatifti. Diğer 313 çocuktan 9 tanesinin (% 2,9) antiHBs değeri negatif olarak bulundu. Aşılı bireylerde serolojik olarak doğal enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Annelerinin HBsAg pozitif olduğu bilinen ve doğum sonrası ilk 12 saat içinde hepatit B aşısının birinci dozu ile HBIG yapılmış olan 4 çocuk vardı. Çocukların ve ailelerinin genel özellikleri ve serolojik durumları tablo 4.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1 Çalışmaya alınan çocukların ve ailelerin özellikleri ve serolojik durumları

			AntiHBs		Toplam
			Pozitif	Negatif	
Cinsiyet					
	Kız	Sayı	373	20	393
		%	42,5	57, 1	43,1
	Erkek	Sayı	504	15	519
		%	57,5	42,9	56,9
Doğum şekli					
	NSD	Sayı	566	16	582
		%	64,5	45,7	63,8
	Sezaryen	Sayı	311	19	330
		%	35,5	54,3	36,2

			AntiHBs		Toplam
			Pozitif	Negatif	
Gebelik haftası					
	Preterm	Sayı	28	2	30
		%	3,3	5,7	3,3
	Term	Sayı	847	33	880
		%	96,6	94,3	96,5
	Postterm	Sayı	2	0	2
		%	0,2	0	0,2
Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı					
	SGA	Sayı	14	2	16
		%	1,6	5,7	1,8
	AGA	Sayı	832	32	864
		%	94,8	91,4	94,7
	LGA	Sayı	31	1	32
		%	3,6	2,9	3,5
Annenin gebelik sayısı					
	Bir	Sayı	466	13	479
		%	53,2	37,1	52,5
	İki	Sayı	321	14	335
		%	36,6	40	36,7
	Üç ve üzeri	Sayı	90	8	98
		%	10,2	22,9	10,7
Anne doğum sayısı					
	Bir	Sayı	477	16	493
		%	54,4	45,7	54
	İki	Sayı	331	12	343
		%	37,7	34,3	37,6
	Üç ve üzeri	Sayı	69	7	76
		%	7,9	20	8,4

			AntiHBs		Toplam
			Pozitif	Negatif	
Anne eğitim düzeyi					
Okuma yazma yok	Sayı	12	0	12	
	%	1,4	0	1,3	
Okur – yazar	Sayı	33	0	33	
	%	3,8	0	3,6	
İlkokul mezunu	Sayı	305	8	313	
	%	34,8	22,8	34,3	
Ortaokul mezunu	Sayı	45	4	49	
	%	5,1	11,4	5,4	
Lise mezunu	Sayı	247	12	259	
	%	28,2	34,3	28,4	
Üniversite	Sayı	235	11	246	
	%	26,8	31,4	27	
Anne meslek					
	Evkadını	Sayı	563	22	585
		%	64,2	62,9	64,1
	Memur	Sayı	314	13	327
		%	35,8	37,1	35,9
Sigara içen kişilerin varlığı					
	Yok	Sayı	786	28	815
		%	89,6	80	89,4
	Anne	Sayı	30	2	32
		%	3,4	5,6	3,5
	Baba	Sayı	60	5	65
		%	6,8	13,8	7,1
Sigara içilen yer					
	Açık alan	Sayı	24	2	26
		%	26,7	28,5	26,8
	Kapalı alan	Sayı	66	5	71
		%	73,3	71,5	73,2

Çalışmaya alınan çocukların 393'ü (% 43.1) kız, 519'u (% 56.9) erkekti. Cinsiyet dağılımı ve antiHBsAg sonuçlarının karşılaştırılmasında; 35 negatif çocuğun 15 tanesi (%42, 9) erkek, 20 tanesi (% 57,1) tanesi kız idi. AntiHBsAg sonucu pozitif 877 olgunun 504 tanesi (%57,5) erkek, 373 tanesi (% 42,5) tanesi kız idi. Toplam 393 kız olgunun 20 tanesinde (%5,1), 519 erkek olgunun 15 tanesinde (% 2,9) antiHBs sonucu negatif bulundu. Kızlarda negatiflik oranı daha fazla idi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 3,52$, $p = 0,61$).

Doğum şekilleri değerlendirildiğinde; toplam 582 çocuğun (% 63,8) NSD ile, 330 çocuğun (%34,2) sezaryen ile doğduğu saptandı. AntiHBs sonuçları ile doğum şekilleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, antiHBs pozitif 877 olgunun 566 tanesinin (% 64,5) NSD ile 311 tanesinin (% 35,5) sezaryen ile doğduğu saptandı. AntiHBs negatif çocukların 16 tanesi (%45,7) NSD ile 19 tanesi (% 54,3) sezaryen ile doğmuştu. NSD ile doğan 582 çocuğun 566 tanesinde (% 97,2) antiHBs pozitif, 16 çocuğun (% 2,8) antiHBs sonucu negatifti. Sezaryen ile doğan 330 çocuğun 310 tanesinde (%93,9) antiHBs pozitif, 19 (% 6,1) tanesinde antiHBs sonucu negatif olarak bulundu. AntiHBs negatifliği, sezaryen ile doğan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($X^2 = 5.98$, $p = 0.016$).

Çocukların 30 tanesinin (% 3,3) gestasyon yaşı 35- 38 hafta arasındaydı ve 28 tanesinde (% 93,3) antiHBs pozitif, 2 tanesinde (% 6,7) negatif olarak bulundu. Çocukların 880 tanesi (% 96,5) term idi. Term çocukların 847 tanesinde (% 96,3) antiHBs pozitif, 33 tanesinde (%3,7) antiHBs negatif olarak saptandı. Toplam 2 (%0,2) çocuk 42 gebelik haftasını tamamlamıştı. Bu iki çocuğun da antiHBs yanıtı pozitif idi. Preterm bebeklerin antiHBs negatifliği % 6,7, term bebeklerin antiHBs negatiflik oranı % 3,7 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 0,68$, $p = 0,71$).

Toplam 16 çocuk (% 1,8) SGA, 864 çocuk (% 94,7) AGA, 32 çocuk (% 3,5) LGA olarak doğmuştu. AntiHBs sonuçları ile gebelik haftasına uyan tartıları karşılaştırıldığında; SGA olarak doğan çocukların 2 tanesinde (% 12,5), AGA olarak doğanların 32 tanesinde (% 3,7), LGA olarak doğan çocuklardan 1 tanesinde

(% 3,2) antikor yanıtı negatif olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 3.582$, $p=0.167$).

Çocukların annelerinin gebelik sayısının ve doğum sayısının değerlendirilmesinde; ilk gebelikten olan 479 çocuktan 13 tanesinde (%2,7), ikinci gebelikten olan 335 çocuktan 14 tanesinde (% 4,2), üç veya daha fazla gebelikten olan 98 çocuktan 8 tanesinde (%8,2) antiHBs sonucu negatif olarak bulundu. Otuz beş antiHBs sonucu negatif çocuğun 13 tanesinde (%37,1) annenin birinci gebeliği, 14 tanesinde (%40) annenin ikinci gebeliği, 8 tanesinde (%22,9) üçüncü veya daha fazla gebeliği vardı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($X^2 = 6.85$, $p=0.032$).

Annelerin doğum sayısı ile antiHBs sonuçları karşılaştırıldığında, birinci doğumu olan 493 annenin 16 tanesinin (% 3,2), ikinci doğumu olan 343 annenin 12 tanesinin (% 3,5), üç veya daha fazla doğumu olan 76 annenin 7 tanesinin (%9,2) çocuklarında antiHBs sonucu negatifti. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($X^2 = 6,075$, $p=0,048$).

Doğum şekli ile doğum sayısı karşılaştırıldığında; birinci doğumu olan 479 annenin 165 tanesinde (% 34,4), ikinci doğumu olan 335 annenin 134 tanesinde (% 40), üçüncü veya daha fazla doğumu olan 98 annenin 29 tanesinde (% 29,6) sezaryen ile doğum öyküsü vardı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2=4,488$, $p=0,106$). Annelerin gebelik sayıları ve doğum şekilleri tablo 4. 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2: Annelerin gebelik sayısı ve doğum şekilleri

Annenin kaçınıcı gebeliği olduğu			Doğum şekli		Toplam
			NSD	Sezaryen	
	Birinci	Sayı	314	165	479
		%	65,6	34,4	100
	İkinci	Sayı	201	134	335
		%	60	40	100
	Üç ve üzeri	Sayı	69	29	98
		%	70,4	29,6	100
Toplam		Sayı	582	330	912
		%	63,8	36,2	100

AntiHBs sonuçları ve annelerin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması tablo 4.1 'de gösterilmiştir. AntiHBs sonuçları ile anne eğitimi arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 6.613$, $p = 0,251$)

Anne mesleklerinin karşılaştırılması tablo 4.1 'de gösterilmiştir. AntiHBs sonuçları ile anne mesleği arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 0,75$, $p=0,415$).

Ailede anne veya babanın sigara içme durumu tablo 4.1 'de gösterilmiştir. Genel olarak anne ya da babanın sigara içme oranı %10'un altında idi. Anne ya da babası sigara içenlerin oranı negatif grupta daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 3,17$, $p = 0,20$).

Ailede sigara içme durumu kapalı alan ve açık alan şeklinde ayırarak değerlendirildiğinde büyük çoğunluğun kapalı alanda sigara içtiği saptandı (Tablo 4.1). Negatif vakaların ailelerinde 2 kişi (%28,6) açık alanda sigara içmekteydi.

Seropozitif çocukların ailelerinde ise 24 kişi (%26,7) açık alanda, sigara içmekteydi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($X^2 = 3,092$, $p = 0.213$).

Annelerinin HBsAg pozitif olduğu bilinen ve hepatit B aşısı birinci dozu ile birlikte HBIG yapılan 4 çocuğun da antiHBs sonucu pozitif olarak saptandı.

Tablo 4.3: Bazı özelliklerinin aşıya yanıtı göre değerlendirilmesi

	AntiHBs sonucu	
	Pozitif	Negatif
Doğum tartısı (g)	3328,18 ± 318,47	3135,27 ± 488,93
Sadece anne sütü ile beslenme süresi (ay)	4,77 ± 1,53	3,69 ± 2,13
Toplam anne sütü ile beslenme süresi (ay)	13,40 ± 4,71	12,34 ± 6,96
Yaş (yıl)	3,10 ± 1,22	3,48 ± 1,26
Tartı (kg)	14, 63 ± 2,95	15, 75 ± 3,26
Boy (cm)	95,26 ± 10,96	100 ± 10,30
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	16,07 ± 1,54	15,68 ± 1,59

Araştırmadaki 912 çocuğun ortalama doğum tartısı 3320 ± 393,14 gr, (en az 1600 gr, en çok 4520 gr) idi. Doğum tartılarının karşılaştırılmasında negatif grupta ortalama doğum tartısı 3135 ± 488 gr, pozitif grupta 3328 ± 318 gr olarak bulundu (Tablo 4.3). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($t = 2,938$, $p = 0,003$).

AntiHBs pozitif olan grupta sadece anne sütü ile beslenme süresi daha uzun idi (Tablo 4.3). Aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($t = 4,066$, $p = 0,00$).

NSD ile doğanlarda sadece anne sütü ile beslenme süresi ortalama 4,80 ± 1,47 ay, sezaryen ile doğanlarda sadece anne sütü ile beslenme süreleri ortalama

4,58 $\pm$ 1,70 ay olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($t = 2,056$, $p = 0,04$).

Toplam anne sütü ile beslenme süreleri antiHBs pozitif grupta daha uzundu (Tablo 4.3). Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($t = 1,292$, $p = 0,197$).

Çocukların ortalama yaşları antiHBs negatif grupta daha yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($t = 2,938$, $p = 0,003$). Çocukların antiHBs sonuçları ve yaşlarının dağılımı tablo 4. 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 4: Çocukların antiHBs sonuçlarının yaşa göre dağılımı

Yaş (yıl)	AntiHBs sonucu			
	Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%
1,0	39	4,4	1	2,9
1,5	32	3,6	0	0,0
2,0	235	26,8	3	8,6
2,5	68	7,8	9	25,7
3,0	183	20,9	7	20,0
3,5	12	1,4	0	0,0
4,0	147	16,8	2	5,7
4,5	2	0,2	0	0,0
5,0	159	18,1	13	37,1
Toplam	877	100	35	100

Çocukların tartı ortalamaları antiHBs pozitif grupta 14,63 $\pm$ 2, 95 kg, antiHBs negatif grupta 15,753, 2 $\pm$ 3,2 6 kg olarak bulundu (Tablo 4.3). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t = - 1,85$, $p = 0,064$).

Vücut kitle indeksi antiHBs pozitif grupta ortalama $16,07 \pm 1,54 \text{ kg/m}^2$, antiHBs negatif grupta $15,68 \pm 1,54 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu (Tablo 4.3). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t = 1,42$, $p = 0,18$). Araştırmada vücut kitle indeksi %90'ın üzerinde olan çocuk yoktu. Ayrıca Gomez sınıflamasına PEM olarak değerlendirilebilecek çocuk bulunmamakta idi.

Çocukların boy ortalamaları pozitif grupta $95,25 \pm 10,9 \text{ cm}$, negatif grupta $100 \pm 10,3 \text{ cm}$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($t = -2,54$, $p = 0,011$).

Faktörler arasındaki etkileşimi ortadan kaldırmak için anlamlı bulunan faktörler ile lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 4. 5). Bu analizde doğum tartısı, gebelik sayısı, tek başına anne sütü ile beslenme süresi, antiHBs sonucunu anlamlı etkileyen değişkenler olarak belirlendi.

Tablo 4. 5: Lojistik regresyon analizi ile antiHBs sonucuna etkili faktörlerin değerlendirilmesi

	Exp (B)	Exp B (%95 Güven aralığı)		P
		Alt	Üst	
Doğum şekli	1,844	,913	3,723	,088
Doğum tartısı (g)	,999	,999	1,000	,037
Gebelik sayısı	1,657	1,032	2,662	,037
Sadece anne sütü ile beslenme süresi (ay)	,766	,630	,932	,008
Yaş (yıl)	,860	,446	1,658	,652
Boy (cm)	1,048	,958	1,146	,309
Constant	,004			,074

AntiHBs düzeyi negatif olan 35 çocuğa tek doz hepatit B aşısı kas içi uygulandıktan dört hafta sonra bakılan antikor yanıtı hepsinde > 100 mIU/ml (laboratuvar üst sınırı) bulundu.

5.TARTIŞMA

Enfeksiyonun erken dönemde edinilmesi ile kronikleşmesi arasındaki ilişkinin kanıtlanmasından sonra çocuklarda enfeksiyonun önlenmesi için aşılama önem verilmiştir. Bunun en iyi örneği HBV enfeksiyonun sık görüldüğü Alaska ve Tayvan'daki aşılama programları ile özellikle çocuklarda kronik hepatit B enfeksiyonu gelişiminin önlenmesinde elde edilen başarıdır (27, 70 -71). Aşılı vakalarda da enfeksiyon görülebildiği belirtilmektedir. Ancak aşılı olgularda oluşan enfeksiyonun kronikleştigi dair bir bulgu yoktur. Ülkemizde, Karaoğlu ve arkadaşları; 0, 1, 6 ay olacak şekilde süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanmış olan, 1 – 3 yaş arası 210 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada doğal enfeksiyon oranını % 0,5 olarak saptamışlardır (72). Mc Mahon ve arkadaşları (73) 1578 Alaska yerlisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada aşılı bireylerin sadece 16 tanesinde geçirilmiş HBV enfeksiyonu saptamışlar ancak olguların hiçbirinde kronik enfeksiyon bulgusu saptamamışlardır. Bu çalışmada da çocuklarda doğal enfeksiyon saptanmadı.

Sağlıklı erişkinlerde üç doz HBV aşısı sonrası % 5 -10 oranında yeterli antikor cevabı oluşmadığı veya zamanla azalarak saptanamayacak düzeye indiği bilinmektedir. Antikor cevabı oluşamamasında artan yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımı ve immun sistemin baskılandığı durumlar, başta böbrek hastalıkları olmak üzere kronik hastalıklar gibi pekçok faktör etkili bulunmuştur (40).

Hepatit B aşısına yanıtta genetik faktörlerin de etkisi gösterilmiştir. Yanıtsızlık ile 6. kromozomun *human lokosit antijen (HLA) bölgesi* üzerindeki *major histokompatibilite (MHC)* gen polimorfizmi arasındaki ilişki rekombinant hepatit B aşısı ile aşılanmış 339 tıp öğrencisi üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir. HLA tiplendirmesi sonucu sınıf 2 bölgesinde yer alan HLA-DR1, DQA1, DQB1, DPA1 ve DPB1' i taşıyanlarda hepatit B yüzey antijenine karşı antikor oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (74).

İlk kullanıma girdiği dönemlerde üç doz kas içi HBV aşısı sonrası %90- 95 oranında koruyuculuğun olduğu belirtilmişti. Bu gün için bu oranın % 95 ve üzerinde olduğu kabul edilmektedir. Koruyucu antikor düzeyi = 10 IU/ ml olarak kabul edilir.

Bu çalışmada çocuklar arasında seronegatiflik oranı % 3,8 olarak saptandı. Bu oran literatürde belirtilen ile uyumludur (39). Ancak seronegatiflerde tek doz aşından sonra gelişen antikor yanıtı gözönüne alınırsa seronegatifliğin çok daha düşük olduğu düşünülebilir.

Cinsiyet faktörünün, aşı yanıtına etkisi tartışmalı bir konudur. Erkek cinsiyetin erişkinlerde, antikor cevabını olumsuz etkilediğini belirten çalışmalar vardır (75). Erkeklerde azalmanın daha az olduğunu belirten çalışmalar da vardır (73). Bu çalışmada antiHBs negatifliği kız çocuklarında daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Doğum şeklinin immun yanıt üzerine etkisi; erken dönemde gastrointestinal sistem (GİS) kolonizasyonu ile ilgilidir (76). İntrauterin dönemde steril olan GİS doğum eylemiyle birlikte kolonize olur. Bağırsakların kolonizasyonu, bağışıklığın gelişimini sağlamaktadır. Mukozal immun yanıtın uyarılması açısından erken kolonizasyon çok önemlidir, daha ileri dönemlerdeki kolonizasyonun mukozal immün yanıtı tam olarak uyarmadığı bilinmektedir. Sezaryen ile doğumlarda erken kolonizasyonun yetersiz olması lamina propriadaki immün hücrelerin sayısının ve aktivasyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır. Aktivasyon ve sayıca azalma hücresel immunitenin Th2 yönüne kaymasına yol açarak atopik hastalıklara yatkınlıkla sonuçlandığı gibi antijenlere karşı immün yanıtta değişikliğe de neden olduğu belirtilmektedir (76). Bu çalışmada sezaryen ile doğan bebeklerde anlamlı olarak negatiflik oranı yüksek saptandı. Ancak lojistik regresyon analizinde bu etki görülmüdü.

Preterm ve düşük doğum tartılı bebeklerin HBV aşısına yanıtlarının iyi olmadığı bilinmekte ve bu çocukların aşılınması özellik göstermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, annesi HBsAg negatif olup, doğum tartısı 2000 gramın altında olan bebeklere, hepatit B aşılamaının, bebeğin tartısı 2000 gramın üstünde oluncaya ya da bir aylık oluncaya kadar ertelenmesinde bir sakınca olmadığını belirtmektedir (3). Arora ve arkadaşlarının(77), 82 preterm ve 60 term ve düşük doğum ağırlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, koruyucu antikor düzeyi preterm bebeklerin % 86. 6, term- düşük doğum ağırlıklı olanların % 96. 7 sinde saptanmıştır. Pretermelerde yapılan dördüncü doz aşılama ile koruyucu antikor seviyeleri % 86. 6'dan % 95'e

yükselmiştir, doğum ağırlığı ile koruyucu immun yanıt arasında ilişki saptanmamıştır.

Bhave ve arkadaşlarının (78) 100 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada doğum ağırlığı 2500 gramın altında ve üstünde olan bebekler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İki grup arasında koruyucu antikor titrelerinin geometrik ortalamaları açısından fark saptanmış, ancak cevapsızlık açısından bir fark bulunmamış.

Kirmani ve arkadaşlarının(79) yaptığı bir çalışmada ise hepatit B aşısı yapılan term ve preterm bebeklerin antikor titreleri benzer bulunmuştur. Çocukların yedi yıllık izlemi sonunda preterm doğanların antikor seviyeleri, termlere göre daha düşük olmakla birlikte koruyucu olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ise preterm olguların az olması nedeni ile antiHBs sonucu ile gebelik haftası arasında bir ilişki saptanmadığı düşünülebilir. Ancak negatif grupta doğum tartısı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur.

Nikotinin doğrudan immun sistemi baskılayıcı etkisinin yanı sıra adrenokortikotropik hormon ve katekolamin salgılatarak dolaylı bir etkisi de bildirilmektedir (80). Sigara kullanımı ile hücrel immunitede etkilenme daha belirgindir. Bunu Th yanıtını Th2 yönüne kaydırarak yapmaktadır. Th1 klonları interferon-gamma ve IL-2 üretirler, fakat IL-4 ve IL-5 üretmezler. Th1 klonları, B hücrelerini ve makrofajları uyararak immün sistemi harekete geçirirler. Th1 daha çok enfeksiyonla ve tümör hücreleri ile mücadelede önemlidir. Buna karşın, Th2 hücreleri IL-4 ve IL-5 üretmelerine rağmen, IFN-gamma ve IL-2 sitokinleri üretmezler. Th2 hücre lenfokinleri ise IgG1 ve IgE yanıtına neden olur. Bölgesel ve dolaşımdaki eozinofillerin sayısının artışı sağlar. Daha çok atopi ve otoimmun hastalıklarla ilgilidir. Son zamanlarda görülmüştür ki, IFN-gamma ve IL-12 sitokinleri Th kutuplaşmasını Th1 lehine, IL-4 ise Th2 lehine çevirmektedir. Nikotinin Th1/Th2 oranını etkilediği ve Th1 yanıtını inhibe ederek, immun yanıtı etkilediği bildirilmektedir (80, 81).

AntiHBs negatif grupta, çocukların annelerinin gebelik sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı. Gebelik sayısının fazla olmasının, Th kutuplaşmasını değiştirerek hücrel immun yanıt üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir (82).

Winter ve arkadaşlarının (12), yetişkin bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hızlı aşılama programı (0- 1- 2 ay) ve rutin aşılama programı (0- 1 -6 ay) ile aşılanan iki ayrı grubun, her ikisinde de sigara kullanımıyla antikor yanıtının anlamlı derecede olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada antiHBs sonuçları ile ailede sigara içme durumu arasında bir ilişki saptanmadı. Bu durum, sigaraya maruziyet konusundaki bilginin yalnızca var ya da yok biçiminde toplanmasından kaynaklanabilir.

Anne mesleği, anne eğitim durumu gibi sosyoekonomik faktörler ile immun sistem arasında ilişki olduğu, düşük sosyoekonomik düzeyin Th kutuplaşmasını Th1 yönüne kaydırarak hücrel immun yanıtı etki ettiği öne sürülmektedir (82, 83). Bu çalışmada antiHBs sonucu ile anne mesleği ve anne eğitim düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Bir çalışmada HBsAg pozitif annelerden doğan 705 çocukta aktif ve pasif immunizasyon uygulanmış ve bir yıl sonrasında antiHBs titreleri ölçülmüş, % 92' sinde seropozitiflik saptanmıştır (84). Çocukların annelerinin HBV-DNA düzeyleri ile seropozitiflik oranları arasında ters ilişki saptanmıştır. Koruyuculuğu etkileyen tek faktörün annenin HBV- DNA düzeyleri olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada annesinin HBsAg pozitif olduğu antenatal takip sırasında bilinen ve doğum sonrası hepatit B aşısının ilk dozu ile birlikte HBIG uygulanan 4 olguda da antiHBs yanıtı pozitif olarak saptandı. Negatif grupta HBsAg pozitif anne bebeği olmaması nedeni ile bir karşılaştırma yapamadık. Çalışmamızda, annelerinde HBV taşıyıcılığı olan olgularda, doğal bağışıklık ya da HBV taşıyıcılığına rastanmadı.

Anne sütü alımının aşı yanıtlarını arttırdığı yönünde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Pek çok çalışma anne sütünün, anti-idiotipik antikörlerin ve lenfositlerin transferi ile immun sistemi aktif olarak stimule edebilmesi nedeniyle antijenlere karşı yanıtı arttırdığı kanıtlamıştır (85). Bu çalışmada sadece anne sütü ile beslenme oranı seronegatif olgularda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Toplam anne sütü ile beslenme süresi açısından iki grup arasında bir fark görülmedi.

Mc Mahon ve arkadaşları (73) 1578 Alaska yerlileri üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 6 ay- 4 yaş, 5- 19 yaş, 20- 49 yaş, 50 yaş ve üzeri olmak üzere dört gurba

ayırarak 0, 1, 6 ay olacak şekilde üç doz plazma kaynaklı hepatit B aşısı yaptıktan 15 yıl sonra antikor düzeyi bakmışlar. Antikor konsantrasyonunun geometrik ortalaması; 6 ay - 4 yaşları arasında aşılananlarda 23 IU/L, 5- 19 yaş arasında 42 IU/L, 20- 49 yaş arasında 19 IU/L, 50 yaş ve üzerinde 9 IU/L bulunmuştur. Takip süreci içinde 16 vakada kesin enfeksiyon, 8 vakada şüpheli HBV enfeksiyonu bulgusu saptanmışlardır. On beş yıllık takip sonucunda antiHBs düzeyindeki azalmanın 6 ay – 4 yaş grubundan aşılanmış çocuklarda adolesan ve genç erişkinlere göre daha hızlı olduğu saptanmıştır. En yüksek antikor düzeyi ise adolesan dönemde aşılananlarda bulunmuştur. Bu çalışmada yaş ile antiHBs sonuçları arasında anlamlı bir fark saptandı ancak lojistik regresyon analizinde yaşı antiHBs sonucuna istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi belirlenmedi.

Williams ve arkadaşları (62) 0, 1 ve 6. ayda üç doz hepatit B aşısı yapılmış olan 111 çocukta aşının cinsine göre hepatit B aşısına uzun dönemdeki yanıtını inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Olgular grup 1’de 70 çocuk, grup 2’de 41 çocuk olacak şekilde ayrılmışlardır. Grup 1 ‘deki çocuklar 3 doz rekombinant aşı ve 5 yaşında pekiştirme dozu, grup 2’deki çocuklar 3 doz plazma kaynaklı aşı ve 9 yaşında pekiştirme dozu ile kas içi aşılanmıştır. Her iki gruptaki çocukların antikor titreleri, pekiştirme dozu yapılmadan önce ve yapıldıktan 2, 4 hafta ve 1 yıl sonra bakılmıştır. En yüksek antikor titresi 2. haftada saptanmıştır. Grup 1’deki çocuklara 13. ayda da antikor titresi bakılmış ve %90’ında koruyucu düzeyde bulunmuştur. Pekiştirme dozu öncesi grup 1’deki çocukların % 41’inin, grup 2’dekilerin % 39’unun koruyucu antikor titresine sahip oldukları gözlenmiştir. Pekiştirme dozu sonrası grup 1’deki çocukların hepsinde, grup 2’deki çocukların % 93’ünde anamnestic antikor yanıtı oluşmuştur. Anamnestic antikor yanıtı, pekiştirme dozundan sonra antiHBs düzeylerinde 4 kat ya da daha fazla artış veya antikor titresi ölçülemeyecek düzeyde olan çocuklarda antiHBs konsantrasyonlarının 10 mIU/ml ya da üzerine çıkması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada pekiştirme dozu öncesinde 35 çocukta antikor titresi ölçülemeyecek düzeyde idi. Pekiştirme dozundan 4 hafta sonra çocukların hepsinde anamnestic yanıt gözlendi.

Üç doz aşılama sonrası oluşan antiHBs düzeylerinin ilk yıl içinde hızlıca, daha sonraki dönemlerde daha yavaş olarak azaldığı ve ölçülemeyecek düzeye indiği bilinmektedir (54). Bu çalışmada da 5 yaşındaki olgularda antiHBs negatifliği

anlamli olarak yüksek saptandı. Ancak aşılama sonrası hepsinde antikor düzeyi 10 IV/ml'nin üzerinde bulundu. Bu da immun hafızanın gelişmiş olduğunu göstermektedir.

Karaoğlu ve arkadaşları (72) yenidoğan döneminde başlanarak, 0, 1 ve 6 ay olacak şekilde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanan 1 -3 yaş arası, 210 sağlıklı ocuk üzerinde yaptıkları çalışmada boy, tartı ve vücut kitle indeksleri gibi antropometrik ölçümlerle antiHBs yanıtı arasında bir ilişki bildirmemişlerdir. Yetişkinlerde ise obesiteninin antikor yanıtını olumsuz etkilediği belirtilmektedir (39).

Protein enerji malnütrisyonlu (PEM) ocuklarda da hepatit B aşısına yeterli yanıt oluştuğunu gösteren çalışmalar vardır (86, 87). Bir çalışmada 2- 26 ay arasında, 31 PEM'li ve 13 sağlıklı seronegatif çocuğun aşı yanıtları karşılaştırılmıştır. Çocuklara 0, 1 ve 6 ay şeklinde üç doz rekombinant hepatit B aşısı yapılmış ve 8 ay sonra antikor düzeyi bakılmış ve PEM' lilerin %87' sinde, sağlıklı çocukların % 100'nde seropozitiflik saptanmıştır.

Noh ve arkadaşları (88), 23 lyak hastası olan çocukta yaptıkları bir çalışmada 19 tanesinin antiHBs yanıtı oluşturmadığını belirtmişlerdir. AntiHBs oluşmayan grupta doku grubu bakılmış ve HLA DQ 2 sıklığının bu grupta anlamli olarak artmış olduğunu bildirmişlerdir. Cevapsızlığın malnütrisyona ilave olarak anormal immun yanıt ile ilgili olabileceği belirtilmiştir .

Bu çalışmada malnütrisyonu veya obesitesi olan olguların olmaması nedeni ile malnütrisyon ve obesitenin aşı yanıtına etkisi araştırılamadı. Çalışmada antropometrik ölçümlerden sadece boy ile bir ilişki saptandı. Ancak lojistik regresyon analizinde bu ilişki anlamli bulunmadı.

Antikor düzeyindeki azalmaya etkili faktörlerden biri de aşılama sonrası gelişen antikor titreleridir. Yüksek cevap geliştirenlerde antiHBs düzeyindeki azalma daha az ve daha geç dönemde olduğu bildirilmektedir (54).

AntiHBs titresinin ölçülemeyecek düzeye inmesine rağmen enfeksiyon sıklığında artış olmaması, HBV aşısının oluşturduğu immun bellek ile

açıklanmaktadır. Oluşan immun bellek sayesinde herhangi bir karşılaşma durumunda, ikincil yanıt oluşmakta ve hızlı nötralizan antikorlar, sitotoksik T lenfositler ve Th hücrelerinin aktivasyonu ile virus uzaklaştırılmaktadır (54, 66). Tablo 5.1’ de plazma veya rekombinant hepatit B aşısı ile çeşitli aşı şemaları uygulanan olguların izlenme süreleri, bu sürelerin sonunda koruyucu düzeydeki antikor pozitifliği ve enfekte olan bireylerin oranı özetlenmiştir.

Tablo 5. 1: Çeşitli aşı şemaları sonucu elde edilen koruyuculuk süreleri

Araştırma evreni	Aşı ve aşılama şeması	Aşı sonrası süre (yıl)	Olgu sayısı	AntiHBs > 10 IU/ml (%)	AntiHBc IgG/ HBsAg (n)
Alaska yerlileri	PKA 0, 1, 6 ay	7	1037-1479	74	8/0
Hong Kong’lu çocuklar	RA 0,1 ay	5	72 –100	75	0/0
	RA 0, 1, 6 ay	5	63- 101	87	
	PKA 0, 1, 6 ay	5	64 –105	84	
Senegal’li çocuklar	PKA 0, 1, 6, 12 ay	9- 12	92	88	18/2
Tayvan taşıyıcı anne bebekleri	Doğumda HBIG, RA 0,1,6 veya 0,1,2,12 ay	5	140	83	3/0
ABD taşıyıcı anne bebekleri	Doğumda HBIG, RA 0, 1, 6 veya PKA 0,1, 6 ay	4- 9	70	87	6/0
Belçika ‘lı yetişkinler	RA 0, 1, 2, 12 ay	8	40	93	0/0
Yeni Zelanda’lı çocuklar	PKA 0, 1, 6 ay	9	135	95	11/0
ABD sağlıklı yetişkinler	PKA 0, 1, 6 veya 0, 1, 2, 14 ay	6	985	85	0/0

RA: Rekombinant aşı

PKA: Plazma kaynaklı aşı

Kaynak 54 ‘ten uyarlandı.

Tabloda da görüldüğü gibi süt çocuklarında aşılama sonrası yapılmış uzun izlemli ve geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamız bu açıdan önemli veriler içermektedir.

HBV aşısının oluşturduğu immun bellek doğrudan ölçülememektedir. Dolaylı olarak lenfosit proliferasyonu, pekiştirme dozu sonrası antikor yanıtında dört kat artma ya da antikor düzeyi ölçülemeyecek düzeyde olanlarda antikor yanıtı gösterilmesi ile kanıtlanmaktadır (54). Bunlara ek olarak antikor düzeyi ölçülemeyecek düzeyde de olsa enfeksiyonun görülmemesi immunolojik hafıza oluştuğunun göstergesidir.

Yuen ve arkadaşlarının, 318 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada üç farklı aşı rejimi uygulamışlardır. Bir gruba 2 doz rekombinant, bir gruba 3 doz rekombinant ve diğer gruba da 3 doz plazma kaynaklı aşı yapılmıştır. Yıllık takiplerle HBs, antiHBs ve antiHBc düzeyleri ölçülmüştür. İki doz rekombinant aşı yapılan grupta üç doz yapılanlara göre antiHBs titrelerinin geometrik ortalaması belirgin olarak yüksek bulunmuştur. AntiHBs titreleri 10 mIU/ml ve üzeri olan kişilerin oranı 3 doz aşı yapılan grupta daha yüksek gözlenmiştir. Bununla birlikte rekombinant ve plazma kaynaklı aşı yapılan iki grup arasında bu iki parametre açısından fark gözlenmemiştir. On sekiz yıl sonunda 88 vaka hala izlenmekte imiş ve hepsinde anamnestic yanıt oluştuğu belirtilmiştir. Hiçbir olguda HBsAg pozitifleşmemiştir. Sadece üç olguda kronik hepatit enfeksiyonu bulguları olmadan geçirilmiş HBV enfeksiyonuna bağlı antiHBc pozitifliği saptanmıştır (89).

HBV aşısının koruyuculuğunun süresi hakkında fikir birliği yoktur. Toplam 422 sağlık çalışanında yapılan bir çalışmada üç doz kas içi uygulanan hepatit B aşısında 4, 8 -18, 8 yıl (ortalama 11,8 yıl) sonra plazma kaynaklı ve rekombinat aşı yapılan gruplar değerlendirilmiştir. İki yüz kırk bir vakaya plazma kaynaklı ve 181 vakaya rekombinant aşı yapılmıştır. Rekombinant aşı yapılan 107 olguya altı yıl sonra pekiştirme dozu yapılmıştır. Aşıya primer yanıt %98.8 olguda gözlenmiştir. Pekiştirme dozundan ortalama 10.1 yıl sonra antiHBs düzeylerinin geometrik ortalaması 925 mIU/ml bulunmuştur. AntiHBs titrelerinin geometrik ortalamalarına dayanarak sağlıklı erişkinlerde primer aşılama sonrası en az 10 yıl boyunca pekiştirme dozuna gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (90).

Anamnestic cevabı göstermek için pekiştirme dozu sonrası serolojik değerlendirmenin zamanı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Samandari ve arkadaşlarının (91) yaptıkları bir çalışmada bebeklik döneminde üç doz aşılaman

vakalar değerlendirilmiştir (91). Plazma kökenli aşı yapılmış olan 11,7- 14,9 yaşları arasında 74 adölesan, rekombinant aşı yapılmış 10,0 – 14,7 yaş arası 138 adölesan ve yaşları 5- 7 arasında değişen 166 çocuk çalışmaya alınmıştır. Olguların hepsinin hepatit B aşılarının birinci dozu ilk 7 gün içinde yapılmıştı ve annelerinde HBsAg negatif idi. Rekombinant hepatit B aşılı çocukların % 99' u, rekombinant aşılı adölesanların % 83'ü, plazma kökenli aşı yapılan adölesanların % 69' unda antiHBs =10 IU/ ml saptanmıştır. Pekiştirme dozu yapıldıktan 1, 2 ve 4 hafta sonra tekrar antikor yanıtına bakılmış; dört kat artma ya da 10 IU/ml üzerine çıkış anamnestik cevap için anlamlı kabul edilmiştir. En fazla antikor yanıtı ikinci haftada bakılanlarda elde edilmiş ve adölesanlarda anamnestik yanıt daha az gözlenmiştir. İmmunolojik hafızanın ne kadar sürdüğünün belirtilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir. Biz çalışmamızda anamnestik yanıtı göstermek için negatif olgulara pekiştirme dozu yaptıktan dört hafta sonra kan örneği alarak antikor yanıtına baktık ve tüm olgularda bağışıklık hafızasının devam ettiğini saptadık. Bu gün için sağlıklı kişilerde pekiştirme dozu yapılmasının gerektiği konusunda bir kanıt yoktur ve rutin yapılması önerilmemektedir (92).

Araştırmada antiHBs sonucu değerlendirilen toplam 912 çocukta 35 tanesinin antiHBs sonucu negatif olarak saptandı. Tek doz kas içi hepatit B aşısı uygulandıktan dört hafta sonra antikor düzeyi > 100 IU/ml olarak bulundu. Bu bulguların ışığında antikor titresinin ölçülemeyecek düzeyde olmasına karşın, primer HBV aşılması ile kazanılmış bağışıklığın kaybolmadığı, antijenle tekrar karşılaşma sonucu abartılı antikor yanıtı oluştuğu, süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi yoldan hepatit B aşısı uygulanan olgularda immün bellek geliştiği ve en az beş yıl devam ettiği sonucuna varıldı.

Bu çalışmada antiHBs sonucu pozitif ve negatif gruplar arasında; doğum şekli, sadece anne sütü ile beslenme süreleri, doğum tartısı, annenin gebelik sayısı ve doğum sayısı, çocuğun yaş ve boyu arasında anlamlı fark saptandı. İki grup arasında fark saptanan verilerin antiHBs sonucuna etkilerine araştırmak için lojistik regresyon analizi yapıldığında; sadece anne sütü ile beslenme süresi, doğum tartısı ve annenin gebelik sayısının etkili olduğu, doğum şekli, boy ve yaşın etkili olmadığı belirlendi. Araştırmada pasif sigara içiciliği antiHBs düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak pasif sigara içiciliği konusunda sigara içen kişi varlığı sorulmuş, içilen sigara

miktarı konusunda bilgi toplanmamıştır. Araştırma evreninin çoğunluğu çocuklarını düzenli olarak Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine getiren, koruyucu çocuk sağlığı hizmetine önem veren aileler oluşturmaktadır. Bu nedenle de ailede sigara içen sayısı olukça düşük bulunmuştur.

Bu çalışmanın en önemli özelliği; süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanan, antiHBs titresi ölçülemeyecek düzeyde olan çocuklarda pekiştirme dozu sonrası anamnestik yanıtı göstererek, dolaylı yoldan immün bellek hücrelerinin oluştuğunu kanıtlamasıdır. Çalışmaya alınan 599 çocuğun, antenatal izlemleri düzenli yapılan, sosyo-ekonomik düzeyi toplum genelinden yüksek ailelerin sağlam çocukları olmaları, bilgilerinin Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği kayıtlarından alınmış olması ve 313 olgunun bilgilerinin ailelerinden alınması çalışmanın homojenliğini bozmaktadır. Araştırma evrenini Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinden izlenen sağlıklı çocuklar ya da hastaneye başvurmuş olan çocuklar oluşturmaktadır. Genel olarak bu çocukların ailelerinin sosyo-ekonomik durumlarının orta-üst düzey olduğu düşünülebilir. Bu nedenle araştırma evreni toplumu temsil etmemektedir. Nitekim protein enerji malnütrisyonu ya da obezitesi olan çocuk bulunmamaktadır.

Benzer çalışmaların daha farklı sosyo-ekonomik gruplarda ve ergenlerde yapılması yararlı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma; süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanmış olan, immun yetersizliği olmayan 912 çocuk üzerinde yürütüldü. Çocuklarda; antiHBs, HBsAg, antiHBc düzeyleri bakıldı. AntiHBs düzeyi = 10 IU/ml olan grup antikor yanıtı pozitif grup, 10 IU/ ml altında olan grup negatif olarak kabul edildi. AntiHBs sonucu negatif olan çocuklara tekrar aşı yapılarak dört hafta sonra antikor düzeyi kontrol edildi. Pekiştirme dozu sonrası anamnestic antikor yanıtını göstererek dolaylı olarak immun bellek hücrelerinin varlığı saptandı.

- Çalışmaya 393'ü kız olmak üzere toplam 912 çocuk alındı.
- Üç doz aşı sonrası 877 (% 96,2) olguda antiHBs değeri pozitif saptandı.
- AntiHBs sonucu negatif çocuklara tek doz aşı yaparak dört hafta sonrasında antikor düzeyi bakıldı ve hepsinde > 100 IU/ml olarak saptandı.
- Aşılı çocuklarda doğal geçirilmiş enfeksiyona ilişkin serolojik bulgu saptanmadı.
- Anneleri HBsAg pozitif olan toplam dört çocuğun antikor yanıtı 10 IU/ ml üzerinde saptandı.
- AntiHBs sonucu negatif grupta yer alan çocuklarda; sezaryen ile doğum öyküsü daha sık, annelerinin gebelik sayısı daha fazla, doğum tartıları daha düşük, sadece anne sütü ile beslenme süreleri daha kısa, boyları daha uzun, yaşları daha büyük saptandı.
- İki grup arasında; cinsiyet, gebelik haftaları, gebelik haftalarına göre doğum tartıları, ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, toplam anne sütü ile beslenme süreleri, annelerinin hepatit B taşıyıcılık durumları, annelerinin eğitim durumları ve meslekleri, ailede sigara içme öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Lojistik regresyon analizine göre; iki grup arasında anlamlı fark saptanan parametrelerden sadece anne sütü ile beslenme süresi, doğum tartısı ve gebelik sayısı antiHBs sonucu üzerine etkili bulundu.
- Süt çocukluğu döneminde kas içi yoldan üç doz HBV aşısı yapılan çocuklarda immonolojik bellek oluşmakta ve en az beş yıl devam etmektedir.
- Antikor titresi ölçülemeyecek düzeyde de olsa antijen ile tekrar karşılaşma durumunda oluşmuş olan immun belleğe bağlı koruyuculuk ortaya çıkmaktadır.
- Bulgularımıza göre negatif vakalara beş yıl sonra tekrar aşı yapılmasına gerek yoktur.
-

7. KAYNAKLAR

1. Lau JYN., Wright TL. (1993): Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B, Lancet , (342): 1335 -1340.
2. Purcell RH., (1993): The discovery of the hepatitis viruses, Gastroenterology, 104:955 -963.
3. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, ed. 2006 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
4. Mıstık R., Balık İ. (2001): Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Edi: Kaya Kılıçturgay, Selim Badur, sayfa: 10-55.
5. Neyzi O., Ertuğrul T. (2002): Pediatri. 3. baskı Nobel Tıp Kitabevleri, cilt 1, bölüm:9, enfeksiyon hastalıkları, sayfa: 564 -565
6. Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. (2004): Nelson textbook of pediatrics, 17 th ed.(edited by Richard E), WB Saunders, section: infectious diseases, pp: 1327-13298.
7. [http:// www.cdc.gov](http://www.cdc.gov). Erişim tarihi: 26.01.2008, saat.11.20
8. <http://www.who.org>. Erişim tarihi: 26.01.2008, saat:11.00
9. Szmuness W., Stevens CE., Harley EJ., Zang EA., Alter HJ., Taylor PE., et al. (1982): Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units efficacy and subtype cross-protection, N Engl J Med, 307(24): 1481- 6.
10. Rahman F., Dahmen A., Herzog-Hauff S., Bocher WO., Galle PR., Lohr HF. (2000): Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or

intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen, *Hepatology*, 31(2):521 -7.

11. Carlsson T., Struve J., Sonnerborg A., Weiland O. (1999): The anti-HBs response after 2 different accelerated intradermal and intramuscular schemes for hepatitis B vaccination, *Scand J Infect Dis*, 31(1):93 -5.

12. Winter AP., Follett EA., McIntyre J., Stewart J., Symington IS. (1994): Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine, *Vaccine*, 12(9):771-2

13. Cardell K., Fryden A., Normann B. (1999): Intradermal hepatitis B vaccination in health care workers. Response rate and experiences from vaccination in clinical practise, *Scand J Infect Dis*, 31(2):197 -200.

14. Shaw FE., Gues HA., Roets JM., et al. (1989): Effect of anatomic injection side, age, and smoking on the immun response to hepatitis B vaccination, *Vaccine*, 7: 425- 30.

15. Sönmez E., Sönmez AS., Bayindir Y., Coşkun D., Arıtürk S. (2002): Antihepatitis B response to hepatitis B vaccine administered simultaneously with tetanus toxoid in nonresponder individuals, *Vaccine*, 21(3- 4): 243 -6

16. Giammanco G., Li Volti S., Mauro L., Bilancia GG., Salemi I., Barone P., Musumeci S. (1991): Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy, *Vaccine*, 9(10):747 -50

17. Wu JS., Hwang LY., Goodman KJ., Beasley RP., (1999): Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up, *J Infect Dis*, 179: 1319—2.

18. Petersen KM., Bulkow LR., McMahon BJ., et al. (2004): Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth, *Pediatr Infect Dis J*.;23 :650 –655.

19. Lee WM. (1997): Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med*, 337: 1733-45.

20. Ganem D., Prince AM. (2004): Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences, *N Engl J Med*, 350: 1118 -29.
21. Kawai H., Feinstone SM. (2000): Acute viral hepatitis. In Mandell GL, Bennatte JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth Ed, Vol 1, Churchill Livingstone, Newyork, pp: 1279 -1297.
22. Virology-online.com/viruses/HepatitisB.htm. Erişim tarihi: 26.01.2008. saat: 11.30
23. Arauz-Ruiz P., Norder H., Visona KA., Magnius LO. (1997): Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of small gene, *J Infect Dis*, 176: 851- 8.
24. Moraes MT., Gomes SA., Niel C. (1996): Sequence analysis of pre S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D and F isolated in Brasil, *Arch Virol* , 141: 1767- 63.
25. Kılıçturgay K. (1995): Hepatit B virusunda (HBV) mutasyon ve getirdiği sorunlar, *Viral Hepatit Dergisi*, 1: 1 -7.
26. Yalcinkaya KT., Ucar H., Uzun M., Esen B., Shirachi R. (2005): Subtypes of hepatitis B surface antigen in Turkey, *J. Infect. Dis.*, 58 .
27. Chang MH., Chen CJ., Lai MS., Hsu HM., Wu TC., Kong MS., et al.(1997): Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group, *N Engl J Med*, 336:1906 -7.
28. Kao JH., Hsu HM., Shau WY., Chang MH., Chen DS. (2001): Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan, *J Pediatr*, 139:349 -52 .
29. Lemon SM., Thomas DL. (1997): Vaccines to prevent viral hepatitis, *N Engl J Med*, 336(3):196 -204.

30. Özgüneş N., Gergin Gündeş S., Ceylan T. (1999): Donör kanlarında hepatit B prevalansı, *Viral Hepatit Dergisi*, 1: 40 -41.
31. Altuğlu İ., Sayiner AA., Yazan Sertöz R., ve ark. (1999): Ege Üniversitesi Kan Merkezinde kan vericilerinde HBsAg, anti-HCV ve HIV-1, 2 serolojik göstergelerinin araştırılması, *İnfeksiyon Dergisi*, 13: 281- 283.
32. Fuhrman B., Zimmerman J. (2006): *Pediatric Critical Care*, Mosby Elsevier, Philadelphia, third edition, pp: 1272- 1284.
33. Gilbert- Barnes E., Barnes LA. (2003): *Clinical Use of Pediatric Diagnostic Tests*, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, section: infectious diseases, pp: 137- 141.
34. Rizzetto M., Canese MG., Arico S., et al. (1977): Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers, *Gut*, 18: 997- 1003.
35. Govindarajan S., Chin KP., Redeker AG., Peters RI. (1984): Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent, *Gastroenterology*, 86:1417-1420.
36. Smedile A., Farci P., Verme G., et al. (1982): Influence of delta infection on severity of hepatitis B, *Lancet*, 2:945-947.
37. Pontisso P., Basso G., Perilongo G., et al. (1991): Does hepatitis B virus play a role in primary liver cancer in children of Western countries? *Canc Detect Prevent*, 15: 363 -8.
38. Pyrsopolos NT., Reddy KR. (2001): Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis, *Curr Gastroenterol Rep*, 3:71 -78.
39. 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).

40. wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB. Erişim tarihi: 26.01. 2008 saat: 10.30

41 www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm5701a8.htm. Erişim tarihi:
26.01.2008 saat: 11.00

42. Kim SC., Chung EK., Hodinka RL., et al. (1997): Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants, *Pediatrics*, 99: 534- 6.

43. Linder N., Vishne TH., Levin E., et al. (2002): Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols, *Infection*, 30: 136 -9.

44. <http://www.vhsd.org/english>.Erişim tarihi: 09.02.2008. saat: 13.30.

45. Stevens CE., Alter HJ., Taylor PE., Zang EA., Harley EJ., Szmunness W. (1984) : Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy, *N Engl J Med*, 311: 496 -501.

46. Collier AC., Corey L., Murphy VL., Handsfield HH. (1988): Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination, *Ann Intern Med*, 109:101--5.

47. Hovi L., Valle M., Siimes MA., Jalanko H., Saarinen UM. (1995): Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy, *Pediatr Infect Dis J*, 14: 931-5.

48. Vazquez G., Mendoza-Guevara L., Alvarez T., et al. (1997): Comparison of the response to the recombinant vaccine against hepatitis B virus in dialyzed and nondialyzed children with CRF using different doses and routes of administration, *Adv Perit Dial*, 13: 291 -6.

49. Watkins SL., Alexander SR., Brewer ED., et al. (2002): Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 40: 365 -72.

50. Fonseca MO., Pang LW., de Paula Cavaleiro N., Barone AA., Heloisa Lopes M. (2005): Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose, *Vaccine*, 23: 2902 -8.

51. Bauer T., Jilg W. (2006): Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination, *Vaccine*, 30:572--7.

52. West DJ., Watson B., Lichtman J., Hesley TM., Hedberg K. (1994): Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy, *Pediatr Infect Dis J*, 13(8): 745 -7.

53. Seto D., West DJ., Ioli VA. (2002): Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth, *Pediatr Infect Dis J*, 21(8): 793 -5.

54. Banatvala JE., Van Damme P., Oehen S. (2001): Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory, *Vaccine*, 19: 877 –885.

55. Ni YH., Chang MH., Huang LM., Chen HL., Hsu HY., Chiu TY., et al. (2001): Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination, *Ann Intern Med*, 135(9):796 -8.

56. DeStefano F., Verstraeten T., Chen RT. (2002): Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis *Expert Rev, Vaccine*, 1: 461- 6.

57. Halsey NA., Duclos P., Van Damme P., Margolis H. (1999): Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases, *Pediatr Infect Dis J*, 18: 23 -4.

58. Ascherio A., Zhang SM., Hernan MA., et al. (2001): Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 344:327 -32.

59. DeStefano F., Mullooly JP., Okoro CA., et al. (2001): Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk for type 1 diabetes mellitus, *Pediatrics*, 108:E112.

60. DeStefano F., Gu D., Kramarz P., et al. (2002): Childhood vaccinations and risk of asthma, *Pediatr Infect Dis J*; 21:498--504.
61. Lewis E., Shinefield H., Woodruff, Bradley A., Steven B., Destefano F., Chen R. Ensor R. (2001): Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 20(11):1049 -1054.
62. Williams IT., Goldstein ST., Tufa J., Tauillii S., Margolis HS., Mahoney FJ. (2003): Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination, *Pediatr Infect Dis J*, 22(2):157-63.
63. Whittle HC., Maine N, Pilkington J., Mendy M., Fortuin M., Bunn J., et al. (1995): Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages, *Lancet*, 345(8957):1089 -92.
64. Resti M., Azzari C., Mannelli F., Rossi ME., Lionetti P., Vierucci A. (1997): Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine*, 15: 1338 -40.
65. Viviani S., Jack A., Hall AJ., et al. (1999): Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age, *Vaccine*, 17: 2946 -50.
66. Banatvala JE., Van Damme P. (2003): Review. Hepatitis B vaccine- do we need boosters? *J Viral Hepat*, 10: 1 -6.
67. Zuckerman AJ. (2000): Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination, *Lancet*, 355:1382 -4.
68. Liang TJ., Hasegawa K., Rimon N., Wands JR., Ben-Porath E. (1991): A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis, *N Engl J Med*, 324: 1705- 1709.
69. Omata M., Ehata T., Yokosuka O., Hosoda K., Ohto M. (1991): Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis, *N Engl J Med*, 324:1699 -1704.

70. Heyward WL., Bender TR., McMahon BJ., Hall DB., Francis DP., Lanier AP., et al. (1985): The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos Demonstration of safety, immunogenicity, and efficacy under field conditions, *Am J Epidemiol*, 121: 914 -23.
71. Harpaz R., McMahon BJ., Margolis HS., Shapiro CN., Havron D., Carpenter G., et al. (2000): Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program, *J Infect Dis*, 181: 413 -8.
72. Karaoglu L., Pehlivan E., Gunes G., Genc M., Tekerekoglu SM., Ercan C., Egri M., Yologlu S. (2003): Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccination in children aged 1 -3 years in Malatya, Turkey, *New Microbiol*, 26 (4): 311- 9.
73. McMahon BJ., Bruden DL., Petersen KM., Bulkow LR., Parkinson AJ., Nainan O., et al. (2005): Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up, *Ann Intern Med*, 142: 333 -41.
74. Mineta M., Tanimura M., Takeshi T., et al. (1996): Contribution of HLA class 1 and class 2 alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans, *Int Immunol*, 8: 525 -31
75. Kubba AK., Taylor P., Graneek B., Strobel S. (2003): Non-responders to hepatitis B vaccination: a review, *Commun Dis Public Health*, 6(2): 106 -12.
76. Minna-Maija G., Pekka L., Erkki E., Pentti K. (1999): Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28: 19 -25.
77. Arora NK., Ganguly S., Agadi SN., Irshad M., Kohli R., Deo M., Paul VK., Deorari AK., Chellani H., Prasad MS., Sharma D. (2002): Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose? *Acta Pediatr*, 91(9):995-1001.

78. Bhav S., Bhise S., Chavan SC., Naik SS., Pusapati RV., Bavdekar A., Pandit A. (2002): Hepatitis B vaccination in premature and birth weight (LBW) babies, *Indian Pediatr*, 39(7): 625 – 31.
79. Kirmani KI., Lofthus G., Pichichero ME., Voloshen T., D’Angio CT. (2002): Seven year follow-up of vaccine response in extremely premature infants, *Pediatrics*, 109(3): 498 -504
80. Sopori LM., Kozak W. (1998) Immunomodulatory effects of cigarette smoke, *Journal of Neuroimmunology*, 83: 148 -156.
81. Holt PG., (1997): Immune and inflammatory function in cigarette smokers, *Thorax*, 42: 241 -249.
82. KempA., BjorkstenB. (2003): Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence, *Pediatr Allergy Immunol*, 14: 74– 80.
83. www.aid.org.tr. Erişim tarihi: 26.01.2008. Saat: 11.30.
84. del Canho R., Grosheide PM., Mazel JA., Heijtkink RA., Hop WC., Gerards LJ., de Gast GC., Fetter WP., Zwijneberg J., Schalm SW. (1997): Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity, *Vaccine*, 15(15): 1624 -30.
85. Hanson LA., (1999): Human milk and host defence; immediate and long-term effect, *Acta-Pediatr suppl*, 88(430): 42 -6
86. Lakshmi G., Sudershan Reddy P., Ratna Kumar K., Bhavani N.V., Dayanand M., (2000): Study of the safety, immunogenicity and seroconversion of a hepatitis B vaccine in malnourished children of India, *Vaccine*, 18 (19): 2009 -2014
87. el-Gamal., Aly RH., Hossny E., Afify E., el-Taiawy D. (1996): Response of Egyptian infants with protein calorie malnutrition to hepatitis B vaccination, *J Trop Pediatr*, 42(3): 144 -5.

88. Noh KW., Poland GA., Murray JA. (2003): Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease, *Am J Gastroenterol*, 98(10): 2289 -92
89. Yuen MF., Lim WL., Chan AOO., et al. (2004): 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 941 –945.
90. Floreani A., Baldo V., Cristofolletti M., Renzulli G., Valeri A., Zanetti C., Trivello R. (2004): Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers, *Vaccine*, 22: 607–610.
91. Samandari T., Fiore A., Negus S., Williams LJ., Kuhnert W., McMahon BJ. (2007): Differences in Response to a Hepatitis B Vaccine Booster Dose among Alaskan Children and adolescent vaccinated during infancy, *Pediatrics*, 120 (2): 373 -381.
92. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity, (2000): Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 355: 561 –565.

8. EKLER

Ek – 1

FORM

Adı Soyadı:

Dosya No:

Doğum tarihi:

Tel:

Cinsiyeti: Kız () / Erkek()

Anne adı

Gestasyon yaşı

Anne eğitim ve meslek

Doğum şekli: NSD Sezaryen (endikasyonu)

Doğum tartısı:

LGA

SGA

AGA

Annenin kaçınıcı gebeliği

Annenin kaçınıcı doğumu

Annenin taşıyıcılık durumu ve HBIG yapılmış olması

Tek başına anne sütü alma süresi

Anne sütü ile beslenme süresi

HBsAg pozitif kişilerle temas durumu

Ailede sigara içen kişi sayısı ve içtiği yer

Fizik muayene:

Tartı:

Tartı persantil

Boy

Boy persantil

BMI

BMI persantil

HBsAg

AntiHBc

AntiHBs

9. ARAŞTIRMACININ ÖZGEÇMİŞİ

Adı Soyadı: Ayşe SÜLEYMAN

Doğum tarihi: 01.01.1977

Doğum Yeri: Trabzon

Ünvanı: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres: İbrahim Çavuşlu mahallesi, Günaydın sokak, No:42/A
Şehremini/İSTANBUL

Telefon: 0535 4160702

İş Adresi: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Medeni Hali: Bekar

Eğitim Durumu:

1984-1989: Kestanelik Köyü İlköğretim Okulu

1989 -1992: İbrahim Alemdağ Ortaokulu

1992-1995 : Trabzon Affan Kitapçıoğlu Lisesi

1996-2002 : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

2002-2007: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları tıpta uzmanlık öğrencisi