



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK B HEPATİTLİ ANNEDEN DOĞAN ÇOCUKLARDA
HEPATİT B HİPERİMMUNGLOBULİN VE AŞISININ
PERİNATAL BULAŞI ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Feyza Gökben KAHVECİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2020



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK B HEPATİTLİ ANNEDEN DOĞAN ÇOCUKLARDA
HEPATİT B HİPERİMMUNGLOBULİN VE AŞISININ
PERİNATAL BULAŞI ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Feyza Gökben KAHVECİ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Özgül SALİHOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olmalarından mutluluk duyduğum, değerli hocalarım Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU, Prof. Dr. Esra ŞEVKETOĞLU ve Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak emeği ve katkıları bulunan, sabırla beni dinleyip, destekleyen değerli Doç. Dr. Özgül SALİHOĞLU ve tezimin her aşamasında yardım ve katkılarıyla yanımda hissettiğim Dr. Hasret AYYILDIZ CİVAN'a teşekkür ederim.

Bilgileri ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile ilgili genel misyonumun oluşmasında katkıları olan tüm uzman ve yandal uzmanı hocalarıma,

Asistanlığın tüm zorluklarını ve güzelliklerini beraber yaşadığımız, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm, sayelerinde çok güzel asistanlık anıları biriktirdiğim başta Gökhan KİĞİLİ, Çağrı TORUN ÖZEL, Nil BATMAN olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve canım kardeşim Burçin HATİPOĞLU'na,

Tezimin tüm teknik aksaklıklarında yardıma koşan arkadaşım sevgili Eren ARTAR'a,

Her konuda her zaman yanımda olan, hayatıma değer katan Cemre AŞKAR'a,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelmemde en büyük emeğin ve desteğin sahibi olan annem Güler KAHVECİ, babam Musa KAHVECİ, kardeşlerim Gökhan KAHVECİ ve Gökçen KAHVECİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyza Gökben KAHVECİ

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Hepatit B Virus.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	9
2.4. İmmunpatogenez	12
2.5. Klinik	13
2.6. Tanı.....	17
2.7. Tedavi	20
2.8. Önleme ve Korunma.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	25
3.3. Etik Kurul.....	25
3.4. Hasta Grubu	25
3.5. Veri Toplama.....	26

3.6. İstatiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER.....	55



KISALTMALAR LİSTESİ

Ab: Antikor

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

B.O.S: Beyin Omurilik Sıvısı

C/S: Sezaryen

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)

HbcAg: Hepatit B core antijeni

HbeAg: Hepatit B envelope (zarf) antijeni

HBIG: Hepatit B İmmunglobulin

HBsAg: Hepatit B surface (yüzey) antijeni

HBV: Hepatit B Virus

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virus

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IFN- α : İnterferon alfa

Ig: İmmunglobulin

KHB: Kronik Hepatit B

NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TKAD: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Hepatit B’de serolojik testlerin yorumlanması

Tablo 4.1. Yıllık canlı doğum sayısı ve çalışmaya alınan kişi sayısının yıllara göre dağılımı

Tablo 4.2. Anne gebelik yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve annenin gebelik sayısı ortalamaları ile ortanca değerleri

Tablo 4.3. Anne ve bebeklerin çalışma parametrelerinin dağılımı

Tablo 4.4. Bebeklerin anti HBs titre ortalama değeri ve dağılımı

Tablo 4.5. Anne ve bebeklerin özelliklerine göre anti HBs titre değerlendirilmesi

Tablo 4.6. Annelerin gebelikte Hepatit B takip ve ilaç kullanım durumu

Tablo 4.7. Annenin Hepatit B için tıbbi takip ve ilaç kullanım durumu ile bebeğe tıbbi takip yaptıırma ilişkisi

Tablo 4.8. Kronik Hepatit B’li anne bebeklerinin anne sütü alma durumları

Tablo 4.9. Çalışma grubunun anne sütü alma sürelerinin TNSA 2018 verileri ile karşılaştırması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hepatit B virus şematik yapısı

Şekil 2.2. Elektron mikroskopunda HBV partiküllerinin görüntüsü

Şekil 2.3. Hepatit B virusunun genomik yapısı

Şekil 2.4. HBV replikasyonunun şematik gösterimi

Şekil 2.5. HbsAg pozitif kişilerin dünya genelindeki prevalansı

Şekil 2.6. Akut Hepatit B’de semptomların düzeldiği hastalarda serolojik değişim evreleri

Şekil 2.7. Hepatit B gebe izlem politikası

Şekil 2.8. Hepatit B aşı uygulama algoritması

Şekil 4.1. Yıllara göre kronik Hepatit B olan ulaşılan ve ulaşılamayan anne sayıları ve yüzdeleri

Şekil 4.2. Anne gebelik yaşı dağılımı

Şekil 4.3. Cinsiyet dağılımı

Şekil 4.4. Gebelik haftası dağılımı

Şekil 4.5. Doğum ağırlığı dağılımı

Şekil 4.6. Doğum şekli dağılımı

Şekil 4.7. Hepatit B Hiperimmunglobulin uygulanma saati dağılımı

Şekil 4.8. Bebeklerin anne sütü alma süresi dağılımı

Şekil 4.9. Anti HBs titre düzeyi dağılımı

Şekil 4.10. Çalışmaya alınan bebeklerin HBsAg, HBIG ve aşı uygulama, anti HBs durumları ve izlemi

Şekil 4.11. Tetkik bakılma zamanına göre anti HBs titre dağılımı

ÖZET

KRONİK B HEPATİTLİ ANNEDEN DOĞAN ÇOCUKLARDA HEPATİT B HİPERİMMUNGLOBULİN VE AŞISININ PERİNATAL BULAŞI ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ

Giriş ve Amaç: Hepatit B virusu karaciğerde kronik enfeksiyonlara neden olabilen, kalıcı hasar bırakabilen ve kronik taşıyıcılığa neden olabilen bir virustur. Bu enfeksiyonun kronikleşmesinde en önemli faktörlerden birisi enfeksiyonun alındığı yaştır. Etkenle ne kadar erken yaşta karşılaşılırsa, kronikleşme riski o kadar fazladır. Yenidoğan döneminde alınan enfeksiyon %80-90 oranında kronikleşmektedir. Bu sebeple Hepatit B'nin perinatal bulaşının önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bunun için en etkili yöntem Hepatit B aşısıdır. Bu çalışmanın amacı; kronik Hepatit B'li annelerden doğan bebeklerin bağışıklama sonrası Hepatit B serolojilerini değerlendirmek, anti HBs titresinin anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, bebeğin cinsiyeti, Hepatit B Immunglobulin (HBIG) uygulanma saati, doğum odası banyo yaptırılma durumu ve anne sütü alımı ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01/01/2013-01/01/2019 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kronik Hepatit B tanılı anneden doğan ve çocuk gastroenteroloji polikliniğinde takibe alınmış 55 çocuk dahil edildi. Bu bebeklerin hepsine doğum sonrası ilk 24 saat içinde HBIG ve Hepatit B aşısı kas içi uygulandı. Bebekler 0,1,6 ay şemasına göre aşılandı. Bebekler çocuk gastroenteroloji takibine alınarak Hepatit B serolojisi bakıldı. Bilgisayar kayıtlarından ve annelere ulaşılarak gebelikte anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, HBIG uygulanma saati, doğum odası banyo durumu, anne sütü alma süresi öğrenilerek kaydedildi. Bu parametrelerle bebeklerin Hepatit B seroprevelansları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya kronik Hepatit B'li anneden doğan 55 bebek alındı. Olguların 22'si (%40) kız, 33'ü (%60) erkek idi. Üç doz aşılama sonrasına iki bebekte Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitif bulundu. Bu iki bebeğin de annesinin Hepatit B zarf antijeni (HbeAg) pozitif. Olguların 43 tanesinin (%78,2) koruyucu anti HBs antikor titresine sahip olduğu, 12 tanesinin (%21,8) ise koruyucu antikor titresine sahip olmadığı görüldü. Erkeklerde, normal vajinal yolla doğanlarda, doğum kilosu >2000 gram olanlarda, anne sütü alma süresi 6 aydan az olanlarda, anne gebelik yaşı 30 ve

üstü olanlarda, HBIG doğum sonrası ilk 12 saatte uygulananlarda ve doğum odasında banyo yaptırılmamış olanlarda anti HBs düzeyleri ortalamaları daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: İmmun profilaksi yapılmadığında anneden bebeğe bulaş %80-90 oranında kronikleşen Hepatit B enfeksiyonuna yol açabilmektedir. Bulaşta annenin viral yükü en önemli faktör olarak görülmektedir. Bu sebeple tüm gebelerde Hepatit B serolojisi taranmalı, HBsAg pozitif olanlara hastalık ve perinatal bulaş hakkında danışmanlık verilmeli, gereklilik halinde viral yükü azaltacak ilaç tedavisi başlanmalı, bebekler etkin bir şekilde bağışıklanmalı ve aşı yanıtı kontrol edilmelidir. Hepatit B'den korunmada en önemli yöntem, aşılama programına etkili şekilde devam edilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virus, Hepatit B aşısı, Hepatit B hiperimmunglobulin, perinatal bulaş

ABSTRACT

HEPATITIS B HYPERIMMUNGLOBULIN AND HEPATITIS B VACCINE EFFICACY IN PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION FOR INFANTS BORN TO MOTHERS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Introduction and Aim: Hepatitis B virus is a virus that can cause chronic infections in the liver, leave permanent damage and cause chronic carriage. One of the most important factors in the chronicization of this infection is the age of exposure to infection. The earlier the virus is encountered, the greater the risk chronicization. Neonatal patients who are infected have 80-90% of chronicity. For this reason, prevention of perinatal transmission of Hepatitis B is of great importance. The most effective method for this is Hepatitis B vaccine. The aim of this study is to determine the Hepatitis B serology of babies born to mothers with chronic Hepatitis B after immunoprophylaxis and to search the relationship between the anti HBs titers and mother's age, birth type and weight, gestational age, sex of the baby, HBIG application time, delivery room bathing status and breastfeeding.

Materials and Methods: 55 children born to a mother diagnosed with chronic Hepatitis B in the University of Health Sciences, Dr. Sadi Konuk Educational and Research Hospital between 01/01/2013- 01/01/2019 and followed up at the pediatric gastroenterology outpatient clinic were included in the study. Hepatitis B Immunoglobulin and Hepatitis B vaccine were administered intramuscularly to all cases within the first 24 hours after birth. Babies were vaccinated of Hepatitis B vaccine according to 0,1,6 months schema. Babies were taken to child gastroenterology follow-up and serology of Hepatitis B were examined from their blood samples. Mother's age, birth type and weight, gestational age, HBIG application time, delivery room bathing status and breastfeeding data were gathered upon parent questionnaire and hospital computer record system. Seroprevalence of Hepatitis B of infants was compared with these parameters.

Results: In this study, 55 cases born to a mother diagnosed with chronic Hepatitis B were included. 22 (40%) of the cases were females and 33 (60%) were males. After the third dose of Hepatitis B vaccination , two babies were positive for Hepatitis B surface antigen (HbsAg). Both of these babies' mothers were also positive for Hepatitis B envelope antigen (HbeAg). 43 of 55 babies had anti HBs titer in

protective levels (78.2%), however 12 of the babies did not have it (21.8%). Mean anti HBs titers were higher in boys, in babies born with normal vaginal birth, in babies whose birth weight >2000 grams, in babies who breastfed less than 6 months, in babies with maternal age >30, in babies who received HBIG in the first 12 hours after birth and in babies who are not bathed in the delivery room, however these differences was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Hepatitis B transmission from mother to child cause 80-90% chronic infections when immunoprophylaxis is not given. The viral load of the mother is seen as the most important factor in this transmission. For this reason, all pregnant women must be tested routinely for Hepatitis B and HBsAg positive mothers must be given required information about Hepatitis B disease and it's perinatal transmission. If necessary, medication should be given during pregnancy to reduce the viral load. Babies should be effectively immunized and their response to vaccine must be controlled. The most important way of protection from Hepatitis B virus infection is to continue the vaccination program effectively.

Key Words: Hepatitis B virus, Hepatitis B vaccine, Hepatitis B Immunglobulin, perinatal transmission

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatitler günümüzde hala tüm dünyada önemli sağlık sorunlarından birisidir. Dünyada yaklaşık 257 milyon kişinin kronik Hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığı ve son yıllarda Hepatit B komplikasyonları nedeniyle ölüm sayısının her yıl 900.000 kişiye ulaştığı tahmin edilmektedir (1).

Hepatit B yaşamı tehdit edici bir karaciğer enfeksiyonudur. Kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) nedeni ölüm riskini arttırır. Hepatit B enfeksiyonunu kontrol etmenin en etkin yolu bulaşın engellenmesi ve bağışıklığın sağlanmasıdır (2-4). Hepatit B'ye karşı % 98-100 koruma sağlayan güvenli ve etkili bir aşı mevcuttur. Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesi, kronik hastalık ve karaciğer kanseri de dahil olmak üzere komplikasyonların gelişimini önler. Hepatit B'ye karşı rutin bebek bağışıklığı (üç doz) Dünya Sağlık Örgütü önerileri ile 2017 itibari ile küresel olarak %84'lük kapsama alanına ulaşmış bulunmaktadır (1). Ülkemizde ise Hepatit B aşısı 1998 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından rutin aşı programına dahil edilmiştir (5).

Türkiye HBV prevalans sınıflamasına göre orta endemik bir ülke olarak kabul edilmektedir (6).

Ülkemizde 1987-2004 yılları arasında gebelerde HBsAg pozitifliği % 3.5 ile % 9.3 arasında bildirilmiştir (6). Daha yakın tarihli çalışmalar incelendiğinde ise gebelerde HBsAg pozitifliğinin % 1.9 - % 9.4 arasında (ortalama % 4.3) olduğu gözlenmektedir (7). HBV parenteral olarak (enfekte kan veya vücut sıvılarıyla perkütan temas), yatay olarak (cinsel ilişki olmadan yakın temas), cinsel olarak ve perinatal veya dikey olarak (anneden çocuğa) bulaşabilir. Yüksek endemik bölgelerde perinatal bulaş HBV yayılımının en önemli yollarından biridir. Fetusun intrauterin enfeksiyonu, plasenta bariyeri nedeniyle düşük olasılıktadır. HBV bulaşı genellikle doğum sırasında veya sonrasında, epitel ve mukozal yüzeylerin, enfekte olmuş maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçerken maternal kanın yutulması, sezaryen sırasında annenin kanıyla temas veya hasarlı bir plasenta yoluyla temas halinde gerçekleşir (8). Anneye akut hastalık bulaştığında, bebek için enfeksiyon riski ilk 2 trimesterde % 10, son trimesterde ve doğum öncesi dönemde % 80-90'lara ulaşır (9). Kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerin yaklaşık %50'si perinatal dönemde bebeklerini enfekte eder. Perinatal bulaşta maternal HBeAg pozitifliği ve HBV DNA

seviyeleri önemlidir. HBeAg pozitif bir anneden HBV bulaşma riski % 70–90 iken, HBeAg negatif anne için bu oran % 10–40 civarındadır. Viral yük arttıkça, HBV bulaş riski de artmaktadır (10,11). Anne sütü HBV içermesine rağmen bebeğin Hepatit B enfeksiyonu için ek risk oluşturmamaktadır (12).

Perinatal bulaş bebeğin erken aktif ve pasif immunprofilaksisi (Hepatit B aşılması ve HBIG uygulaması) ile % 95 oranında engellenebilmektedir. Doğumdan önce tüm gebelerin Hepatit B serolojisinin bakılması bu açıdan önemlidir (13-17).

Bu çalışmada amaç hastanemizde Ocak 2013-Aralık 2018 yılları arasında doğum yapmış kronik Hepatit B’li annelerden doğan bebeklerin HBIG ve Hepatit B aşısı ile bağışıklanması sonrası takiplerinde Hepatit B serolojilerini değerlendirmek, anti HBs titresinin anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, bebeğin cinsiyeti, HBIG uygulanma saati, doğum odası banyo yaptırılma durumu ve anne sütü alımı ile ilişkisini araştırmaktır. Sonuçta perinatal bulaş için risk faktörlerinin ve bulaştan korunmada uygulanacak yöntemlerin açığa çıkarılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Hepatitlerle ilgili ilk kanıtlara M.Ö. 2000 yıllarında Uzak Doğu'da yapılan insan mumyalarında HBsAg tespit edilmesi ile rastlanmaktadır. Hepatitleri ilk defa Hipokrat M.Ö. 3-4. yy.'da tarif etmiş ve bulaşıcı olabileceğini düşünerek hastanın bulunduğu yerleşim yerine “karantina uygulaması” önermiştir (18).

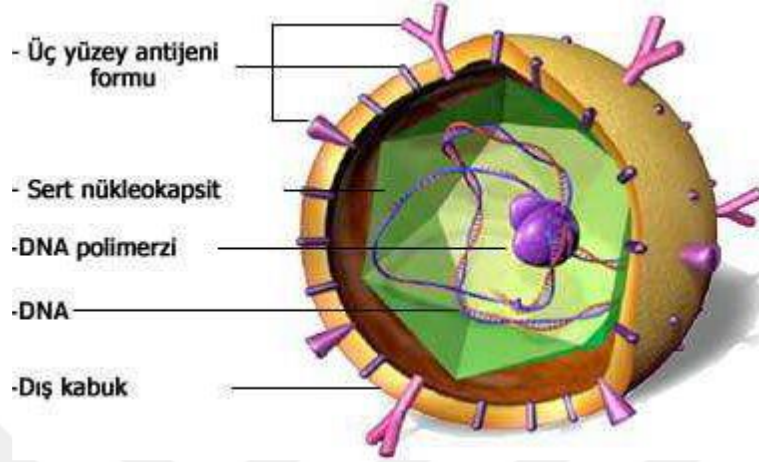
1924 Kopenhag Hepatit Salgınına takiben birkaç yıl sonra kronik karaciğer hastalıklarında artış rapor edilmiştir. Daha sonra bu hasta serumlarında HBsAg pozitifliğinin saptanması bu konudaki şüphelerin son derece doğru olduğunu göstermiştir (19). Krugman ve arkadaşları 1960'lı yıllarda yaptıkları çalışmalarla iki hepatit etkeni belirlemişlerdir ve epidemiyolojik, klinik ve immunolojik olarak birbirinden tamamen farklı olan bu iki etkenin Hepatit A virusu (HAV) ve HBV olduğunu ortaya koymuşlardır (20). Blumberg ve arkadaşları, 1964'te Avustralyalı bir yerlinin serumunda buldukları antijene ‘Avustralya antijeni-Au Ag’ adını vermişlerdir (20). Daha sonraki çalışmalar bu antijenin Hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuş ve bu antijene bugünkü adıyla “Hepatitis B surface antigen- Hepatit B yüzey antijeni-HBsAg” adı verilmiştir (21). 1970’de Dane ve arkadaşları 42nm çapında Dane partiküllerini göstermişlerdir. Şu an varolan kanıtlar Dane partikülünün Hepatit B virusu olduğunu ve yüzeyinin 20 nm’lik küresel partiküllerle kaplı olduğunu, bu küresel partiküllerin de virus zarf materyali (HBsAg) olduğunu göstermektedir.

2.2. HEPATİT B VİRUSU

2.2.1. Hepatit B Virusunun Yapısı

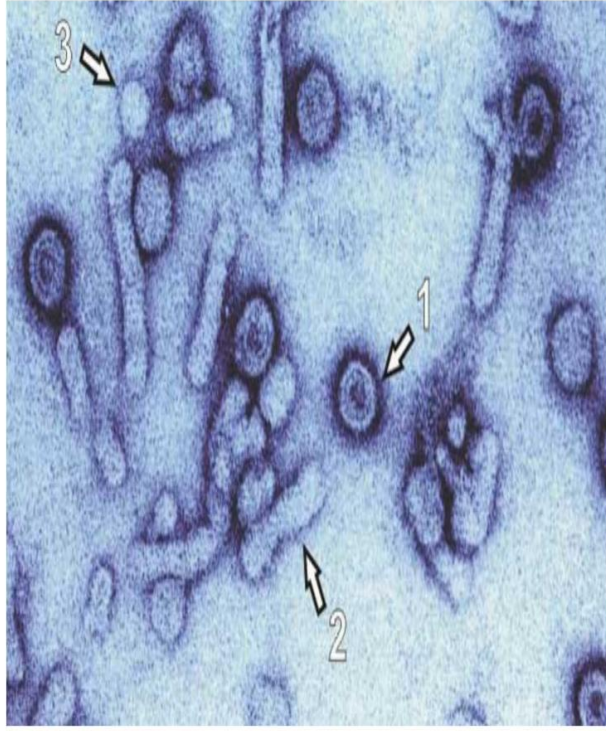
HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer almaktadır. 42 nm çapında, sferik yapıda zarflı bir virustur (22). Hepatositlerde replike olmaktadır ve Hepadnaviridae ailesinin diğer üyeleri gibi hepatotropizm göstermekte ve karaciğerde kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Virus iki kılıflı bir partiküldür; dış yüzeyindeki kısmı, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), içteki çekirdek kısmından, Hepatit B core antijeni (HBcAg), immunolojik olarak farklıdır. Çekirdek kısmen çift sarmallı olan 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda, 3200 nükleotidli sirküler DNA genomu içermektedir. DNA bağımlı DNA polimeraz ve Hepatit B envelope antijeni (HbeAg)

çekirdeğin diğer elemanlarıdır. HBV'nün lipid zarfı üzerinde (dış kılıf) 3 tip viral yüzey antijeni (HbsAg) bulunur: büyük (L), orta(M) ve küçük (S) yüzey antijenleri (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Üç HBsAg içeren dış yüzey katı nükleokapsülü çevreliyor. Nükleokapsülün içinde HBV genomik DNA ve virus DNA polimerazı bulunmakta

HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile 3 ayrı viral partikül görülebilir. Bunlardan ilki 42 nm büyüklüğünde yuvarlak partiküller olan Dane partikülleri olup tam bir virion olan enfeksiyöz partiküllerdir. Diğerleri 22 nm çapında 50-500 nm uzunluğunda, içinde nükleik asit bulunmayan filamentöz partiküller ve 22 nm büyüklüğünde nükleik asit bulunmayan sferik partiküllerdir. Bunlar HBV yüzey antijeninin farklı formlarıdır ve enfeksiyöz değildirler (Şekil 2.2). Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar üretilmektedir (18,23).



HBV partiküllerinin elektron mikroskopik görüntüsü.

- (1) Dane partikülü
- (2) Flamentöz partikül
- (3) Sferik partikül

Şekil 2.2: Elektron mikroskopunda HBV partiküllerinin görüntüsü

HBV genomu üzerinde 4 açık okuma penceresi (ORF) vardır. Bunlar S, C, P, X genleri olarak isimlendirilmektedir (Şekil 2.3).

S Geni: HBsAg'yi taşıyan zarf proteinlerini kodlar.

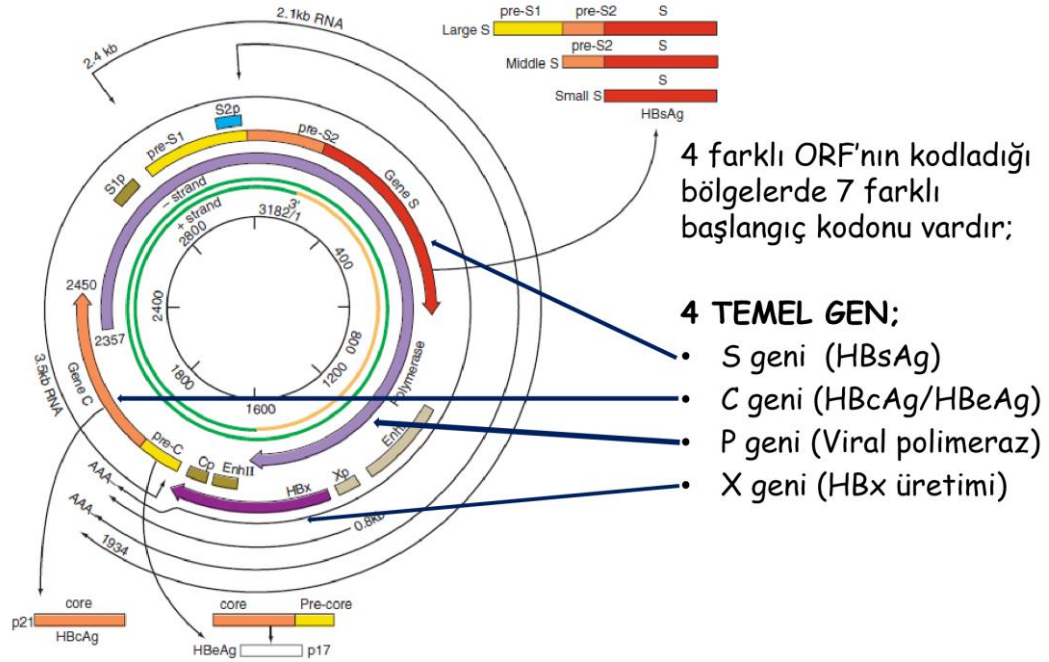
Pre S2 + S geni : Ortanca protein, pre S1 + pre S2 + S geni : Büyük proteini kodlar.

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

C Geni: İki ayrı protein sentezletir. Nükleokapsid oluşumu için gerekli nükleokapsid proteinini, yani HBcAg' yi ve yapısal olmayan ve HBeAg olarak bilinen prekor proteinini kodlar.

P Geni: Revers transkriptaz ve RNAase aktivitelere sahip olan viral polimeraz ile terminal proteinini kodlar.

X Proteinini: Küçük ve düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar. X proteinini DNA transkripsiyonu için gereklidir.

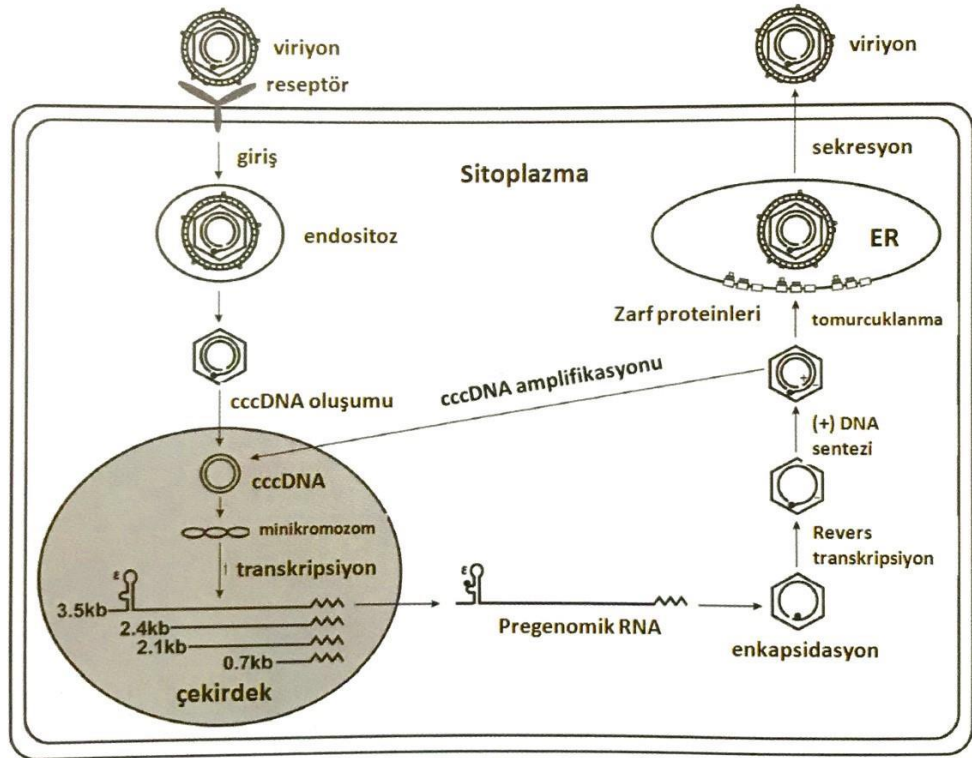


Şekil 2.3: Hepatit B virusunun genomik yapısı

2.2.2. Hepatit B Virusunun Replikasyonu

Hepatit B replikasyonu virusun karaciğerde hepatosite tutunması ile başlar ve serbest virus salınımına kadar birçok aşamadan geçerek tamamlanır (Şekil 2.4). Hepatositlere tutunma aşamasında HBV'nün Pre-S bölgesinin rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar X proteininin de tutunmada rolü olduğunu düşündürmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitoplari taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu görülmüştür. Hepatit B virusu, reseptör bağımlı endositoz yolu ile hücre içine girer ve sonrasında viral nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Viryon DNA'sı ve nükleokapsid nükleusa geçer. DNA polimeraz etkisiyle tamamı çift sarmallı, süper kıvrımlı çember şeklinde DNA molekülü (cccDNA-covalently circular closed DNA) meydana gelir. cccDNA oluşumu virusun hepatositlere girişinden sonra 24 saat içinde gerçekleşmektedir. cccDNA nükleusta hücrenin yaşamı boyunca bulunur ve viral replikasyon, transkripsiyon için şablon görevi görür. İnfecte hepatositin viral persistansından sorumludur. cccDNA sentezlendikten sonra konak hücre RNA polimerazları

tarafından virusa ait transkripsiyonlar başlatılır. cccDNA kalıbındaki nükleotid dizininden polimeraz enzimi ile viral RNA molekülleri- mRNA sentezlenir. Transkripsiyon işlemi sonrası RNA translasyonu olur. Yeni RNA gen ürünleri sentezlenir. Sentezlenen bu gen ürünleri sitoplazmada kapsidlenir. Enkapsidasyonun ardından reverse transkripsiyon gerçekleşir. Reverse transkriptaz enzimi ile RNA'dan pozitif iplikli DNA sentezi gerçekleşir. Nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikulumda tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına olanak sağlayacak olgunlaşma sürecine girer. Her üç zarf proteinini de içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanmakta ve olgun virion kan dolaşımına salınmaktadır. Yeni sentezlenen nükleokapsitlerden bir kısmının zarf kazanmadan kan dolaşımına girmeksizin yeniden çekirdeğe taşınarak cccDNA havuzunun devamlılığını sağladığı gösterilmiştir (22,24-26).



Şekil 2.4: HBV replikasyonunun şematik gösterimi

2.2.3. Hepatit B Antijen ve Antikorları

2.2.3.1. Hepatit B Yüzey Antijeni (HbsAg)

Lipoprotein yapısında olup, serumda veya diğer vücut sıvılarında Dane partikülünün bir komponenti olarak veya 20-22 nm çapında küre veya silindir biçiminde ayrı olarak görülür. Varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. HBV ile temastan en erken 1-2 hafta sonra kanda saptanabilirler ve genellikle kanda en erken saptanan viral belirteçtir. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. HbsAg akut hepatit olgularında 2-6 ay içerisinde kaybolur. Kanda 6 aydan fazla süreyle saptanması durumunda hastalıkta kronikleşme söz konusu olduğu düşünülür (27).

2.2.3.2. Anti HBs

HbsAg'ye karşı gelişen antikorlardır. Haftalar veya aylar sonra belirir ve ömür boyu varlığını korur. Genellikle HbsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra pozitifleşir. Kronik Hepatit B'li hastaların küçük bir kısmında (%10-20) düşük titrede pozitif saptansa da anti HBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir göstergesidir (28).

2.2.3.3. Hepatit B Core Antijeni (HBcAg)

42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (28). Nükleokapsid üzerindeki antijen Hepatit B core antijen olarak adlandırılır. Kanda sadece Dane partikülleri içinde, hepatositlerde ise nükleusta bulunur. HbsAg ile çapraz reaksiyon vermez (29).

2.2.3.4. Anti HBc

HbcAg'ye karşı gelişmiş antikordur. Anti HBc IgM HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra saptanır ve hastalığın akut evresinde tüm hastalarda pozitifdir. Hastalığın pencere döneminde tanıya yardımcıdır. Anti HBc IgG, HBV

enfeksiyonu geçiren kişilerde uzun süre hatta ömür boyu pozitif gözlenebilir. Ayrıca kronik HbsAg taşıyıcılarında da bulunur.

2.2.3.5. HbeAg

Virusun çekirdeğinden türeyen bir peptittir ve sadece HBsAg pozitif serumlarda bulunur. Dolayısıyla üretimi DNA polimeraz aktivitesi ile paraleldir (30). HBeAg klinikte yüksek bulaştırıcılık ve viral replikasyonun mevcut olduğunu göstermede son derece önemlidir. Pozitifliği viral DNA ve replikasyonun varlığını göstermektedir (31).

2.2.3.6. Anti-Hbe

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HBeAg'nin serumda kaybolması ile saptanır. Pozitifliği biyokimyasal iyileşme ve infektivitenin azaldığını gösterir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

2.3.1. Bulaşma Yolları

HBV'nin 4 ana bulaş yolu vardır. Perkütan (parenteral) bulaş, cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaş ve horizontal bulaş. HBV'ün fekal-oral yolla bulaşı yoktur.

Perkütan (parenteral) yolla bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kutanöz temas ile gerçekleşmektedir. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyalize girme, dövme yaptıрма bu tip bulaşın en önemli yollarıdır.

Cinsel yolla bulaş: HBV taşıyıcılarının cinsel salgılarında virus bulunmakta ve bu salgılarla temas eden mukozalardan virus girerek enfeksiyona sebep olmaktadır. Homoseksüeller bu bulaş yolunda en riskli gruplardan biridir. Ayrıca multiple heteroseksüel partneri olan veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır (34).

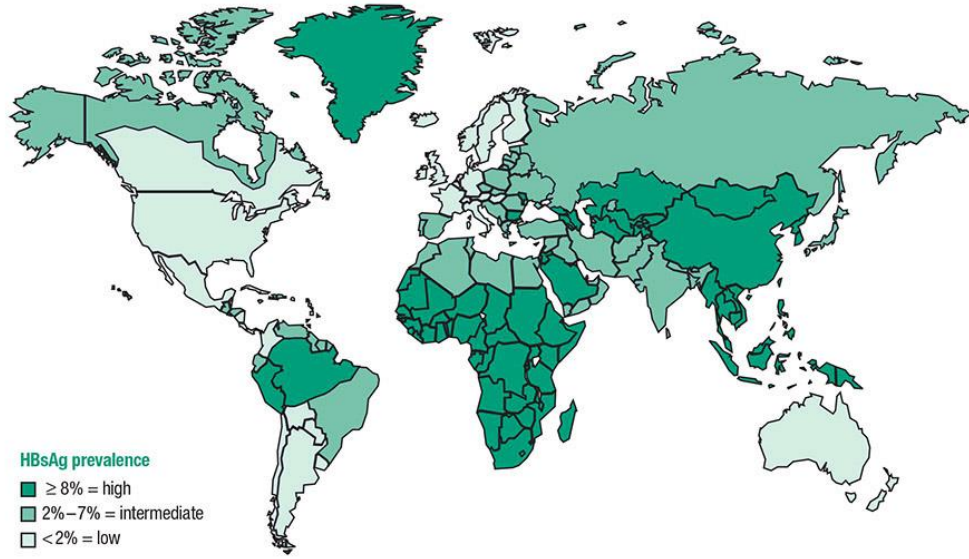
Taşıyıcı anneden bebeğe bulaş: Transplasental (intrauterin), perinatal veya postnatal anne sütü ile bulaş şeklinde gerçekleşebilmektedir. İntrauterin bulaş oldukça nadir görülür. Anne sütünde HbsAg olduğundan anne sütü bulaştırıcı kabul edilir ancak yapılan çalışmalarda emziren annelerde bulaş riskinin emzirmeyen annelere göre daha fazla olduğu gösterilmemiştir. Bu nedenle anne sütünün kesilmesi önerilmemektedir (12,35,36). En sık perinatal bulaş görülmekte ve doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen operasyonu sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelmektedir. HbeAg pozitif, viral yükü fazla olan annelerden bulaşma riski çok daha fazladır.

Horizontal bulaş: Parenteral, cinsel ya da perinatal bulaşın olmadığı durumlarda akla gelir. Bulaş mekanizması tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber enfekte kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt ve mukoza ile teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Düşük sosyoekonomik durum, kalabalık ev yaşantısı, kötü hijyen koşulları bulaş riskini arttırmaktadır.

Ülkemizde enfeksiyon çoğunlukla çocukluk ve genç erişkinlik döneminde alınmaktadır ve her 4 bulaşma yolunun da etkin olduğu düşünülmektedir.

2.3.2 Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı

HBsAg ve anti HBs gibi serumda kalıcı göstergelerin varlığı sayesinde, HBV enfeksiyonunun prevalansı tüm dünyada çok iyi gösterilebilmiştir. Enfeksiyonun dağılımı, çeşitli coğrafik bölgelere göre çok değişkenlik göstermektedir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya; düşük, orta ve yüksek riskli olarak bölgelere ayrılmıştır (37) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: HbsAg pozitif kişilerin dünya genelindeki prevalansı (CDC verileridir.)

(<https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/HBV-RoutineTesting-Followup.htm>)

Düşük endemisite bölgeleri; Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zellanda gibi gelişmiş ülkelerdir. HbsAg taşıyıcılığı %1 in altındadır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. En önemli bulaş yolu cinsel temastır. İkinci sıklıkta perkutanöz temas bulaşmada etkindir. Genel popülasyonda, HBV enfeksiyon insidansı düşük iken, homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller ve intravenöz uyuşturucu bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda ve bazı etnik gruplarda (zenciler gibi) enfeksiyon endemiktir (38,39).

Orta endemisite bölgeleri; Kuzey Afrika, Ortadoğu, Akdeniz Havzası, Doğu Avrupa ve Orta Asyadır. HbsAg taşıyıcılığı %2-7 arasında değişmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde bulaşmaktadır. Perkutan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü bölgelerdir. Türkiye de orta endemisite bölgesinde kabul edilmektedir.

Yüksek endemisite bölgeleri; Güneydoğu Asya, Afrika, Çin, Pasifik Adaları ve Alaska'dır. HbsAg taşıyıcılığı %8-20 arasında değişir. 10 yaşına kadar nüfusun %70-90'ı enfekte olmaktadır (39,40).

Dünyada HBsAg dağılımı ile kronik Hepatit B ve primer HCC arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki olduğu görülmektedir. Onkojen bir virus olan HBV ile küçük yaşlarda enfekte olmak, yüksek oranda kronikleşme ve yüksek oranda primer

hepatosellüler kansere yakalanmayla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonu küçük yaşlarda alan taşıyıcılarda HCC gelişme riskinin sağlıklılara göre 200 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Güneydoğu Asya ve Güneydoğu Sahra Afrikası gibi yüksek endemisite görülen yerlerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve en yüksek taşıyıcı kitlesini çocukların oluşturması, primer HCC insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının nedenidir (12).

2.3.3 Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)’nin Eylül 2010’da Hepatit B’ye ilişkin teknik raporunda Türkiye’de genel popülasyonda Hepatit B prevalansı bölgelere göre %2-8 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı %64, hepatosellüler karsinomlu hastalarda HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir (41). Bu rapora göre diğer Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda Hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye’dir (41).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum’da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır’da HBsAg pozitiflik oranının %10’lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5,2’den %2,97’ye). HBV’nin 8 genotipi içinde Türkiye’de genotip D’nin birçok çalışmada %100 oranında bulunduğu bildirilmektedir (42,43).

Türkiye’de ilk kez Hepatit B prevalansının topluma dayalı olarak araştırılması Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından gerçekleştirilmiştir. 5471 kişinin tarandığı çalışmada HBsAg pozitifliği %4,0, anti HBs pozitifliği %32,0, anti-HBc total pozitifliği %30,6 olarak gösterilmiştir. HBsAg pozitif olan hastalarda anti HBe pozitiflik oranı da %92,1 olarak bulunmuştur (44).

2.4.İMMUNPATOGENEZ

HBV enfeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. HBV'nin doğrudan sitotoksik rolüne ilişkin

deneysel kanıtlar elde edilse de HBV enfeksiyonu patogeneğinde immün kökenli süreçlerin rol oynadığı ve enfeksiyondan iyileşmede konağın immün sisteminin önemli olduğu bilinmektedir. IFN (interferon) α (alfa), β (beta), γ (gama), TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa) gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositler tarafından ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına etkiye bulunmaktadır.

Erken dönemde hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımı ile non spesifik immün yanıt kısa sürede oluşur. Nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar, NK hücreleri gibi doğal immünite elemanları virus yayılımını geciktirir. HBV enfeksiyonunun tamamen ortadan kaldırılması ve replikasyon kontrolü doğal immünite ile sağlanamaz. İnkübasyonun geç döneminde kazanılmış immün yanıt devreye girer. T ve B lenfositlerin aracılık ettiği patojen spesifik edinsel immün yanıt virusların yok edilmesi için doğal immün yanıtla birlikte çalışır. CD4 T lenfositler tarafından üretilmiş olan IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α ve İnterferon- γ (gama) gibi sitokinler salınır. Hepatositten salınan IFN gama – alfa, MHC Klas I ve II yi uyarır. MHC Klas I; HBV nin hücre içindeki antijenlerini hepatosit yüzeyindeki CD8+ T (CTL) hücrelerine tanıtır, CTL ler uyarılmış olur. MHC Klas II; HBV nin plazmadaki HBcAg ve HbeAg gibi antijenlerini makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine (T Helper) sunar ve onları hassas hale getirir. Aslında hastalığın seyrini CTL cevabı belirler. CTL cevabı iyi ve yeterli miktarda oluşursa hastalık iyileşir. Yetersiz olursa kronik Hepatit B gelişir. Şiddetli ve kontrolsüz olursa, fulminan hepatit gelişir. CTL lerin ne kadar aktif olduğunun göstergesi serum ALT düzeyidir. İmmün cevabın bazı kişilerde neden yetersiz olduğu veya bozulduğu sorusunun cevabı ise henüz bilinmemektedir.

2.5.KLİNİK

HBV enfeksiyonu çok çeşitli bulgu ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilir (45). Anikterik veya asemptomatik enfeksiyon daha çok çocukluk yaş grubunda görülmektedir.

2.5.1 Akut Hepatit B

Akut Hepatit B enfeksiyonunda klinik gidiş virus ve konakçıya ait faktörlere göre değişkenlik gösterir. Bu faktörler başlıca virusun alındığı yaş, virusun genetik yapısı, immunité, HBV replikasyon derecesi, koenfeksiyon/eşlik eden karaciğer hastalığı olup olmamasıdır. Hastalık çocuklarda yetişkinlere göre daha asemptomatik ve hafif geçer. Genel olarak, çocukluk çağında yaklaşık %90 oranında asemptomatik, erişkinlerde ise %30-50 oranlarında semptomatiktir.

Akut Hepatit B enfeksiyonu 4 dönemde seyreder; inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem, konvelesan dönem. İnkübasyon dönemi 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta sonradır. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut Hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilmektedir. HBV almış olan erişkinlerin % 5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Preikterik dönemde semptomlar genellikle 3-10 gün sürmektedir. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda künt bir ağrı en belirgin semptomlardır (20). Az sayıda hastada serum hastalığı benzeri ateş, artrit ve döküntüyü içeren sendrom gözlenmektedir (46). Bu tablo, HBV'ye bağlı olarak gelişen immün komplekslerle ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürmekte ve sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değişiklik bırakmadan hızla ortadan kaybolmaktadır, nadiren haftalar ya da aylarca sürebilmektedir. Akut Hepatit B'li çocuklarda muhtemelen bu sendrom ile ilişkili bir hastalık, papüler akrodermatit (Gianotti hastalığı) olarak tanımlanmıştır. Sarılık ilk 24 saatte ya da ilk haftada görülebilir. Serum bilirubin düzeyi 2.5-3 mg'dan fazla olursa sklerada ikter görülmektedir. Preikterik dönemdeki bulgulara görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma gözlenir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 hafta kadar sürer. Bebeklerde ve 3 yaşından küçük çocuklarda hepatit çoğunlukla anikteriktir (47). Fizik muayenede, nonspesifik bulgulara rastlanabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir. Konvelesan dönemde semptomlar azalır, karaciğer büyüklüğü ve transaminaz düzeylerinde yükseklik bir süre devam edebilir. Klinik iyileşme 1-8 hafta, biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, Histolojik iyileşme ise 6-18 haftada tamamlanır.

Akut Hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, tekrarlayan, kolestatik ve fulminan formu da görülebilmektedir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Hastalar yoğun ve uzun süren kaşıntıdan yakınır. Bu hastalarda sarılık da uzun sürer ancak tam iyileşme bir kuraldır (48). Bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Burada kolestaz enzimleri, özellikle alkalen fosfataz ve gama-glutamil transferaz artar. Aminotransferazlar ise hafif yüksektir, tanı koydurucu düzeylerde değildirler. Karaciğer biyopsisinde aşık kolestaz bulguları vardır.

Fulminan hepatit en önemli komplikasyondur. Fulminan seyir konağa bağlı nedenlerle olabileceği gibi, prekor ve kor promoter mutasyonlara sahip viruslarla enfeksiyon nedeniyle de olabilir. İkte başladıktan genellikle 2 hafta veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir ve %0.1 oranında görülür. INR ≥ 1.5 veya protrombin zamanının ≥ 17 sn. olması fulminan hepatit gelişmesi açısından dikkatli olunmasını gerektirir. Uykuya meyil, komaya kadar ilerleyen bilinç değişiklikleri, fetor hepatikus, flapping tremor, karaciğerde küçülme, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ateş, lökositöz ve kanamalar da ortaya çıkabilir. Prognoz kötüdür. Hastanın yoğun bakım ünitesinde takibi ve tedavisi gerekir. Karaciğer transplantasyonu tek etkili tedavi yöntemidir. Yaşam şansı %20 civarında olup karaciğer transplantasyonu yapılanlarda ise %80'lere çıkabilmektedir.

Primer enfeksiyonda HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlamakta ve bunu kısa süre sonra anti HBe'nin kanda görülmesi izlemektedir. Bu antikorlar erken enfeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virusun akut enfeksiyonda mililitredeki miktarı 10^9 - 10^{10} virion civarında, oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün enfekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer enfeksiyonda T hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmemektedir. Bu cevap geliştikten sonra virus titresi hem kanda hem de karaciğerde düşmeye başlamaktadır. Nonsitolitik klirens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden enfeksiyon temizlenebilmektedir. Enfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolmaktadır anti HBs antikorları

serumda saptanmaya başlamaktadır. Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybindan sonra ve anti HBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilmektedir (49-51). Bu DNA'nın bütün virionları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokülasyonu ile enfeksiyon gerçekleşmemiştir (52).

2.5.2 Kronik Hepatit B

Kronik Hepatit B karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır. Tanı kriterleri; HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması, ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi, karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır. Hastalığın kronikleşmesi, kişinin yaşına ve immün sisteminin durumuna bağlı olarak değişir. Erişkinde kronikleşme %1-3 iken, çocukta %20-50, yenidoğanda %90-95 düzeylerindedir (53).

Kronik Hepatit B'li hastalar genellikle terminal dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik seyretmektedir. En sık yakınma, günün sonuna doğru belirginleşen yorgunluktur. Daha ender olarak, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve iştahsızlık görülebilmektedir. Hastalığın akut alevlenmelerinde ya da siroz geliştiğinde sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar ve kilo kaybı görülebilmektedir. Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular da görülebilir (6).

Kronik HBV enfeksiyonu; kronik asemptomatik taşıyıcılık, kronik aktif hepatit (hafif-orta-ağır) ve siroz olarak sınıflandırılabilir. Kronik viral hepatitli olgularda, aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda hastalıkta ilerleme gözlenir. Kronik Hepatit B'nin en ciddi komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sayılabilir. Kronik HBV enfeksiyonu histolojik olarak kanıtlanmış hastalar -HbeAg durumuna bakılmaksızın- karaciğer iltihabı ve fibrozuna dair histolojik bulgusu olmayan HBV enfekte kişilere

göre çok daha yüksek ölüm riski taşırlar. Kronik enfeksiyonun doğal seyrini etkileyen diğer faktörler cins, ırk, alkol kullanımı ve Hepatit A, C veya D ile koenfeksiyondur.

HBsAg pozitif ancak serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan kişilere kronik asemptomatik taşıyıcı terimi kullanılmaktadır

(54). Ancak bu olguların bir kısmında karaciğerde patolojik değişiklikler saptanmıştır. HBsAg taşıyıcı asemptomatik hastalarda hepatosellüler karsinom riskinin normal popülasyondan yüksek olduğu düşünülmektedir.

2.5.3 Hepatosellüler Karsinom (HCC)

Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 kişi HCC nedeniyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu HCC gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile enfekte kişilerde hayat boyu HCC gelişme riski %10-25 olup, enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 30- 50 yıl sonra gelişmektedir. Özellikle bebeklikte alınan HBV enfeksiyonu sonucu primer hepatosellüler karsinom gelişme riski daha fazladır. Hastada siroz gelişmişse HCC riski daha da artmaktadır (54).

2.6.TANI

Klinik olarak Hepatit B'yi diğer viral ajanlardan kaynaklanan hepatitlerden ayırmak çok güçtür. Bu nedenle tanı spesifik serolojik testler ve moleküler yöntemlerle konulmaktadır. Serolojik testler ayrıca akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Moleküler yöntemler de serolojik testler yetersiz olduğunda, antiviral tedavi seçiminde, ilaç direncinin tayininde, tedavi izleminde, genotip tayininde kullanılmaktadır (55).

2.6.1 Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV ile temastan sonra henüz klinik bulgular ve transaminaz yüksekliği oluşmadan organizmada virusa ait çeşitli antijenlere karşı antikorlar meydana

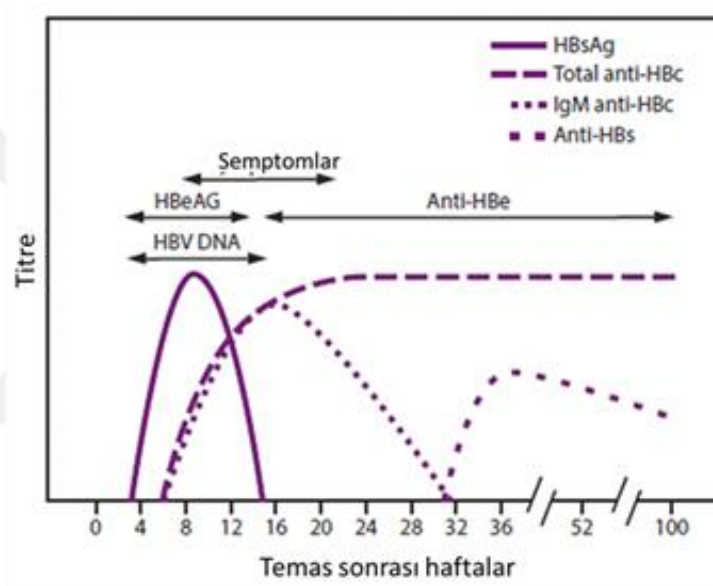
gelmektedir. İlk ortaya çıkan serolojik gösterge HBsAg pozitifliğidir ve henüz inkübasyon döneminde bile kanda saptanabilmektedir. Enfekte bireylerin hemen hepsinde pozitifdir. HBV ile temastan sonra 1-12 hafta içinde, genelde 6 hafta sonra veya hastalık bulguları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce kanda pozitifleşir ve 4-14 hafta boyunca pozitiflik devam eder (56). HBsAg serumda, daha az sıklıkla ve daha düşük konsantrasyonda tükürük, semen, süt, beyin omurilik sıvısı (B.O.S.) ve vajinal sekresyon gibi vücut sıvılarında da saptanır. İyileşen olgularda 2-6 ay içerisinde azalır ve negatifleşir. HbsAg'nin kanda negatifleşmesinden bir süre sonra ve genellikle HBV alındıktan 4-12 hafta sonra kanda anti HBs antikorları ortaya çıkar. Bu antikorların oluşması iyileşmeye ve bağışıklığa işaret eder. Anti HBs, aşılama sonrası immün cevap olarak veya HBIG verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da geçebilmektedir (57,58). HbsAg negatifleşip anti HBs belirinceye kadar bir boşluk dönemi bulunur ve bu döneme pencere dönemi denir. Bu dönem 2 hafta- 1 ay süre ile devam edebilir. Bu dönemde akut Hepatit B tanısı koyduracak tek serolojik gösterge anti Hbc IgM pozitifliğidir (56).

Anti Hbc kanda ilk beliren antikordur. Ancak perinatal enfeksiyon gelişen bebeklerde genellikle anti HBc IgM bulunmaz (12,35). Anti HBc IgM pozitifliği, ortalama 2 ay kadar sürer ve yerini ağırlıklı olarak IgG'den oluşan anti HBc'ye bırakır. Anti Hbc IgG antikorları yaşam boyu kalıcıdır ve pozitifliği o kişinin daha önce B tipi viral hepatit geçirmiş olduğunu akla getirir (56,59). Anti HBc IgM'in sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğini düşündürür. HBsAg taşıyıcılarında anti HBc IgG yüksek titrede mevcuttur. Anti HBs olmadan yüksek titrede anti HBc IgG varsa viral enfeksiyonun devam ettiğine işaret eder. Anti HBs ile birlikte anti HBc IgG'nin düşük titrelerde olması ise Hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini düşündürür.

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra kanda HBeAg belirir. Serumda HBeAg'nin pozitifliği bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon göstergesidir. HBV'ye karşı bağışıklık geliştiren kişilerde, HBeAg kanda 3-6 hafta boyunca pozitif kalabilir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda saptanması enfeksiyonun kronikleşeceğinin göstergesidir. HBeAg'nin ortadan kalkması ile anti HBe antikorları ortaya çıkar. Bu antikorların oluşması viral replikasyonun azaldığını göstermektedir (45). Anti HBe kanda enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur.

2.6.2 Moleküler Tanı Yöntemleri

HBV DNA viral replikasyonun en önemli göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile serumda HBV DNA tespiti viremi düzeyini en iyi gösteren belirteçtir. Akut hastalıkta yüzey antijeninin belirmesinden önceki 3 haftadan itibaren saptanır ve HBsAg taşıyıcısı ve kronik Hepatit B hastasının ayırt edilmesinde önemlidir. Yine anti viral tedavi ve anti viral tedavinin etkinliğini anlamak için de kullanılmaktadır. Türkiye’de HBeAg negatif olan kronik Hepatit B yüksek oranda görüldüğü için bu test özellikle önemlidir (60,61).



Şekil 2.6: Akut Hepatit B’de semptomların düzeldiği hastalarda serolojik değişim evreleri (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm#F2_down)

Tablo 2.1. Hepatit B’de serolojik testlerin yorumlanması

HBsAg	AntiHBs	HBeAg	AntiHBe	AntiHBcIgM	AntiHBcIgG	HBVDNA	YORUM
+	-	-	-	-	-	+	Erken enfeksiyon
+	-	+	-	+	+/-	+	Akut enfeksiyon
-	-	-	-	+	+/-	-	Pencere dönemi

-	+	-	+/-	-	+	-	Geçirilmiş enfeksiyon
+	-	+/-	+/-	-	+	+/-	Kronik enfeksiyon
-	+	-	-	-	-	-	Aşıya bağlı bağışıklık

2.7.TEDAVİ

Akut HBV enfeksiyonu için özel bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Destekleyici tedavi ile takip edilir. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ise oral anti viral ajanlarla beraber diğer pek çok ilaç kullanılmaktadır. Tedavinin amacı replikasyonu baskılamak, siroz gelişimini yavaşlatmak, HCC insidansını düşürmek ve sonuçta sağkalım süresini uzatmaktır. HBV enfeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede HCC ve siroz hikayesi ile karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. Serum HBV DNA, serum ALT ve karaciğer hastalığının düzeyi bu kararın alınmasında en önemli kriterlerdir. Karaciğer sirozu olmayan bir hastada HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT >40 IU/ml olarak saptanması ve karaciğer biyopsisi ile orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzeyde fibrozis, tedavi kararı verilmesini gerektirir. Karaciğer biyopsisi, her ne kadar karaciğer histolojisi hakkında ek bilgiler verse de genellikle tedavi kararını değiştirmez. Bu amaçla karaciğer fibrozisinin noninvaziv yöntemler ile değerlendirilmesi tedavi kararının alınmasında kullanışlı bir yöntem olarak görülmektedir.

Kronik Hepatit B tedavisinde onaylanmış olan tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenefovir alafenamid) dır. Nükleosid analogları/Nükleotid analogları (NA) Hepatit B virusunun ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Buna göre lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahip iken, entekavir ve tenefovir yüksek direnç bariyerine sahiptir. Bu sebeple DSÖ tedavide ilk tercih olarak tenofovir veya entecavir kullanılmasını önermektedir. Bu

ilaçlar ayrıca diğer ilaçlara göre daha az yan etki ve daha kolay kullanıma (günde tek doz) sahiptir.

Interferon (IFN) tedavileri ise kronik HBV tedavisinde ilk kullanılan tedavi yöntemi olmasına rağmen oral antiviral tedavilerle beraber kullanım alanı sınırlanmıştır. IFN tedavisinin avantajları ise, uzun süreli immunolojik cevap oluşturabilmesi ve tedavi süresinin belli, tedaviye cevabın öngörülebilir olması ve bu sayede cevap oranı düşük olan hastalarda tedavinin erken sonlandırılabilmesidir.

Birçok hastanın tanısı ise ancak karaciğer hastalığı tanısı konduktan sonra konulur. Karaciğer kanseri hızlı ilerleyişlidir ve tedavi seçenekleri sınırlı olduğu için sonuç genel olarak kötüdür. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli ülkelerde karaciğer kanseri tanısı alan hastalar birkaç ay içinde ölür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde ise ameliyat, kemoterapi veya karaciğer transplantasyonu ile yaşam süresi uzatılabilmektedir.

2.8.ÖNLEME VE KORUNMA

2.8.1.Genel Önlemler

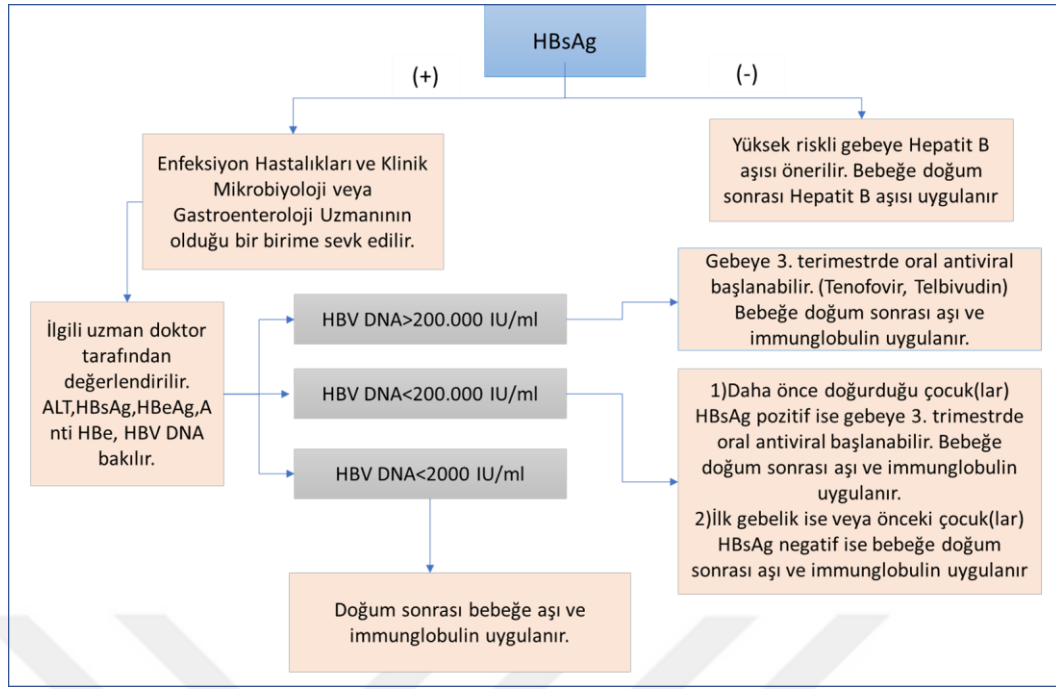
Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesinde temel basamak Hepatit B aşısının uygulanmasıdır. DSÖ, tüm bebeklere doğumdan sonra, mümkün olan en kısa sürede Hepatit B aşısının uygulanmasını önermektedir. Günümüzde 5 yaş altındaki çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu görülme sıklığının düşük olması, Hepatit B aşısının yaygın şekilde uygulanmasına bağlanabilir. Dünya genelinde aşılama öncesi yaklaşık %4,7 olan HBV prevalansı, 2015 yılında, 5 yaş altı çocuklarda yaklaşık %1,3'e inmiştir (1). Doğum dozu 2 veya 3 doz aşı ile takip edilerek aşı kürü tamamlanır. Tamamlanmış aşı kürü, bebekler, çocuklar ve genç yetişkinlerin %95'inden fazlasında koruyucu antikor düzeylerini sağlar (62-65). 18 yaşından küçük ve daha önce aşılanmamış olan herkes, düşük veya orta endemik olan ülkelerde yaşıyorsa aşılanmalıdır. Aşı ayrıca, sık kan ve kan ürünü alması gereken hasta grubuna, diyaliz hastalarına, solid organ transplantasyonu yapılmış kişilere, intravenöz ilaç bağımlılarına, kronik Hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin ev içi temaslılarına ve cinsel partnerlerine, sağlık çalışanlarına, çok cinsel eşi olan kişilere ve endemik

bölgeye seyahat edecek olan ancak Hepatit B aşısı kürünü tamamlamamış olan kişilere seyahat öncesi uygulanmalıdır (66-68).

Ayrıca, transfüzyon için kullanılan kan ve kan bileşenlerinin taranması, HBV bulaşmasını önlemede önemli bir diğer konudur. Gereksiz ve güvensiz enjeksiyonları ortadan kaldırmaya yönelik güvenli enjeksiyon uygulamaları, HBV bulaşmasına karşı etkili stratejilerden bir diğeridir. Ayrıca, partner sayısını en aza indirmek ve bariyer koruyucu önlemler (prezervatifler) kullanmak gibi daha güvenli seks uygulamaları, bulaştan korunmada önemli konulardır. Nazokomiyal HBV enfeksiyonlarını önlemek için de sağlık çalışanlarından hastalara veya hastalardan sağlık çalışanlarına bulaşı engellemek amacı ile çeşitli önlemler ve tedavi önerileri kılavuzlara girmiştir (69).

2.8.2.HBsAg Pozitif Gebelerin İzlemi

Yenidoğan immünoprofilaksisi için bütün gebelere ilk trimesterde HbsAg taraması yapılmalıdır. Bu tarama anne için de bir şanstır. Eğer HBsAg ve anti HBs negatif sonuçlanırsa gebeye Hepatit B aşısı uygulanması önerilmelidir. Eğer HBsAg pozitif sonuçlanırsa ayrıca HBeAg, anti HBe, HBV DNA ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. HBeAg veya HBV DNA pozitif sonuçlanır veya karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülürse gebelik takibinin Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji veya Gastroenteroloji uzmanının olduğu bir merkezde yapılması sağlanmalıdır. Şekil 2.7’de gebe izlem politikası gösterilmiştir.



Şekil 2.7: Hepatit B gebe izlem politikası

2.8.3. HBsAg Pozitif Anneden Doğan Bebeğin Korunması

DSÖ 1991’de özellikle yüksek endemik ülkelerde, tüm yenidoğanların ilk dozu doğum sonrası olmak üzere Hepatit B aşısı ile 3 doz aşılmasını önermiştir. 1997 yılında ise HBV endemisitesine bakılmaksızın tüm yenidoğanların aşılmasına geçilmiştir (70). Bu uygulamaların sonucunda anneden bebeğe bulaş oranı belirgin olarak azalmıştır. Ülkemizde Hepatit B aşı uygulaması 1998 yılında başlamıştır (70).

Annesi HBsAg negatif olan bebeklere Hepatit B aşısı bebeğin kilosu göz önünde bulundurularak yapılır. Doğum ağırlığı 2000 gr ve üzerinde olan bebekler için Hepatit B aşısının genellikle doğum sonrası ilk 24 saat içinde uygulanmış olması önerilir. Doğum ağırlığı 2000 gr altındaki bebeklerde ise aşı, bebek 1 aylık olduğunda veya 2000 gr ağırlığa ulaştığında (hangisi daha erken olursa) uygulanmalıdır. Annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa yine bebeğin kilosuna bakılır; 2000 gr ve üzerindeki bebeklere ilk 12 saat içinde Hepatit B aşısı uygulanır ve anneden HBsAg testi bakılır. Annenin HBsAg sonucu pozitif sonuçlarsa HBIG 7 gün içinde bebeğe uygulanabilir. Bebeğe 0, 1, 6. aylarda aşı uygulanır. Bebeğin kilosu 2000 gr altında ise de doğum sonrası bebeğe hem Hepatit B aşısı hem de HBIG ilk 12 saatte uygulanır, anneden HBsAg testi için kan alınır ve 0, 0, 1, 6. aylarda aşı uygulanır. Annesi HBsAg taşıyıcı olan bebeklerin hepsine term veya preterm olmasına bakılmaksızın Hepatit B aşısı ve

HBIG doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde yapılmalıdır. 2000 gr ve üstündeki bebeklere daha sonrasında 1. ve 6. Aylarda doz tekrarı yapılarak toplamda 3 doza tamamlanır. 2000 gr altındaki bebeklere ise doğum esnasında yapılmış olan aşı sayılmadan 0, 1, 6. aylarda doz tekrarı yapılarak toplam 4 doza tamamlanır (71) (Şekil 2.8). Bu uygulama ile bebek korunma oranı %95'e kadar çıkmaktadır (13,71).

Rutinde, HbsAg negatif annelerin bebeklerinde anti HBs titresi bakılmazken, HbsAg pozitif anne bebeklerine son aşı dozundan en erken 1 ay sonra HBsAg ve anti HBs titresi bakılmalıdır. Anti HBs düzeyi 10 IU/mL altında saptanırsa bir doz hatırlatma Hepatit B aşısı uygulanmalıdır.



Şekil 2.8: Hepatit B aşı uygulama algoritması (Uptodate Hepatitis B and Pregnancy Aug 2016 ve Schillie, Sarah, et al. "Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64.39 (2015): 1118-20. uyarlanmıştır)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2013-01/01/2019 tarihleri arasında kronik Hepatit B tanılı annelerden doğan bebeklerin, doğum sonrası aşı ve immunglobulin uygulanma durumu ve uygulanma saati, bebeklerin Hepatit B aşısına antikor cevabı, antikor oluşmaması veya kronik Hepatit B gelişmesi halinde bu durumları etkileyen risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirildiği, antikor yanıtı olmayanların aşılanmasını ve yakalanan kronik Hepatit B vakalarının çocuk gastroenteroloji poliklinik takiplerini sağlamak üzere bir müdahale çalışması olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğumhane ve çocuk gastroenteroloji polikliniğinde yürütülmüştür. Hastanemiz sosyoekonomik açıdan, ağırlıklı olarak düşük orta sosyoekonomik grup olmak üzere tüm hastalara hizmet sunmaktadır. Hastane bebek dostu hastane sertifikasına sahiptir. Annelere doğum, bebek bakımı, anne sütü, emzirme eğitimi ve benzeri birçok konuda eğitim verilmektedir. Hastanemizde 1 adet çocuk gastroenteroloji uzmanı aktif olarak çalışmakta ve gastroenterolojik hastalıkların poliklinik takipleri ve gereklilik halinde servis yatışları yapılarak tedavileri yapılabilmektedir.

3.3.Etik Kurul

Çalışma izni için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'na başvuru yapıldı. Kurulun 20.05.2019 tarihli kararı ile izin alındı. Etik kurul kararı ekte gösterilmiştir.

3.4. Hasta Grubu

Çalışmaya 01/01/2013-01/01/2019 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kronik Hepatit B tanılı anneden doğan ve çocuk gastroenteroloji polikliniğinde takibe alınmış 55 çocuk dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Kronik Hepatit B tanılı anneden doğmuş olmak.

•01/01/2013-01/01/2019 tarihleri arasında İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğmuş olmak.

- HBsAg, anti HBs düzeyleri ELISA ile tetkik edilmiş olmak.

- AntiHBs titresi IU/ml (internasyonal ünite/mililitre) olarak tetkik edilmiş olmak.

Hariç tutulma kriterleri;

- Kronik Hepatit B tanılı anneden doğmamış olmak.

- HBsAg, anti HBs düzeylerinden herhangi bir tanesi ELISA ile tetkik edilmemiş olmak.

- AntiHBs titresi IU/ml (internasyonal ünite/mililitre) olarak tetkik edilmemiş olmak.

Çalışmaya katılan 55 hastada ayrıca Anti HCV, Anti HIV, AST ve ALT düzeyleri de değerlendirilmiştir fakat bu tetkikler çalışmaya katılma kriteri olarak değerlendirilmemiştir.

3.5. Veri Toplama

Bu çalışma için hastane bilgisayar kayıt sisteminden kronik Hepatit B tanılı anne ve bebeklerinin bilgileri tarandı. Kayıtlardan,

- Annenin gebelik yaşı,
- Anne Hepatit B tetkikleri,

- Annenin ek viral hastalık tetkikleri (Hepatit C, HIV)
- Doğum şekli
- Bebek doğum ağırlığı,
- Bebek doğum haftası,
- Hepatit B aşısı ve immunglobulin uygulanma zamanı,
- Doğum odası banyo yapılma durumu
- Bebeğin Hepatit B tetkikleri
- Bebeğin ek viral hastalık tetkikleri (Hepatit C, HIV)
- Bebeğin karaciğer fonksiyon tetkikleri (AST,ALT)

bilgilerine ulaşıldı.

Hastane kayıtlarından ailelerin telefon numaralarına ulaşıldı ve çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edip etmedikleri soruldu.

Çalışmaya katılmayı kabul edenlere:

- Bebeğin aşı takvimi
- Annenin Hepatit B için kontrol durumu,
- Bebeğin anne sütü alma süresi,
- Bebeğin boy ve kilosu
- Annenin gebelik sırasında takipli olma ve ilaç kullanım

durumu soruldu.

HbsAg ve anti HBs bakılmamış olan bebekler tetkik yapılmak üzere bilgi verilerek hastaneye çağrıldı. Kabul eden ailelerin bebeklerinden tetkikler yollandı.

Çalışmada test sonucu HBsAg değeri ≥ 1.0 olanlar pozitif, <0.9 olanlar negatif olarak değerlendirildi. Anti HBs test sonucu antikor titresini >10 IU/ml olanlar pozitif, <10 IU/ml olanlar negatif olarak değerlendirildi. Anti HCV değeri >1.0 olanlar pozitif, <0.9 olanlar negatif olarak değerlendirildi. AST ve ALT için belirlenmiş normal değer aralıkları 0-40 U/L (ünite/litre) olarak alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences- SPSS 25” yazılımı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran hesaplamalarının yanısıra parametrik değişkenlerin karşılaştırmasında Student t testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ve Fisher exact test ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi



4. BULGULAR

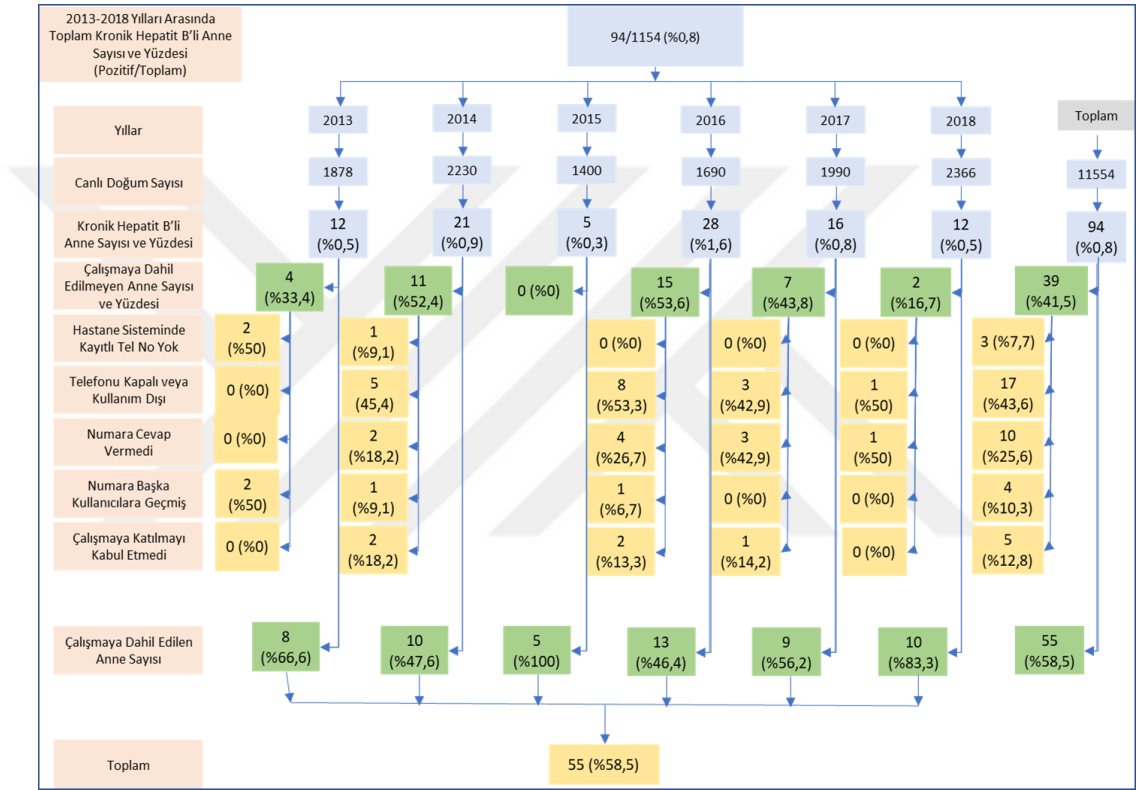
İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2013-01/01/2019 tarihleri arasında kronik Hepatit B tanılı annelerden doğan bebekler çalışmaya alındı. Hastanemizde 2013 yılında 1878, 2014 yılında 2230, 2015 yılında 1400, 2016 yılında 1690, 2017 yılında 1990, 2018 yılında 2366 olmak üzere toplam 11554 canlı doğum gerçekleşti. Kayıtlardan bu tarihler arasında toplam 94 kronik Hepatit B'li annenin doğum yaptığı bilgisine ulaşıldı. Bunlardan 12 tanesinin 2013, 21 tanesinin 2014, 5 tanesinin 2015, 28 tanesinin 2016, 16 tanesinin 2017, 12 tanesinin 2018 yılında doğum yapmış olduğu görüldü.

Bu annelerin telefon numaraları hastane kayıtlarından tarandı. 94 anneden 55 tanesine (%58,5) telefonla ulaşıldı ve çalışmayı kabul etti. Bu kişiler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeyen 39 anneden (%41,5) 3 tanesinin (%7,7) hastane sisteminde kayıtlı telefon numarası bulunamadı. 17 tanesinin (%43,6) telefonunun kapalı veya kullanım dışı olduğu, 10 tanesinin (%25,6) telefon numarasının cevap vermediği, 4 tanesinin (%10,3) telefon numarasının başka kullanıcılara geçtiği görüldü. 5 tanesine (%12,8) ulaşıldı, gerekli bilgilendirme yapıldı ancak çalışmayı kabul etmediklerinden çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmaya dahil edilen 55 anneden %14,5'inin (n=8) 2013 yılında, %18,2'sinin (n=10) 2014 yılında, %9,1'inin (n=5) 2015 yılında, %23,6'sının (n=13) 2016 yılında, %16,4'ünün (n=9) 2017 yılında ve %18,2'sinin (n=10) 2018 yılında doğmuş olduğu görüldü. Tablo 4.1'de yıllara göre canlı doğum sayısı, kronik hepatit B'li anne sayısı ve çalışmaya katılan kişi sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir. Şekil 4.1'de kronik Hepatit B'li olan annelere ulaşamama nedenlerinin sayı ile yüzdeleri ve ulaşılan anne sayıları ve yüzdeleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Yıllık canlı doğum sayısı ve çalışmaya alınan kişi sayısının yıllara göre dağılımı

Yıl	Canlı Doğum Sayısı	Kronik Hepatit B'li Anne Sayısı	Kronik Hepatit B'li Anne Yüzdesi	Çalışmaya Katılan Kronik Hepatit B'li Anne Sayısı	Çalışmaya Dahil Edilen Anne Oranı	İlgili Yılın Toplamdaki Ağırlığı
2013	1878	12	%0,6	8	%66,6	%14,5
2014	2230	21	%0,9	10	%47,6	%18,2

2015	1400	5	%0,3	5	%100	%9,1
2016	1690	28	%1,6	13	%46,4	%23,6
2017	1990	16	%0,8	9	%56,2	%16,4
2018	2366	12	%0,5	10	%83,3	%18,2
TOPLAM	11554	94	%0,8	55	%58,5	%100



Şekil 4.1: Yıllara göre kronik Hepatit B olan ulaşılan ve ulaşılamayan anne sayıları ve yüzdeleri

Çalışmaya alınan annelerin gebelik yaş ortalaması $29,9 \pm 6$, gebelik haftası ortalaması $37,7 \pm 1,7$, bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $3163 \pm 558,1$ gr, annelerin ortalama gebelik sayısı 3 (min:1, max:7) olarak saptandı. Tablo 4.2’de bu ortalama ve ortalama değerler gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Anne gebelik yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve annenin gebelik sayısı ortalamaları ile ortanca değerleri

ANNE VE BEBEKLERE AİT ÖZELLİKLER	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Ortanca, Min-Maks)
Anne Gebelik Yaşı (Yıl)	29,9 $\pm$ 6 30, (18-44)
Gebelik Haftası (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	37,7 $\pm$ 1,7 38, (31-40,3)
Doğum Ağırlığı (gr)	3163 $\pm$ 558,1 3220, (1355-4220)
	Ortanca (Min- Maks)
Gebelik Sayısı	3 (1-7)

Tablo 4.3’de annelerin yaşlarının, bebeklerin cinsiyetlerinin, annenin gebelik haftasının, bebeklerin doğum kiloları ve şekillerinin, bebeklere Ig uygulanma saatlerinin, doğum odası banyo yapılma durumlarının ve bebeklerin anne sütü ile beslenme sürelerinin dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Anne ve bebeklerin çalışma parametrelerinin dağılımı

		n	%
Anne yaşı (Yıl)	<30	25	45,4
	$\geq$ 30	30	54,6
Cinsiyet	Kız	22	40,0
	Erkek	33	60,0
Gebelik Haftası	<37	13	23,6
	$\geq$ 37	42	76,4
Doğum Kilosu	<2000 gr	2	3,6
	$\geq$ 2000 gr	53	96,4
Doğum Şekli	NSVD	31	56,4
	C/S	24	43,6

İg Yapılma Saati	≤ 12 saat	46	83,7
	>12 saat	9	16,3
Doğum Odası Banyo Durumu	Yapıldı	23	41,8
	Yapılmadı	32	58,2
Anne Sütü Alma Süresi	<6 ay	7	12,7
	≥ 6 ay	48	82,3

Çalışmaya alınan annelerin %45,4'ü (n=25) 30 yaş altında, %54,6'sı (n=30) 30 yaş ve üzerideydi. Şekil 4.2'de anne yaşı dağılımları gösterimiştir.



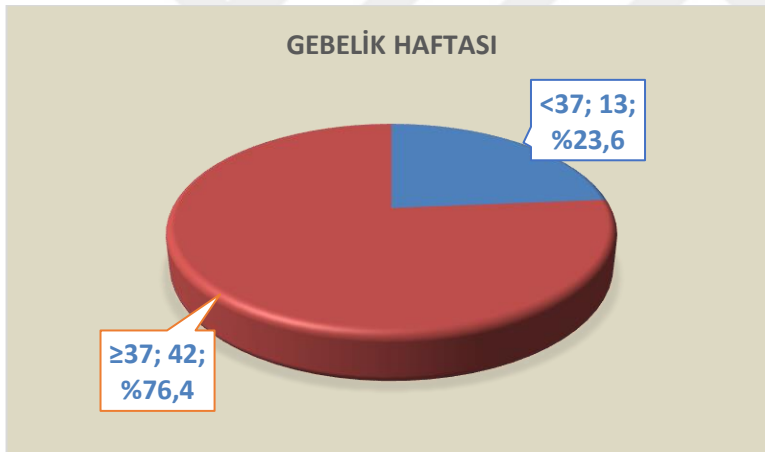
Şekil 4.2: Anne gebelik yaşı dağılımı

Bebeklerin %40'ı (n=22) kız, %60'ı (n=33) erkekti. (Şekil 4.3)



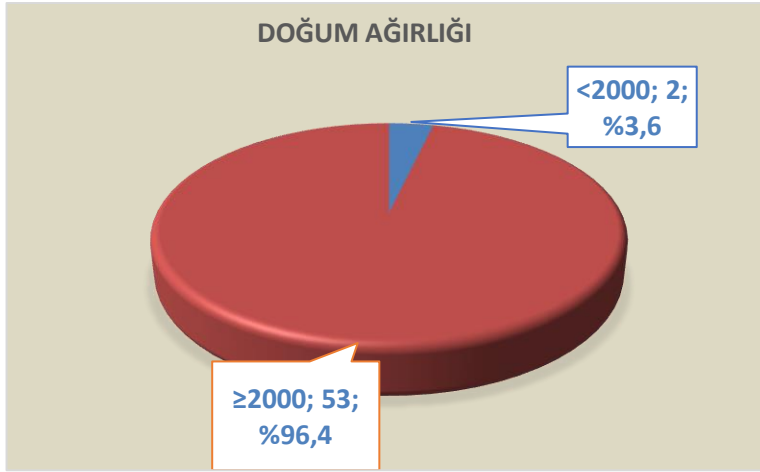
Şekil 4.3: Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya katılan annelerin %23,6'sı (n=13) 37 gebelik haftasının altında, %76,4'ü (n=42) 37 ve üstü gebelik haftasında doğum yapmıştı. (Şekil 4.4)



Şekil 4.4: Gebelik haftası dağılımı

Bebeklerin %3,6'sının doğum tartısı (n=2) 2000 gram altında, %96,4'ünün doğum tartısı (n=53) 2000 gram ve üstündeydi. (Şekil 4.5)



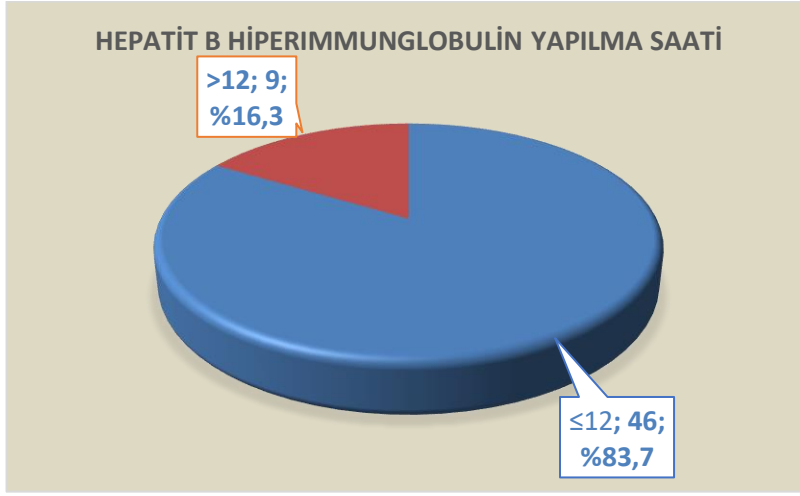
Şekil 4.5:doğum ağırlığı dağılımı

Doğumların %56,4'ü (n=31) Normal Spontan Vajinal Doğum (NSVD) ile, %43,6'sı (n=24) Sezaryen (C/S) ile gerçekleşti. (Şekil 4.6)



Şekil 4.6:Doğum şekli dağılımı

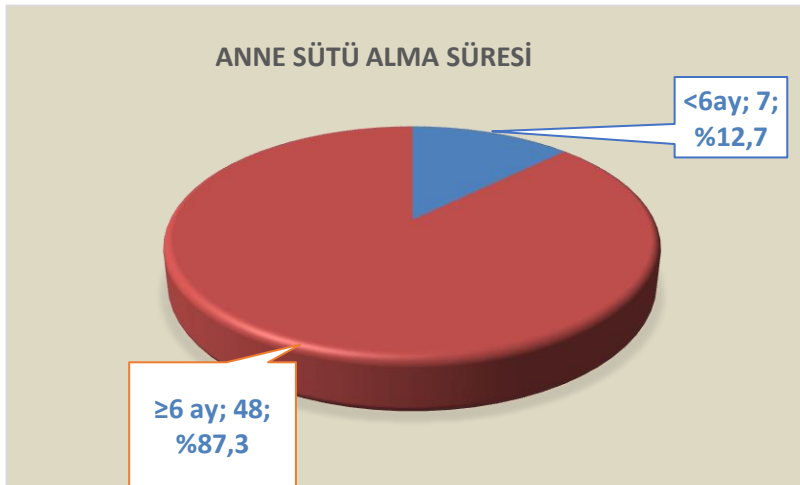
Bu bebeklerin hepsine Hepatit B aşısı ve HBIG uygulanmıştı. Hepatit B aşısının hepsine doğduktan hemen sonra, HBIG'in ise bebeklerin %83,7'sine (n=46) doğum sonrası ilk 12 saatte, %16,3'üne (n=9) 12 saatten sonra uygulanmış olduğu görüldü. (Şekil 4.7)



Şekil 4.7: Hepatit B Hiperimmunglobulin uygulanma saati dağılımı

Bebeklerin %41,8'ine (n=23) doğum odasında banyo yaptırılmış, %58,2'sine (n=32) yaptırılmamıştı. Yaptırılmayan bebekler doğum sonrası müdahale gerektiren veya annenin hepatit durumu sonradan öğrenilen bebeklerdi.

Ailelerden alınan bilgilere göre bu bebeklerin %12,7'sinin (n=7) 6 aydan az, %87,3'ünün (n=48) 6 ay ve üzerinde anne sütü almış olduğu görüldü. (Şekil 4.8)



Şekil 4.8: Bebeklerin anne sütü alma süresi dağılımı

Telefonla arama sonrası 2000 gr altında doğan 2 bebeğe 0, 0, 1, 6 aylarda toplam 4 doz ve 2000 gr ve üzerinde doğan 53 bebeğe 0, 1, 6 aylarda 3 doz Hepatit B aşısı şeması uygulandığı öğrenildi.

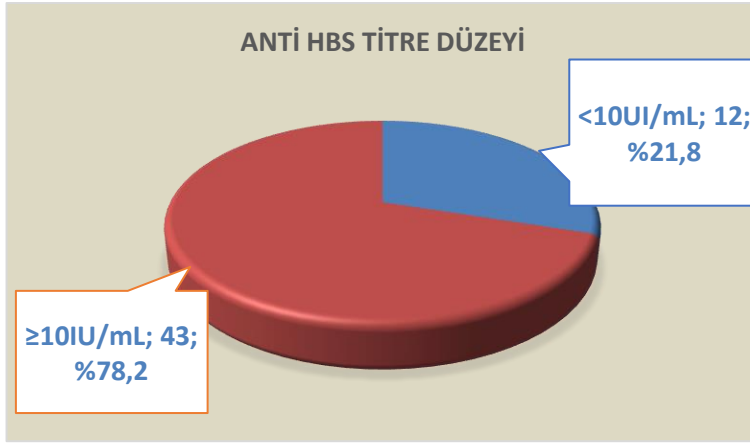
Ailelere aşılama sonrası antikor baktırmaları ve çocuk gastroenteroloji takibine girmeleri gerektiği bilgisi verilip verilmediği soruldu. Annelerin %47,2'si (n=26) doğum sonrası bu bilgilendirmenin yapıldığını belirtti. %36,4'ü (n=20) çocuk poliklinik takipleri sırasında bilgilendirildiğini söyledi. %16,4'ü (n=9) ise böyle bir bilgilendirme yapılmadığını veya hatırlamadıklarını belirtti. Takibe girmeyen ve tetkikleri baktırmayan 9 aileye telefonla bilgi verilerek hastaneye davet edildi ve tetkiklerin bakılması önerildi. Ailelerin hepsi kabul etti. Tetkikleri alınarak çocuk gastroenteroloji poliklinik takibine başlandı.

Sonuçlar incelendiğinde kronik Hepatit B'li anneden doğan bu 55 bebeğin tetkiklerinin, 8 tanesine (%14,5) 0-12 ay arasında, 19 tanesine (%34,5) 12-24 ay arasında, 3 tanesine (%5,4) 24-36 ay arasında, 7 tanesine (%12,8) 36-48 ay arasında ve 18 tanesine (%32,8) 48 aydan sonra bakıldığı görüldü.

Çalışmaya alınan 55 bebeğin 2 tanesinde (%3,6) HbsAg pozitifliği saptandı. HBsAg'si negatif olan 53 (%96,4) olgunun titre düzeyi 0.42 ile 0.83 arasında değişmekte olup, ortalaması $0,55 \pm 0,08$, medyanı 0.54'dü. HBsAg'si pozitif olan iki olgunun titre düzeyleri 83,67 ve 86,20, ortalama $84,93 \pm 1,78$ 'di.

HbsAg'si pozitif olan her iki bebeğin de annelerinin gebelik sırasında HBeAg'sinin pozitif, HBV DNA>100 000 000 kopya olduğu görüldü.

Olguların 43 tanesinin (%78,2) koruyucu anti HBs antikor titresine sahip olduğu (≥ 10 UI/mL), 12 tanesinin (%21,8) ise koruyucu antikor titresine sahip olmadığı (< 10 UI/mL) görüldü. (Şekil 4.9)



Şekil 4.9: Anti HBs titre düzeyi dağılımı

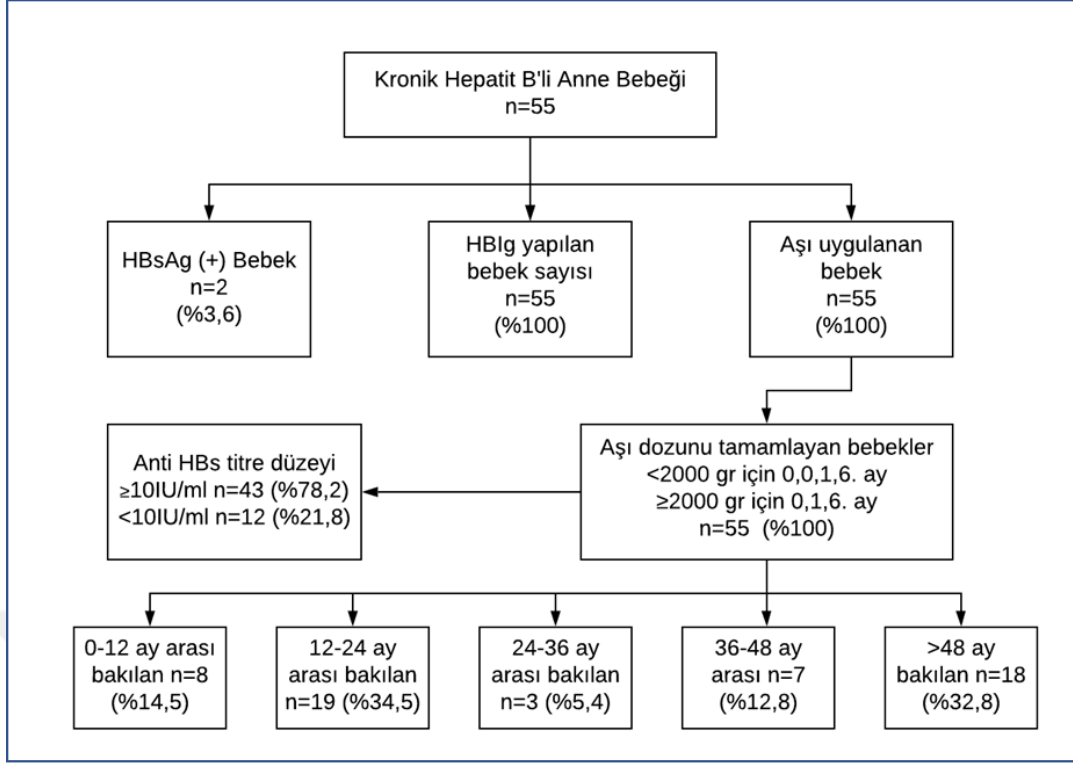
Bakılan anti HBs titre düzeyi 0 ve 795 IU/mL arasında değişmekte olup ortalaması $94,3 \pm 144,9$ IU/mL, medyanı 38,6 IU/mL olarak bulunmuştur. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Bebeklerin Anti HBs titre ortalama değeri ve dağılımı

	Min- max	Ortalama±Standart Sapma	Medyan
AntiHBs düzeyi (IU/mL)	0-795	$94,3 \pm 144,9$	38,6

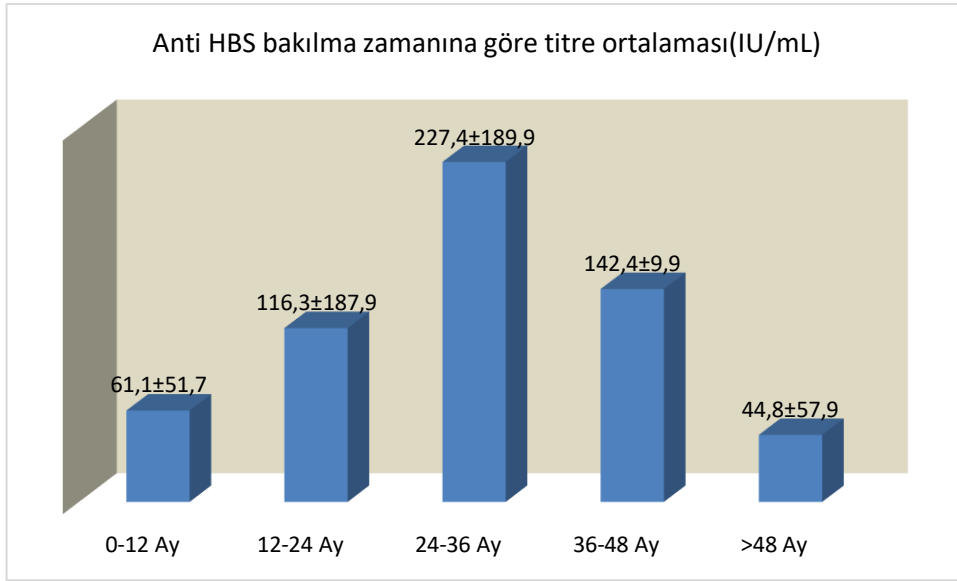
Koruyucu antikor titresine sahip olmayan 12 bebekten dördü preterm, sekizi term bebeklerdi.

Şekil 4.10'da çalışmaya dahil edilen bebeklerin HBsAg, HBIG ve aşı uygulama durumları, antijen ve antikor sonuçları ve izlemi gösterilmiştir.



Şekil 4.10: Çalışmaya alınan bebeklerin HBsAg, HBİG ve aşı uygulama, anti HBs durumları ve izlemi

Tetkik baktırma zamanlarına göre anti HBs titrelerine bakıldığında anti HBs ortalaması 0-12 ay arası bakılanlarda $61,1 \pm 51,7$ IU/mL, 12-24 ay arası bakılanlarda $116,3 \pm 187,9$ IU/mL, 24-36 ay arası bakılanlarda $227,4 \pm 198,9$ IU/mL, 36-48 ay arası bakılanlarda $142,4 \pm 9,9$ IU/mL, 48 aydan sonra bakılanlarda ise $44,8 \pm 57,9$ IU/mL olarak bulundu. (Şekil 4.11)



Şekil 4.11:Tetkik bakılma zamanına göre Anti HBs titre dağılımı

Tablo 4.5:Anne ve bebeklerin özelliklerine göre anti HBs titre değerlendirilmesi

Anti HBs titre (IU/mL)				
		Ortalama±standart sapma	Medyan	p
Anne yaşı (Yıl)	<30	88,9±125,2	39,5	0,803
	≥30	98,8±161,5	35,7	
Cinsiyet	Kız	58,4±78	34,5	0,135
	Erkek	118,2±173,1	54,6	
Gebelik Haftası	<37	96,7±213,2	23,5	0,946
	≥37	93,5±119,8	40,5	
Doğum Kilosu	<2000 gr	37,2±23,1	37,2	-
	≥2000 gr	96,4±147,2	38,6	
Doğum Şekli	NSVD	103,7±174,8	38,6	0,590
	C/S	82,1±95,8	45,7	
İg Yapılma Saati	≤12 saat	94,3±150,3	36	0,995
	>12 saat	94,0±121,1	54,6	
Doğum Odası Banyo Durumu	Yapıldı	72,8±88,2	38,6	0,356
	Yapılmadı	109,7±174,5	40,5	

Anne Sütü Alma Süresi	<6 ay	145,4±290,1	23,5	0,323
	≥6 ay	86,8±113,7	40,5	

Anne ve bebeklerin özelliklerine göre anti HBs titre düzeyleri karşılaştırıldığında;

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

Bebek cinsiyetlerine göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gebelik haftasına göre anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Doğum şekline göre anti HBs titre düzeylerinde NSD ve C/S arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

HBIG yapılma saatlerine göre ilk 12 saatte ve sonrasında yapılan bebeklerin anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Doğum odasında banyo yaptırılanlar ve yaptırılmayanların anti HBs titre düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Anne sütü ile beslenme süresine göre anti HBs titre düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Doğum kilosu 2000 gr altında olan bebek sayısı yetersiz olduğundan dolayı karşılaştırma yapılamamıştır.

Kronik Hepatit B tanılı 55 anneden 45 tanesinin (%81,8) gebelikleri sırasında Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji veya Gastroenteroloji uzmanı tarafından takip edildiği, 38 tanesinin (%69,1) gebeliği sırasında ilaç kullandığı öğrenildi. İlaç kullanan annelerin %89,5'unun (n=34) Tenofovir, %10,5'inin (n=4) Lamivudin kullanmakta olduğu bilgisi alındı. Tablo 4.6'da annelerin takip ve ilaç kullanma durumları gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Annelerin gebelikte Hepatit B takip ve ilaç kullanım durumu

		n	%
Gebelikte takip durumu	Takipli	45	81,8
	Takipsiz	10	18,2
Gebelikte ilaç kullanımı	İlaçsız	17	30,9
	Lamivudin	4	7,3
	Tenofovir	34	61,8

Annelerin takipli olma durumu ile bebeklere takip yaptırma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$). Annelerin ilaç kullanma ve bebeklere takip yaptırma durumu arasında aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$). Kendi takiplerini yaptıran ve ilaç kullanımı mevcut olan annelerin takipli olmayan annelere göre belirgin oranda yüksek düzeyde bebeklerin takiplerini yaptırdığı görülmüştür. Tablo 4.7’de bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Annenin hepatit B için tıbbi takip ve ilaç kullanım durumu ile bebeğe tıbbi takip yaptırma ilişkisi

Annenin gebelikte takipli olma durumu			
	takipli	Takipsiz	p
Bebek takipli	%95,5 (n=43)	%30 (n=3)	<0.001
Bebek takipsiz	%4,5 (n=2)	%70 (n=7)	<0.001
Annenin gebelikte ilaç kullanma durumu			
	İlaç kullanımı var	İlaç kullanımı yok	p
Bebek takipli	%100 (n=38)	%47,0 (n=8)	<0.001
Bebek takipsiz	%0 (n=0)	%53,0 (n=9)	<0.001

Kronik Hepatit B’li anne bebeklerinin sadece anne sütü alma süresi ortalama yaşı 2,1 ay ve toplam anne sütü alma süresi $14,8 \pm 8,9$ ay olarak saptandı. Tablo 4.8’de bebeklerin sadece anne sütü alma süresi ve toplam anne sütü alma süresi gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kronik Hepatit B’li anne bebeklerinin anne sütü alma durumları

Beslenme	Ortanca
Sadece anne sütü alma süresi (Ay)	2,1
	Ortalama $\pm$ standart sapma Ortanca
Anne sütü alma süresi (Ay)	$14,8 \pm 8,9$ 13

Tablo 4.9’de çalışma grubunun sadece anne sütü alma ve toplam anne sütü alma süresi ile Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre sadece anne sütü alma ve ek besinlere başlama zamanı karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.9. Çalışma grubunun anne sütü alma sürelerinin TNSA 2018 verileri ile karşılaştırması

	Çalışma Grubu	TNSA 2018
Sadece anne sütü alma süresi (Ortanca)	2,1	1,8
Toplam anne sütü alma süresi (Ortanca)	13	16,7

5. TARTIŞMA

Kronik Hepatit B dünyada sık ve önemli sağlık sorunlarından biridir. DSÖ'ne göre her yıl 257 milyon kişinin kronik Hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığı ve Hepatit B'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle her yıl yaklaşık 900.000 kişinin öldüğü düşünülmektedir. Ülkemiz orta endemisite sınıfında yer almaktadır. Kronikleşme, dolayısı ile komplikasyon gelişme riski, enfekte olma yaşı düştükçe artmaktadır (73,74). Enfekte olma durumunda yenidoğan döneminde %80-90 oranında, küçük yaşlarda (1-4 yaş) %30'larda, erişkinlerde ise %5 oranında kronikleşme görülmektedir. Bu nedenle virusla erken yaşta karşılaşmayı önlemek Hepatit B'den korunmada en önemli basamaklardan biridir. Bu açıdan Hepatit B aşısının rutin olarak bütün yenidoğan çocuklara uygulanması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gebelerin HBV açısından taranması, taşıyıcı ve hasta annelerin saptanması ve bebeklerine doğumda Hepatit B aşısı ve HBIG uygulanması gerekmektedir (75). Bağışıklama bu bebekleri HBV enfeksiyonundan %85-95 oranında korumaktadır. Aşılama sonrası bebekler 9-15 aylık olduklarında HBsAg ve anti HBs testleri ile aşı yanıtının değerlendirilmesi ve gerekirse tekrar aşılanmaları gerekmektedir (76).

Çalışmamızda 2013-2019 yılları arasında hastanemizde kronik Hepatit B'li anneden doğan bebeklerin dökümlerini yaparak Hepatit B aşısı ve immunglobulin cevaplarının ve muhtemel risk faktörlerinin incelenmesini, tekrar aşı gereken çocukların tespit edilerek aşı yapılmasını ve tedavi edilmesi gereken çocuklara gerekli tedavi ve takip hizmetinin verilebilmesini amaçladık.

Dünyada ve Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalara bakıldığında Hepatit B seroprevalansının çalışma yapılan bölge ve yıllara göre değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Kaya ve arkadaşları 2004-2007 yılları arasında Trabzon ilinde 12092 kan donöründe yaptığı çalışmada Hepatit B seroprevalansını %1.6 olarak göstermişlerdir (77). Araz ve arkadaşları 2003-2005 yılları arasında Gaziantep'te 11840 gebe ile yaptıkları çalışmada Hepatit B seroprevalansını %2.1 olarak göstermişlerdir (78). Köksaldı ve arkadaşları 2009 yılında Hatay ilinde yaptıkları çalışmada 5410 gebe kadında Hepatit B seroprevalansını %1,5 olarak göstermişlerdir (79). Köse ve arkadaşları 2010-2011 yılları arasında İzmir'de 2003 gebe ile yaptıkları çalışmada Hepatit B seroprevalansını %1.14 olarak göstermişlerdir (80). Furuncuoğlu ve arkadaşları 1995-2005 yılları arasında doğum yapmış 7605 gebeyi 1995-2001, 2002-

2008 ve 2009-2015 yılları arasında doğum yapanlar olarak 3 çalışma periyoduna ayırmışlar ve seroprevalansın ilk ve son çalışma periyodu arasında %2.6'dan %0.8'e düştüğünü gösterilmişlerdir (81). Dünyada yapılmış çalışmalara bakıldığında Yunanistan'dan 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada Ioannis ve arkadaşları doğurganlık döneminde 13581 kadında HBV taraması yapmışlar ve HBsAg oranını %1.156 bulmuşlardır (82). Jensen ve arkadaşlarının düşük endemisite bölgesinde yer alan Danimarka'da yaptıkları çalışmada 4098 gebenin %0.43'ünde HBsAg pozitif olarak saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda Hepatit B seroprevalansını %0.8 olarak bulduk. Bu oran düşük endemisite bölgesinde yapılan çalışmalara göre yüksek olmakla beraber Türkiye'de yapılan çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu durumun Hepatit B aşısının yaygınlaşması ve rutin aşı programına alınması, ayrıca toplumsal bilincin artışı ile ilgili olabileceğini düşündük.

Çalışmaya alınan bütün bebeklerin Sağlık Bakanlığı genişletilmiş bağışıklama programına göre bağışıklandığını gördük (doğumda Hepatit B aşısı ve HBIG farklı ekstremitelerden kas içi yapılmış, sonrasında 2000 gram ve üstü doğan bebekler için 0,1,6. ay, 2000 gramdan düşük doğum ağırlıklı bebekler için 0,0,1,6. ay aşı şemasına uygun olarak aşıları yapılmıştı).

Dünyada, özellikle yüksek endemisite bölgelerinde HbsAg pozitif annelerden doğan bebeklere Hepatit B aşısının tek başına uygulanması ve Hepatit B aşısı + HBIG uygulanmasının koruyuculuklarının karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yang ve arkadaşları Tayvan'da yaptıkları çalışmada sadece aşı yapılan ve aşı + HBIG yapılan grupları karşılaştırmışlardır. Sonuçta asemptomatik taşıyıcılık arasında fark olmadığını ve 7. ayda bakılan anti HBs titre ortalamaları karşılaştırıldığında ise sadece aşı yapılan grubun titre ortalamalarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (84). Bu HBIG'nin aktif aşı yanıtını baskılayabileceğini düşündürmektedir. Bizim ülkemizde Sağlık Bakanlığı genelgesi doğrultusunda HbsAg pozitif anne bebeklerine doğumda Hepatit B aşısı ve HBIG rutin uygulanmaktadır. Bizim bebeklerimizin hepsine de uygulandığı için böyle bir karşılaştırma yapamadık.

Perinatal geçişte annenin HBsAg titre düzeyi, HBeAg düzeyi, anne serumunda HBV DNA kopya sayısı, kord kanındaki HBsAg pozitifliği etkilidir. HBeAg plasentadan geçebilmektedir, fakat bebeklerin çoğunda bu HBeAg 6 ay içerisinde temizlenip negatifleşmektedir. Eğer annenin viral yükü çok fazlaysa çocuk aşı ve immünglobulin uygulansa bile kronik taşıyıcı olabilmektedir. Zhang ve arkadaşlarının

Çin’de 41 HBsAg pozitif gebe ile yaptıkları çalışmada, bu gebelerin 14’ünde HBeAg pozitif, 27 gebede ise HBeAg negatif bulunmuştur. Kordon kanları incelendiğinde HbeAg pozitif anneden doğan 6 bebekte (%42.9) HbsAg pozitif bulunmuştur, HbeAg negatif anneden doğan 1 bebekte (%3.7) HBsAg pozitif bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerin intrauterin Hepatit B’ye maruz kalma ihtimallerinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Wiseman ve arkadaşlarının Avustralya’da 313 HbsAg pozitif gebenin katılımıyla yaptığı çalışmada 4 bebekte bulaş gerçekleşmiştir. Bu bebeklerin hepsinin annelerinin gebelik sırasında HBV DNA>100 000 000 kopya ve HbeAg pozitif olduğu gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da 2 bebekte bulaş gözledik ve bu bebeklerin annelerinin gebelik sırasında HBeAg’sinin pozitif, HBV DNA>100 000 000 kopya olduğunu saptadık.

Qiou ve arkadaşlarının Çin’de 4112 HbsAg pozitif annenin çocukları ile yaptığı çalışmada anneler gebelik yaşlarına göre 18-24 yaş, 25-34 yaş, 45-45 yaş olarak gruplandırılmış ve çocukların anti HBs düzeyleri anne yaş grupları ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (86). Benzer şekilde bizim çalışmamızda anneleri 30 yaş altı ile 30 yaş ve üstü olarak iki gruba ayırdık. Çocukların anti HBs düzeylerini bu gruplara göre karşılaştırdık ve benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p=0.803$).

Stephan C. Ko ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı çalışmada HbsAg pozitif anneden doğan 8654 bebek incelenmiştir. Gestasyon haftası 37 haftanın altında olanlar ve 37 hafta ve üstünde olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve aşı yanıtları değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anti HBs düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (87). Belloni ve arkadaşları HBsAg pozitif annelerden doğan 2009 bebeği 4. günde, 1 ve 6 aylık olduklarında toplam 3 doz rekombinan Hepatit B aşısı ile aşılayarak çalışma yapmışlardır. Bu bebekleri 38 hafta altı, 38 hafta ve üstü, 2500 gram altı ve 2500 gram ve üstü olarak gruplara ayırmışlar, sonrasında bu bebeklerin anti HBs düzeylerini karşılaştırmışlardır. Doğum ağırlığı ve doğum haftasıyla anti HBs titre düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (88). Bizim çalışmamızda bebekleri gestasyon haftalarına göre 37 hafta altı ve 37 hafta ve üstü olarak iki gruba ayırdık. Bu çocukların aşı yanıtlarını anti HBs titrelerine göre karşılaştırdık ve önceki çalışmaları destekler şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p=0.946$). Ancak düşük doğum ağırlıklı bebek sayısı yeterli olmadığından karşılaştırma yapamadık.

NSVD VE C/S doğum arasında perinatal bulaş bakımından farkın olup olmadığının araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yang ve arkadaşlarının Çin’de yapmış olduğu 9906 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada Hepatit B li bu 9906 annenin 5105’i C/S ile geri kalan 4801’i NSVD ile doğum yapmıştır. Bu annelerden doğan bebeklerin Hepatit B açısından serolojileri incelendiğinde perinatal HBV geçiş oranı C/S ile doğan grupta %4.37, NSVD ile doğan grupta %9.31 olarak bulunmuştur. Buna göre C/S ile doğumun perinatal bulaş NSVD doğuma göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir (89). Chang ve arkadaşlarının 10 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde de aynı şekilde C/S ile doğum NSVD ile karşılaştırıldığında C/S ile doğumda perinatal HBV bulaşının %38 daha az olduğu görülmüştür (90). Çalışmamızda perinatal bulaş olan iki bebeğimizin ikisi de NSVD ile doğmuştur. Bu durum da önceki çalışmaları desteklemektedir. Perinatal bulaş çoğunlukla uterus kasılmaları ve doğum sırasında plasentanın yırtılması neticesinde kanın fetal dolaşıma mikroperefüzyonu ile olmaktadır. Diğer olası sebepler amniyon sıvısını yutma, vajinal doğum sırasında vajinal sekresyon ve maternal kana maruz kalma olabilir. Elektif C/S ile doğumda plasental kontraksiyon ve feto-maternal kan transfüzyonu daha az olacağından bulaş riskinin daha az olduğu düşünülebilir. Anti HBs titreleri açısından karşılaştırıldığında ise NSD ve C/S ile doğan bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmedik ($p=0.590$).

Mevcut rehberlerde HBIG’in ilk 12 saatte yapılması önerilmekle beraber uygulanma saati ile koruyuculuğun değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Beasley ve arkadaşları HbsAg pozitif anneden doğan bebekleri, HBIG yapılma saati 48 saatten önce ve sonra yapılanlar olarak sınıflandırmış ve 48 saatten önce yapılanların perinatal bulaşma oranının 48 saatten sonra yapılanlara göre anlamlı düşük olduğu, anti HBs titre ortalamalarının ise anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir (91). Çalışmamıza katılan bebeklerin hepsine HBIG 24 saatten önce uygulanmıştı. Perinatal bulaş gerçekleşmiş iki bebekten bir tanesine postnatal 3. saatte diğerine postnatal 16. saatte HBIG uygulanmıştı. Bu nedenle karşılaştırma yapamadık. Anti HBs titreleri karşılaştırıldığında 12 saatten önce HBIG yapılanlarla 12 saatten sonra yapılanlar arasında titre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0.995$). Elimizdeki sınırlı verilerle kesin yorum yapmak imkansız olmakla beraber mümkün olan en kısa sürede HBIG uygulanması uygun yaklaşım olarak düşünülebilir.

Anne sütü, antikor ve lenfosit transferi yoluyla bağışıklık sistemini uyarır ve aşı yanıtını artırır. Ancak anne sütü HBsAg de taşıyabilmektedir. Bu nedenle anne sütünün HBV’li anne bebeklerinde ek risk oluşturup oluşturmadığı ve aşı yanıtına olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Hill ve arkadaşlarının kronik Hepatit B’li anneden doğan 369 bebek ile yaptığı çalışmada bebeklerin 101 tanesinin anne sütü ile beslendiği, diğer 268 bebeğin ise formül mama ile beslendiği görülmüştür. Bu bebeklerin HBV serolojilerine bakılmıştır. Sonuçta anne sütü alan bebeklerin hiçbirinde HbsAg görülmezken, formül mama ile beslenen 9 bebekte HbsAg pozitif saptanmıştır. Böylece uygun HBV profilaksisi uygulanan bebeklerin anneleri tarafından emzirilmesinin HBV bulaşı açısından ek bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir (92). Amerikan Pediatri Akademisinin önerisi de bebek doğar doğmaz HBIG ve Hepatit B aşısı uygulandıktan sonra bebeğin anne sütü ile beslenebileceği yönündedir (93). Chen ve arkadaşlarının HBV ile enfekte olmuş anneden doğan 546 bebekle yaptığı çalışmada 397 bebek anne sütü ile, kalan 149 bebek ise formül mama ile beslenmiştir. Bu bebeklerin anti HBs titreleri karşılaştırıldığında anne sütü alan bebeklerin anti HBs titre ortalamaları formül mama ile beslenenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (94). 2009 yılında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada HbsAg pozitif anneden doğan 50 bebekten 10 tanesi 6 aydan az, kalan 40 tanesi ise 6 ay ve üzerinde anne sütü ile beslenmiştir. Bu bebeklerden HbsAg pozitif olan tek bebek hiç anne sütü almamıştır. Anti HBs titreleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (95). Çalışmamızda da bebekleri anne sütü alma durumlarına göre 6 ay altında alanlar ve 6 ay ve üzerinde alanlar olarak iki gruba ayırdık. Anti HBs titre düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0.323$). Benzer şekilde HbsAg pozitif olan iki bebeğin de 6 aydan az anne sütü ile beslendiğini gözledik.

Ayrıca çalışmamızda bebeklerin sadece anne sütü alma süresi ortancasını 2,1 ay toplam anne sütü alma süresi ortalamasını $14,8\pm 8,9$ ay ortancasını 13 ay olarak gördük. Bu verileri TNSA 2018 verileri ile karşılaştırdığımızda anne sütü alma süreleri bakımından Türkiye verileri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu da bize annelerin bebeklerini anne sütü ile beslemek konusunda çekinceleri olmadığını, güvenle anne sütü vermeye devam ettiklerini düşündürdü. Bu sevindirici durumun

anne sütü politikaları, bebek dostu hastane uygulamaları, sürekli anne eēitimleri ve 1. Basamak bebek takip programlarının etkinliēi ile ilgili olabileceēini d    nd  k.

Le STT ve arkadaşlarının yaptıēı çalışmada kronik Hepatit B tanılı 451 anne ve bu annelerden doēmu  454 bebek incelenmiştir. Sonuçta kendi takiplerini düzenli yaptıran annelerin bebeklerin takibini de daha düzenli yaptırdıklarını göstermişlerdir (96). Biz de çalışmamızda bu çalışmayı destekler şekilde kendi takibini yaptıran veya ilaç kullanımı olan annelerin bebeklerinin takibini daha düzenli yaptırdıklarını g rd  k.

Çalışmamızda doēum odası banyo yaptıırılan bebeklerle yaptıırılmayan bebekler arasında anti HBs titre düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.356$). HbsAg pozitif olan her iki bebeēe de doēum odasında banyo yaptıırılmı tı. Chen ve arkadaşları 147 HbsAg pozitif gebe ile yaptıkları çalışmada doēumdan hemen sonra bebeēin cildinin hızlı bir şekilde temizlenmesinin perinatal bula  riskini azalttıēını göstermişlerdir (97). Ancak bu konuda kesin bir şeyler söyleyebilmek için daha geniş ve iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan gebelerde Hepatit B prevalansı literatüre benzer oranda %0.8 olarak bulunmuşştur. Bu oran eski tarihli yayınlara göre daha düşüktür. Bu Hepatit B aşısının yaygınlaşması ve rutin aşı programına alınması, ayrıca toplumsal bilincin artışı ile açıklanabilir. Toplumun bilinçlendirilmesi, kişilerin HBV takiplerinin düzenli yapılması ve aşı takvimine uyulması Hepatit B prevalansını azaltacaktır.
2. Çalışmaya alınan tüm bebeklere Hepatit B aşı ve HBIG'in ilk 24 saat içinde yapıldığı ve hepsinin sonrasında aşı takvimine tam uyum sağladığı görüldü.
3. Bebeklerin %83.6'sı HBV açısından poliklinik takibine alınmıştı. Kalan %16.4 aile bu konuda bilgilendirilme yapılmadığını veya unutulduklarını dile getirmişlerdi. Bebeklerin takibi ve gereklilik halinde tedaviye geç kalınmaması açısından kronik HBV'li anneler bebeklerinin takibi konusunda detaylı bilgilendirilmelidir.
4. Çalışmamızda HbsAg pozitif saptanan iki bebeğin de annesinin gebelik sırasında HbeAg değerinin pozitif olması HBV DNA kopya sayısının $> 10^5$ olması perinatal bulaşta annenin viral yükünün önemli olduğu bilgisini desteklemektedir. Bu nedenle Hepatit B tanılı gebeler yakın takip edilmeli, gereklilik halinde viral yükü azaltacak ilaç tedavisi başlanmalıdır.
5. Yaptığımız çalışmada Hepatit B aşı takvimi tamamlandıktan sonra bakılan anti HBs düzeyleri ile bebeklerin %78.2'sinde koruyucu antikor titresinin sağlandığı, %21.8'ine ise koruyucu antikor titresine sahip olmadığı görülüp 2. Kür aşı yapılması sağlandığı görülmüştür. Bu açıdan bebeklerin 9 aylıkken serolojik testlerinin bakılması büyük önem taşımaktadır.
6. C/S doğum ile NSVD doğum arasında anti HBs titreleri arasında anlamlı fark yoktu ancak HbsAg pozitif olan 2 bebeğin de NSVD ile doğmuş olduğu görüldü. Bu elektif C/S ile doğumun NSVD ile doğuma göre perinatal bulaşı azalttığı yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir.
7. HBIG yapılma saatinin HBV perinatal bulaşı önleme konusundaki çalışmalar kısıtlı olmakla beraber mümkün olan en kısa sürede uygulanması gerekmektedir.
8. Çalışmamız ilgili literatüre benzer şekilde anne sütünün HBV bulaşı açısından ek risk oluşturmadığını göstermiştir. Aşı yanıtı açısından anne sütü

alan veya almayan bebekler arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Anneler anne sütü açısından bilgilendirilmeli, güvenle anne sütü vermeye devam etmeleri konusunda desteklenmelidir.

9. Kendi takibini düzenli yaptıran, ilaçlarını düzenli kullanan annelerin bebeklerin takibini daha düzenli yaptırdığı görüldü. Bu konuda tüm branşların ve aile hekimlerinin farkındalığının artırılması, ailelere daha dikkatli bilgi ve eğitim verilmesi toplumsal HBV prevalansını düşürmede etkili olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Hepatitis B: World Health Organisation Fact Sheet. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [İnternet]
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107
3. Lee WM. Hepatitis B İnfection. N Engl J Med 1997;337:1733-45
4. CDC.A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus İnfection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents MMWR 2005;54(No.RR-16):1-32
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Mudurluğu Genişletilmiş Bağışıklama Programı Daimi Genelgesi. 13.03.2009/7941 (Güncelleme:17.11.2011)
6. Mistik R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S, editörler. Viral hepatit. İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2001. sayfa 10-55. [[Google Akademik](#)]
7. Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editörler. Viral Hepatit 2013. 1. Baskı İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2013. ss. 25–80. (Türkçe) [[Google Akademik](#)]
8. Aktuğ Demir N, Asan A, Ayaz C, et al. Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Klimik Journal. 2013;26(Suppl 1):12–9. doi: 10.5152/kd.2013.14.
9. Cunningham GF, Gant NF, Leveno KJ, et al. Williams Obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Gastrointestinal Disorders; pp. 1273–1306. [[Google Scholar](#)]
10. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. World J Hepatol. 2014;6:538–48. doi: 10.4254/wjh.v6.i8.538.
11. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. World J Hepatol. 2014;6:643–51. doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
12. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.pp: 335-55
13. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332:328-36
14. Doğan Y, Aygun D, Akarsu S ve ark. Fırat Tıp Merkezine getirilen olgularda hepatit B enfeksiyonunun dikey geçişinin önlenmesinde immunoprofilaksinin rolü. Turk Ped Arş 2007; 42: 70-3
15. Beckers K, Schaad B, Heininger U. Compliance with antenatal screening for hepatitis B surface antigen carrier status in pregnant women and consecutive procedures in exposed newborns. Eur J Pediatr 2004; 163: 654-57
16. Chang MH. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. Hepatol Int 2008; 2:S28–S36
17. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis. 2002;2(7):395-403
18. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatiti B virus infection. Clin Microbiol Rev. 1999; 12:351-66.
19. Akut ve Kronik HBV İnfeksiyonunda Doğal Seyir, Güncel Gastroenteroloji 14/2 , s.54
20. Kıyan M. Hepatit B virusü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2003'te. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2003:86-120.
21. Dündar İ, İnal S, Tabak F (Editörler). Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler, Viral Hepatit 2005 :10-20.
22. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio 2000;64:51-68.
23. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.
24. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2923–2970.
25. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. Semin Liver Dis 2004;24(1):3-10 .

26. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
27. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Serter D (Editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları'nda. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: p.175-206.
28. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478.
29. Wyngarden JB, Smith LH, Bennet JC. *Textbook of Medicine*: 19th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 763-7.
30. Berkow R. *The Merc Manual of Diagnosis and Therapy*, 15th edition. Merck Sharp & Dohme Research Lab. 1987: 857-63.
31. Özden H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997;(1):1-18.
32. Carman VF, Thomas HC: Genetic variation in HBV, *Gastroenterol*. 102: 711,1992.
33. Koff RS: Problem Hepatitis viruses. The mutants. *Am. J. Medicine* 96 (Suppl.A) 1994; 525.
34. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, Ankara, 2007 sy:108-17
35. Synder J, Pickering LK. Hepatitis B. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. (edited by Richard E). WB Saunders 2004. pp:1327-9
36. Yalcın I. Viral Hepatitler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (eds) *Pediatric*. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2002; cilt 1. sy:564-5
37. Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, eds. *Medical Microbiology*, 4th ed. Galveston, TX, The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996:849-863.
38. Eddleston AL, Dixon B (eds). *Interferans in the treatment of chronic virus hepatitis*. Panine Press, 1990.
39. Ilcin E ve ark. Diyarbakır ili kırsal kesiminde 10 ve yukarı yaş gruplarında HBsAg ve Anti-HBs dağılımı. *Türk. Hij. Biol. Derg.* 1990; 145-152.
40. Sobeslauskys O. Prevalance of markers of Hepatitis B infection in various countries, a WHO collobarative study. *Bull WHO*, 1998; 58: 621-628.
41. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies*. September 2010
42. Mısıktık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2007; 20 (özel sayı 1): 61-3.
43. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. (AASLD) Oct29-Nov2 2010, Boston. (Poster presentation, No. 789)
44. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Türk J Gastroenterol*. 2009; 20: 1-2.
45. Taşyaran M. Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. Tekeli E, Balık İ, Tabak F (Editörler) *Viral Hepatit 2007*'de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:118-122.
46. Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1279-1297.
47. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A,B, C,D,E and Newer Hepatitis Agents In: Gershon A, Hotez P, Katz S: *Krugman's Infectious Diseases of Children* .11th ed. Mosby 2004 .pp:17-55
48. Sherlock S. Serum enzyme tests. *Disease of the liver and the bilier system*. 7th ed, 1985; 26.
49. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:1500-6.
50. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (editör). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.
51. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-35.
52. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001;41: 329
53. Ökten A. B tipi hepatit (Klinik gidiş ve tedavisi) "Viral Hepatit 94, Ed. Kaya Kılıçturgay". *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 1994; 107.

54. Yenen O.Ş. Akut viral hepatitler. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1148-1189.
55. Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1109-1126.
56. Badur S: Hepatit B virüsünün yapısı ve enfeksiyonların seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma sempozyumu* Şubat 1990; 8-23.
57. Özacar T. Hepatit B virusü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde*. 3.baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1882-1904.
58. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006;44:71-76.
59. Badur S: “ Ülkemizde Viral Hepatitlerin durumu” *Viral Hepatit 94*. Ed. Kaya Kılıçturgay s: 17-21. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 1994.
60. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*, 2005;54(16):1-32.
61. Altındaş, M., Yoldaş, Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit*, 2013:161-80.
62. Amirzargar, A. A., Mohseni, N., Shokrgozar, M. A., Arjang, Z., Ahmadi, N., Behzadi, M. Y. et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian Journal of Immunology*, 2008;5(2):92.
63. Viviani, S., Jack, A., Hall, A., Maine, N., Mendy, M., Montesano, R. et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection: against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999;17(23-24):2946-50. 59
64. Bialek, S. R., Bower, W. A., Novak, R., Helgenberger, L., Auerbach, S. B., Williams, I. T. et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(10):881-5.
65. Wong, V.W., Reesink, H., Ip, H. H., Lelie, P. N., Reerink-Brongers, E., Yeung, C. et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, 1984;323(8383):921-6.
66. Beasley, R.P., Shiao, I-S., Stevens, C., Meng, H-C. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *The Lancet*, 1975;306(7938):740-1.
67. Control CfD. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1988;37(24):377.
68. Mast, E., Weinbaum, C., Fiore, A., Alter, M., Bell, B., Finelli, L. et al. Centers for Disease Control and Prevention (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 II: immunization of adults. *MMWR Recomm Report*, 2006;55:1-33.
69. Holmberg, S. D., Suryaprasad, A., Ward, J. W. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus–infected health-care providers and students. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2012;61(3):1-12.
70. Tosun, S. *Hepatit B Aşılması, Dünyadaki ve Ülkemizdeki Durum*, 2009 [Available from: http://www.anadoluisagligi.com/img/file_1196.pdf].
71. Schillie, S., Murphy, TV., Fenlon, N., Ko, S., Ward, J.W. Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers. *MMWR Morb Mortal Wkly Report*. 2015;64(39):1118-20.
72. Stevens, C. E., Toy, P. T., Tong, M. J., Taylor, P. E., Vyas, G. N., Nair, P. V. et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *Jama*, 1985;253(12):1740-5.
73. Tiollais P, Buendia MA. Hepatitis B virus. *Scientific Am* April 1991; 48-54.
74. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1486- 1500
75. Kuru U, Turan O, Kuru N. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(3): 248-51

76. Euler GL, Copeland JR, Rangel MC et al. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2):123-9.
77. Kaya S. Kan donörlerinde Hepatit B virusu, Hepatit C virusu ve insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve sifilis sıklığı. *Klinik Derg* 2008;21:65-68.
78. Araz NC, Dikensoy E. Seroprevalence of hepatitis B among pregnant women in Southern Turkey. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 176-177.
79. Köksaldı Motor V, Evirgen Ö, Aksakal M, ve ark. Hatay Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'ne başvuran kadınlarda hepatit B ve hepatit C seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi* 2010;16: 53-56.
80. Köse S, Gül S, Tatar B, Temur B, Göl B. İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran gebe kadınlarda HBV, HCV ve HAV seroprevalansları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(1): 21 – 28
81. Furuncuoglu Y, Bolukbas FF, Bolukbas C, et al. 1995-2015 yılları arasında Türkiye'de hamile kadınlarda HBV enfeksiyonu prevalansındaki değişiklikler: 20 yıllık bir değerlendirme. *Postgrad Med J*. 2016; 92 : 510–3. doi: 10.1136 / postgradmedj-2015-133876.
82. Elefsiniotis IS, Gylnoy I, Magaziotou I, Pantazis KD, Fotos NV, Kada HH, Saroglou G. HBeAg negative serological status and low virological replication levels characterize chronic hepatitis infected women reproductive age in Greece: A one-year prospective single center study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(31): 4879-4882.
83. Jensen L, Heilmann C, Smith E, ve ark. Efficacy of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(6-7): 378-382.
84. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):584-8.
85. Wiseman E, Fraser MA, Holden S et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*. 2009 4;190(9):489-92
86. Ya-Ping Qiao, Min Su, Yao Song, Xiao-Yan Wang, Outcomes of the national programme on prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China, *Infect Dis* 2019;8: 65.
87. Ko, S. C., Schillie, S. F., Walker, T., Veselsky, S. L., Nelson, N. P., Lazaroff, J. et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine*, 2014;32(18):2127-33.
88. Belloni C, Chirico G, Pistorio A et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:336-8.
89. Yang M, Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:303.
90. Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Cesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(8):439-444.
91. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983;3(2):135-41
92. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 ;99(6):1049-52.
93. Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., Long, S. S. *Red Book*, (2015): 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases: *Am Acad Pediatrics*, 2015.
94. Chen X.R., Chen J., Wen J., Xu C.Y., Zhang S., Zhou Y.H., Hu Y.L. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *PLoS ONE*. 2013;8:e55303.
95. Tekin E. Hepatit B yüzey antijeni pozitif annelerin bebeklerinde bağışıklama sonrası Hepatit B serolojisinin değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, 2009.
96. Le, S. T. T. et al. Antenatal maternal hepatitis B care is a predictor of timely perinatal administration of hepatitis B immunoglobulin. *Intern Med J*. 47, 915–922 (2017).
97. Chen WH, Yin CS, Chang YK, et al. Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections. *Int J Gynaecol Obstetr* 1998;60:15–21

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: Feyza Gökben Kahveci

Doğum tarihi:21/10/1990

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

E-posta adresi: feyzagokben@gmail.com

Telefon: 05412259173

Eğitim bilgileri:

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2014

Akademik ünvanı: Asistan Doktor

İş tecrübesine ait bilgiler:

Şanlıurfa Birecik Devlet Hastanesi;2014

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 2016-halen