

Ankara'da Bir Devlet Hastanesine Başvuran Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansının Belirlenmesi

The Evaluation of Hepatitis B Seroprevalence in Children Applied to a State Hospital in Ankara

Hüsniye Altan¹, Saadet Demirtaş², Demet Taş³, Işıl İrem Budakoğlu⁴

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²Ankara Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü

³Ankara Ulus Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

⁴Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi AD

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı Ankara ilindeki bir devlet hastanesinde, 0- 18 yaş arası çocuklarda, HBsAg seroprevalansı, anti-HBs pozitifliği sıklığını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Ocak 2009 –Haziran 2014 tarihleri arasında Ankara Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi'ne başvuran ve mikro-ELİSA yöntemi ile HBsAg ve anti-HBs düzeyleri ölçülmüş olan 0-18 yaş aralığında 4210 erkek, 2983 kız çocuk çalışmaya alınmıştır. Çocukların yaş gruplarına göre 5 yaş grubu (1. grup 9 ay-2 yaş, 2. grup 3-6 yaş, 3. grup 7-11 yaş, 4. grup 12-16 yaş, 5. grup 17-18 yaş) oluşturulmuştur.

Bulgular: 4231 örnekte HBsAg düzeyi ölçülmüş %0,80'i (34/4231) HBsAg pozitif bulunmuştur ve bunların %64,70'si (22/34) erkek, %35,30'ü (12/34) kızdır. HBs Ag pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,389). 2962 örnekte anti-HBs düzeyi ölçülmüş ve %75,30'ünde (2231/2962) anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır. Erkekçocukların %73,40'ünde (1599/2962) kız çocukların %77,60'sında (1363/2962) anti-HBs pozitif bulunmuştur. AntiHBs pozitifliğiyle iki grup arasında anlamlı ilişki vardır (p=0,011). Yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları şöyledir; 1. grup %78,70 (118/150); 2. grup %60,60 (429/260); 3. grup %64,20 (312/486); 4. grup %85,10 (798/938) ve 5. grup %77,40'tür (743/960). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız 16 yıldır uygulanan hepatit B aşısı ve öncesi seroepidemiolojisini değerlendirmek açısından önemlidir. Benzer çalışmalarla bölgelerin karşılaştırılması için de yararlı olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, seroepidemioloji, hepatit B aşısı

Abstract

Objectives: The aim of this study is to investigate the seroprevalence of HBsAg and frequency of anti-HBs positivity in 0- 18 years old children in Ankara province.

Material and Methods: Retrospectively, 4210 boys and 2983 girls between 0-18 years who applied to Ankara Gazi Mustafa Kemal State Hospital between January 2009 and June 2014 and were examined for HBsAg and anti- HBs levels by using Micro ELİSA technics were included. Children were categorized into five age groups.

Results: 4231 HBsAg levels were measured and HBsAg positivity was found to be 0.80% (34/4231). 64.70% (22/34) of these were male, 35.30%; (12/34) were female. There was no significant relationship between the two groups regarding HBsAg positivity (p=0,389). 2962 anti-HBs levels were measured and anti-HBs seropositivity was found as 75.30% (2231/2962); anti-HBs seropositivity were 73.40%; (1173/1599) for males and 77.60%; (1057/1363) for females. There was significant relationship between two groups regarding antiHBs seropositivity (p=0,011). According to the age groups, seropositivity ratios were found as 78.70% (118/150), 60.60% (260/429), 64.20% (312/486), 85.10% (798/938) and 77.40% (743/960) in first, second, third, fourth and fifth groups respectively; and statistically significant relationship was found between them.

Conclusion: Our study is important for evaluating the seroepidemiology of hepatitis B vaccination that has been administered for 16 years and before. It may also be useful for similar studies comparing different regions.

Key words: Hepatitis B, seroepidemiology, hepatitis B vaccination

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Hüsniye Altan

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

e-posta: husniyealtan@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.09.2016

Kabul Tarihi: 09.02.2017

Giriş

Hepatit B enfeksiyonu halen tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Dünya'da iki milyar kişi bu virüse maruz kalmış ve enfekte olmuştur.^{1, 2} ve 350 milyon kişi, %75'i Asya'da olmak üzere kronik hepatit B hastasıdır.^{3, 4} Hepatit B enfeksiyonu kanla ve cinsel yolla bulaşır, perinatal ve horizontal geçiş, hastalığın yüksek oranda endemik olduğu ve çok sayıda HBsAg taşıyıcısı bulunduran ülkelerde oldukça fazladır, fakat doğumdaki aşılama perinatal geçişi yeterince kontrol etmektedir.^{5, 6}

Ülkemiz orta endemik bölgede yer almaktadır ve belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir. Hepatit B enfeksiyonunu kontrol etmenin en etkili yolu, bulaşmasını önlemek ve duyarlı kişileri, etkenle karşılaşmadan önce aşılaktır. Hepatit B aşısı 1982 yılında lisans almıştır. 1992'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm ülkelerin çocukluk aşılama programlarına 1997'ye kadar hepatit B aşısının girmesini hedeflemiştir. Ülkemizde de DSÖ'nün önerileri doğrultusunda 1998 yılında itibaren hepatit B aşısı, ulusal rutin aşılama takviminde yerini almış, yenidoğan döneminden başlanarak üç doz olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır.⁷ Standart aşılama şeması 3 dozdan oluşur 0, 1, 6. aylarda yapılır, tam doz aşılamadan sonra çocuk ve adolesanların %95'inde ve erişkinlerde bu şema uygulandığında erişkinlerin %90'ında bağışıklık oluşmaktadır.^{8,9} Sağlıklı bireylerde anti-HBs düzeyinin 10 mIU/ml ve üzerinde olması akut ve kronik hastalığa karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir.^{10, 11}

Çalışmamızda, ülkemizde rutin 1998 yılında uygulanmaya başlanan hepatit B aşısının, uzun dönem korumanın en iyi göstergelerinden olan hepatit B seroepidemiolojisi, aşılanmış ve aşılanmamış bir popülasyondaki taşıyıcılık veya hasta oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Ocak 2009 –Haziran 2014 tarihleri arasında, Ankara Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesine herhangi bir nedenle başvuran 0-18 Yaş aralığında, HBsAg ve anti-HBs tetkikleri istenilen çocuklar geriye dönük olarak incelendi. HBsAg düzeyi 1,1 mIU/ml üzeri olanlar HBsAg pozitif ve anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde olanlar seropozitif kabul edildi. Mikro-ELİSA yöntemi ile bakılan HBsAg ve anti-HBs düzeyleri yaş gruplarına göre incelendi. İki çeşit mikro-ELİSA cihazı ile çalışıldı [Equipar Diagnostici, Saronno (Va), Italy ve DiaSorin Inc., Saluggia, Italy].

Anti-HBs titresi minimum 1 maksimum 1000 mIU/ml ölçülmekte ve bu değer cihaza göre değişmektedir. Çocukların yaş gruplarına göre 5 grup (1. grup 9 ay-2 yaş, 2. grup 3-6 yaş, 3. grup 7-11 yaş, 4. grup 12-16 yaş, 5. grup 17-18 yaş) oluşturulmuştur. Yaş grupları süt çocuğu, oyun çocuğu, ilkökul, ortaokul ve liseye göre planlanmıştır. 5. grupta olanlarda ulusal rutin aşı programında henüz hepatit B aşısı yoktu. Çalışmada cinsiyet ve yaşa göre HBsAg pozitifliği, anti-HBs seropozitifliği, negatifliği ve düzeyleri

bakılmıştır. Çalışma için gerekli etik kurul onayı Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

İstatistiki analizi SPSS 12.0 Windows' paket programında yapılmıştır. Parametreler; ortalama±standart sapma (mIU/ml), standart hata ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Kolmogrov Smirnov testinden yararlanılmıştır. Verilerin karşılaştırmasında kategorize olan değişkenleri için Pearson Ki-kare testi, Independent Samples Test, anti-HBs değerlerinin ölçüm ve karşılaştırılmasında ANOVA ve Post-hoc testleri kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0,05$ değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Toplam 7193 örnekte HBsAg ve anti-HBs düzeyi bakılmıştır. 4231 örnekte HBsAg düzeyi ölçülmüş, bunların %64,70'si (2609/4231) erkek, %35,30'ü (1622/4231) kadındır. Cinsiyet ile HBsAg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,389$) (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsiyet durumuna göre HbsAg pozitifliği

Cinsiyet	HBsAg negatif n(%)	HBsAg pozitif n(%)
Erkek (n=2609)	2587 %99,2	22 %0,8
Kadın (n=1622)	1610 %99,3	12 %0,7
Toplam (n=4231)	4197 %99,2	34 %0,8

Pearson Chi-Square Test, $p=0,817$, Independent Samples Test, $p=0,389$

4231 örnekte %0,80'i (34/4231) HBsAg pozitif bulunmuştur. Yaş gruplarına göre HBsAg pozitifliği sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

2962 anti-HBs düzeyi ölçülmüş ve anti-HBs seropozitifliği %75,30'ünde (2231/2962) saptanmıştır. Erkeklerin %73,40'ünde (1599/2962) kızların %77,60'sında (1363/2962) anti-HBs pozitif bulunmuştur. Cinsiyet ile anti-HBs seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. $p=0,011$ (Tablo 3). Kız çocuklarında seropozitiflik daha yüksektir.

Yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları 1. grup %78,70 (118/150); 2. grup %60,60 (429/260); 3. grup %64,20 (312/486); 4. grup %85,10 (798/938) ve 5. grup %77,40 (743/960) bulunmuştur. Yaş grupları ile anti-HBs seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. $p < 0,001$ (Tablo 4). 2. grup ve 3. grupta, 1 ve 4. yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitifliği anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır.

Yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları Tablo 5'de sunulmuştur ve değerler arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$), ikili karşılaştırmalarda farkın 12-16 ve 17-18 yaş gruplarından kaynaklandığı belirlenmiştir.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre HBsAg pozitifliği

Yaş Grupları	HBsAg Negatif n (%)	HBsAg Pozitif n (%)
9 ay-2 yaş n=233	232 (%99,6)	1(%0,4)
2-6 yaş n=784	782(%99,7)	2(%0,3)
7-11 yaş n=769	765(%99,5)	4(%0,5)
12-16 yaş n=1184	1176(%99,3)	8%0,7
17-18 yaş n=1261	1242(%98,5)	19(%1,5)
Toplam N=4231	4197 (%99,2)	34(%0,8)

Pearson Chi-Square Test, p=0,016

Tablo 3. Cinsiyet durumuna göre seropozitiflik (antiHBs pozitif)

Cinsiyet	AntiHBs negatif n (%)	AntiHBs pozitif n (%)
Erkek (n=1599)	426 %26,6	1173 %73,4
Kız (n=1363)	306 %22,4	1057 %77,6
Toplam (n=2962)	731 %24,7	2231 %75,3

Pearson Chi-Square Test, p<0,01, Independent Samples Test p=0,011

Tartışma

Çalışmada 0-18 yaş aralığında değişik yaş gruplarındaki, hepatit B serolojik durumu değerlendirilmiştir. Cinsiyet ile HBsAg pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda HBsAg pozitifliği 0-18 yaş aralığında %0,80 bulunmuştur. Hepatit B aşısı rutin uygulamaya girmeden önce ülkemizde yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda HBsAg pozitifliği prevalansı %0,70-8,30, anti-HBs pozitifliği prevalansı ise %6,60-13,30 olarak bildirilmiştir.¹² 2007 yılında İstanbul da %95,60'sı aşılı olduğu bilinen 9 ay-8 yaş arası 302 çocukta yapılan çalışmada HBsAg pozitifliği %1 ve anti-HBs seropozitifliği %83,10 saptanmıştır.¹³

Çalışmamızda HBsAg pozitifliği %0,80'di. Orta endemik bölgede bulunan ülkemiz için düşük olan bu değer rutin hepatit B aşılamaının başarılı bir şekilde uygulandığını ve etkinliğini göstermektedir. Amerika da 1996-2004 tarihleri arasında 6 yaş üzerinelere yapılan bir çalışmada, 1991'de hepatit B aşısı ile ulusal aşılama programına başlanmasından on yıl sonra HBV enfeksiyonunda %68 oranında belirgin

bir azalma olduğu gösterilmiş ayrıca bu yaş grubunda kronik HBV enfeksiyonu prevalansında %79 oranında bir azalma görülmüştür.¹⁴

Tablo 4. Yaş gruplarına göre HBsAg seropozitifliği

Yaş Grupları	HBsAg Negatif n (%)	HBsAg Pozitif n (%)
9 ay-2 yaş n=150	32 %21,3	118 %78,7
2-6 yaş n=429	169 %39,4	260 %60,6
7-11 yaş n=486	174 %35,8	312 %64,2
12-16 yaş n=938	140 %14,9	798 %85,1
17-18 yaş n=960	217 %22,6	743 %77,4
Toplam N=2962	731 %24,7	2231 %75,3

Pearson Chi-Square Test p<0,001

Cinsiyet durumuna göre kız çocuklarında daha yüksek olan anti-HBs seropozitifliği istatistiksel anlamlı farklı bulunmuştur. Oysa literatüre göre aşıya bağlı anti-HBs pozitifliğinin çocuk yaş grubunda, cinsiyetten etkilenmesi beklenmemektedir.¹⁴

Tablo 5. Yaş grupları ile AntiHBs değerlerinin karşılaştırılması

Yaş Grupları	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q ₁ - Q ₃)	P
	AntiHBs Düzeyleri mIU/ml	
9 ay-2 yaş n=150	122,61± 8,79 82,50 (19,75-250,00)	P<0,001
2-6 yaş n=429	79,48±5,52 24,00 (3,00-140,50)	
7-11 yaş n=486	90,98±5,33 31,00 (4,00-221,00)	
12-16 yaş n=938	164,92±3,96 250 (41,00-250,00)	
17-18 yaş n=960	145,16±3,68 168,50 (16,25-250)	
Toplam N=2962	131,85±121,26	

Anova ve Post Hoc test

2. grup ve 3. Grupta, 1 ve 4. yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitifliği %60,60 ve %64,20 değerleri ile anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır ve bu yaş grupları için

literatürle uyumlu bulunmuştur. Nedeni yaş arttıkça antikör seviyesindeki düşmeye, soğuk zincire uymama gibi nedenlere bağlanabilir. Ancak yine diğer çalışmalara göre daha düşük düzeydedir. Süleyman ve ark'nın İstanbul'da yaptığı çalışmada 3 doz aşılı olduğu bilinen 1-5 yaş arası 912 çocukta anti-HBs seropozitifliği %96,20 bulunmuştur.¹⁵ Yine İstanbul'da yapılan bir çalışmada 9 ay- üç yaş anti-HBs pozitifliği %88,47 ve üç-beş yaş %89,48'tür.¹³ Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan aşuların etkinliği ile ilgili olarak ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda; Manisa'da yapılan bir çalışmada 1998 yılında sağlık ocağında aşılanmış bir grup çocuktan primer aşılamadan dört yıl sonra kan alınarak anti-HBs yanıtları araştırılmış ve toplam 76 cocuktan 65'inde (%86,80) anti-HBs pozitif bulunmuş.¹⁶ Yine Antalya'da sağlık ocağında 3,4 ve 9. Aylarda aşılanmış olan 200 bebekte üçüncü aşından bir ay sonra kan alınarak anti-HBs düzeylerine bakıldığında çocukların %99'unda koruyuculuk olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Çalışmamızda 1, 2, ve 3. gruplarda seropozitifliğin beklenenden düşük çıkması, yıllar içinde antikör düzeyinin azalması ile ilgili olabilir düşüncesindeyiz. Ancak 4. ve 5. grupta antikör düzeyleri yine daha yüksek bulunduğu için bu gruptaki olgular aşı öyküsü bilinmediği için aşılanmış olabilirler. Ya da bu olgular arada hepatit B geçirmiş olabilirler. Aşırı uygun dozda ve erken dönemde zamanında yapmak bunun için son derece önemlidir.

Yenidoğan veya erken çocukluk döneminde aşılanan ve aşıya yanıt veren kişilerin %15-45'nin aşılandıktan 5-22 yıl sonra anti-HBs düzeyleri ölçülemez veya düşüktür.^{18,19} Bununla birlikte kanıtlar göstermiştir ki; aşıya cevap veren bağışıklığı yeterli olan kişilerde anti HBs düzeyleri tespit edilecek düzeyden düşük olsa bile HBV'ye karşı koruyuculukları yeterlidir.^{19, 20} Ülkemizde 2008 yılında Sivas ilinde yapılan bir çalışmada anti-HBs negatif olanların oranı %26,10 ve HBsAg pozitifliği %0,16 olarak bulunmuştur.²¹ Kaya ve ark. 2011 yılında Van yöresinde 0-18 yaş grubunda hepatit B seropozitifliği, aşılanma durumu ve taşıyıcılığı değerlendirmişler, %71,30 anti-HBs antikör pozitifliği tespit etmişlerdir. Antikör pozitifliği olanların %69'unun aşılı olduğu ve HBsAg pozitiflik oranının %0,20 olduğu bulunmuştur.²²

1. grup ve 4. grupta diğer yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitifliği %78,70 ve %85,10 değerleri ile anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Literatüre göre yaş arttıkça daha düşük değerler beklenmektedir.^{12,13} 2007'de ülkemizde uygulanmış olan orta öğretim yakalama aşılamalarına bağlı olarak seropozitifliğin yüksek olduğu düşünülmüştür.²³

2. grup ve 3. Grupta, 1 ve 4. yaş gruplarına göre anti-HBs düzeyleri anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. 2. grup $79,48 \pm 11,4$ ve 3. grup $90,98 \pm 11,4$ mIU/ml ile en düşük değerlerde bulunmuştur. 4. ve 5. gruplar da bulduğumuz daha yüksek anti-HBs değerleri yine ortaöğretim döneminde yapılan yakalama aşularına ve yaş grubu nedeniyle sosyalleşmesiyle toplumdaki taşıyıcılar ile temasın artmasına da bağlı olabilir.²⁴

Ortalama anti-HBs değeri $131,85 \pm 121,26$ bulunmuştur. Bazı çalışmalarda üç-beş yaş arası anti-HBs değeri $341,11 \pm 211$ ve beş-sekiz yaş arası $178,22 \pm 94,6$ tespit edilmiştir.¹³ Demirören ve ark'nın çalışmasında ortalama anti-HBs değeri ise 260 ± 198 mIU/ml olarak bulunmuştur.²⁵ Çalışmamızda anti-HBs değerleri daha düşük seviyede tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitifliği ile benzerlik göstermektedir.

Şu anki bilimsel kanıtlara göre sağlıklı yetişkin ve çocuklar için hepatit B'ye karşı pekiştirme aşılama önerilmemektedir.²⁶ sadece immün yetmezliği olan hastalar izlenmeli ve onların anti-HBs seviyeleri 10 mIU/ml'nin altına düşerse pekiştirme aşılama yapılması önerilmektedir.²⁷ Bağışıklık hafızasının ne kadar sürmesi gerektiği sorusuna cevap aranmaktadır. Kanıtlar bu cevabın başlangıç bağışıklık yanıtının gücünden ve birincil aşılamadan başlayan zamandan edinildiğini göstermektedir. Aşılamadan 30 yıl sonraki uzun dönemli takip çalışmaları bağışıklık hafızasının süresinin ve kalıcılığının gösterilmesi için gereklidir.¹¹

Sonuç

Çalışmamızda 0-11 yaş grubunda seropozitiflik, ülkemizde üç doz aşılama oranlarının %97 olmasına göre beklenenden düşüktür ve karşılaştırılan benzer çalışmalardan da daha düşük çıkmıştır.²⁸

Çalışmamız, "Aşının koruyuculuğu devam ediyor mu?", "İmmün bellek ne kadar daha devam edecek?", "Pekiştirme gerekli mi?" soruları için yol gösterici olacaktır ve hepatit B seroepidemiolojisi ile ilgili geriye dönük 0-18 yaş arası çocuklarda en fazla sayıyla yapılan çalışmadır. Ankara ilinden hastane tabanlı kesitsel bir çalışma örneği sunmaktadır. Diğer bölgelerle karşılaştırma olanağı sağladığı için de önemlidir.

Kaynaklar

1. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009;58:1-27.
2. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23:39-46.
3. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. J Clin Microbiol 2002;40:4068-71.
4. Andrade AF, Oliveira-Silva M, Silva SG, Motta IJ, Bonvicino CR. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006;101:673-6.
5. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol 2005;34:1329-39.
6. Banatvala J, Van Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine 2000;19:877-85.
7. Noyan N, Aycan S, Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar. Klinik Çocuk forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı 2002;2(2):1-8.
8. Assad S, Francis A. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepaatitis B vaccine. Vaccine 1999;18:57-67.
9. Venters C, Graham W, Cassidy W. Recombiwax-hb: perspectives past, present and future Expert Rev vaccines 2004;3:119-29.
10. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet. 2000;355:561-5.
11. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. Clin Infect Dis. 2011;53:68-75.
1. Tatlı MM, Aslan G, Ataş A, Kösecik M. Bebeklerin rutin aşılamasında kullanılan ve yalnız S antijeni içeren hepatit B aşısının immunojenitesinin ve tolerabilitesinin S+preS2 antijeni içeren bir aşı ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001;44:109-14.
2. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A, Külcü NU, Say A. Dokuz Ay - 8 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Aşılanma Durumları. Çocuk Dergisi. 2010;10(3):116-21.
3. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L. The Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the United States in the Era of Vaccination JID 2010;202(2):192-201.
4. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykın S, Kılıcı G, Tamay Z. Süt Çocukluğunda Hepatit B Aşısı Uygulanan Çocuklarda Serolojik Durumun Değerlendirilmesi Mikrobiyol Bul 2012;46(1):47-56.

5. Tosun SY, Eser E, Sır E, Bayındırlı D, İrencin D, Obalı C. Manisa ili Muradiye Sağlık Ocağı merkez bölgesinde 1998 yılında hepatit B aşılama programına alınan çocuklarda dört yıl sonraki aşı koruyuculuk düzeyinin araştırılması. *MN Klinik Bilimler&Doktor* 2003;9(4):459-66.
6. Erol M, Velipaşaoğlu S, Uğuz A, Artan R, Yeğin O. Türk Bebeklerinde Hepatit B aşısının Etkinliği. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35(4):252-5.
7. Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia; PA: Saunders; 2008.
8. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody level and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009; 200:1390-6.
9. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:650-5.
10. Ayvaz A, Nur N, Engin A, Çetinkaya S. Sivas il merkezinde yaşayan ilkököl birinci sınıf öğrencisi çocuklarda hepatit B ve hepatit C yaygınlığı. *Türk Ped Arşiv* 2010;45:132-6.
11. Kaya A, Erbey MF, Okur M, Sal E, Üstüol L, Bektaş MS. Van Yöresinde 0-18 Yaşları Arasındaki Çocuklarda Hepatit B Seropozitifliği ve Aşılama Durumu. *J Pediatr Inf* 2011;5:132.
12. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 30.11.2006 tarih 18607- 2006/120, www.saglik.gov.tr/Eklenti/117.gbpgenelge2008pdf.pdf?o, Erişim tarihi: 10.09.2016.
13. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term Protection After Hepatitis B Vaccination in Infancy: A Meta-analysis. In: *Pediatr Infect Dis J* 2013 ;32(4):307-13.
14. Demirören K, Deveci U, Demirören S. Sağlık Bakanlığımızın Uyguladığı Hepatit B aşılarının Sağladığı Anti-HBs Değerleri 2007.21(5):183-5.
15. Jan CF, Huang KC, Chien YC, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology* 2010;51:1547-54.
16. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;355:561-5.
17. Sağlık Bakanlığı [İnternet]. <http://www.sb.gov.tr/TR/dosya/2014/ek1>. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013 xlsx (Erişim Tarihi 15.10.2014).