

Hepatit B Yüzey Antijeni Pozitif Annelerin Bebeklerinde Bağışıklama Sonrası Hepatit B Serolojisinin Değerlendirilmesi

Determining Hepatitis B Serology After Immune Prophylaxis in Babies of Hepatitis B Surface Antigen Positive Mothers

Emine Tekin¹ , Müferet Ergüven² , Öznur Yılmaz Gondal³ 

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Giresun, Türkiye

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

³Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.T. 0000-0002-5115-8890; M.E. 0000-0002-3255-1208; Ö.Y.G. 0000-0003-3983-0557

Atf/Citation: Tekin E, Ergüven M, Yılmaz Gondal O. Hepatit B yüzey antijeni pozitif annelerin bebeklerinde bağışıklama sonrası hepatit B serolojisinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(2):99-104. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.799869>

Öz

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

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'ne başvuran HBsAg antijeni pozitif olan annelerden doğan bebekler çalışmaya kabul edildi. Tüm bebeklere ilk 24 saat içinde, rekombinan hepatit B İmmünglobulin (HBIG) ve rekombinan hepatit B aşısı kas içi yapıldı. Bebekler 0, 1, 6 ay şemasına göre aşılandı, 9-12 aylık olduklarında serum HBsAg ve anti-HBs düzeylerine bakıldı. Anne yaşı, doğum şekli ve kilosu, gestasyon haftası, anne sütü alımı ve sigara maruziyeti sorgulanarak hazırlanmış forma kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 50 bebek alındı. Olguların 26'sı (%52) kız, 24'ü (%48) erkek idi. Üç doz aşılamadan sonra bir bebekte HBsAg pozitif bulundu. Bu bebeğin annesinin Hepatit B e antijeni (HBeAg) de pozitif idi. Altı bebek haricinde koruyucu düzeyde anti-HBs pozitifliği (%88) saptandı. Gestasyon yaşı <37 hafta olan (preterm) bebeklerde anti-HBs titresi anlamlı olarak düşük bulundu. (p=0,014). Erkek bebeklerde, normal vajinal yolla doğanlarda, doğum kilosu >2500 gram olanlarda, 6 aydan az anne sütü alanlarda, sigara maruziyeti olmayanlarda anti-HBs düzeyleri ortalamaları daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anne yaşı ile ilişki saptanamadı.

Sonuç: Tüm gebelerde Hepatit B serolojisi taranmalı, HBsAg pozitif olanlara gerekli danışmanlık verilmeli, bebekler etkin bir şekilde bağışıklanmalı, aşı yanıtları yetersiz olduğu için prematürelere 4 doz aşılama yapılmalı ve aşı yanıtı kontrol edilmelidir. Hepatit B'den korunmada en önemli yöntem aşılamadır.

Anahtar Kelimeler: Anti-HBs, aşı, hepatit B, immün bağışıklama, perinatal geçiş

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the post-immunization hepatitis B serology of babies born to hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive mothers, and to investigate the relationship of antiHBs titer with maternal age, delivery type and baby's weight, week of gestation, breast milk intake and cigarette exposure.

Material and Method: Babies born from HBsAg positive mothers admitted to the Ministry of Health Göztepe Training and Research Hospital Gynecology Clinic were included. Recombinant hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) and vaccine were administered intramuscularly to all babies within the first 24 hours. Babies were vaccinated according to the 0, 1, 6 month scheme, and their serum HBsAg and anti-HBs levels were measured when they were 9-12 months old. Maternal age, delivery type, birth weight, gestational week, breast milk intake and smoking exposure were questioned and recorded.

Results: Fifty babies were included, 26 (52%) of them were girls and 24 (48%) were boys. HBsAg was found positive in one baby whose mother was also positive for Hepatitis B e antigen (HBeAg). Except for six babies, protective anti-HBs positivity (88%) was detected. Anti-HBs titers were found to be significantly lower in babies with a gestational age of <37 weeks (preterm) (p=0.014). The mean anti-HBs levels were higher in male babies, born by normal vaginal delivery, birth weight > 2500 grams, breastfed less than 6 months, and not exposed to smoking, but this difference was not statistically significant. No relationship was found with maternal age.

Conclusion: Hepatitis B serology should be screened in all pregnant women, necessary counseling should be given to those who are positive for HBsAg, babies should be immunized effectively, 4 doses of vaccination should be given to premature babies and the vaccine response should be checked. Vaccination is the most important method of protection against hepatitis B.

Keywords: Anti-HBs, Hepatitis B, immunoprophylaxis, perinatal transmission, vaccine

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Emine Tekin E-mail: dreminetekin@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 27.09.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 26.10.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 18.11.2020 • **Kabul/Accepted:** 13.07.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Viral hepatitler, dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre Hepatit B virüsünün (HBV) 2015'te genel popülasyonda global prevalansı %3,5 (Türkiye'nin dahil olduğu Avrupa bölgesinde %1,6, Afrikada %6,1) saptanmıştır. Dünyada HBV enfeksiyonu ile yaşayan 257 milyon kişi vardır. Hepatit B'nin komplikasyonları [kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom (HCC)] nedeniyle 2015 yılında 887000 kişi vefat etmiştir (1,2).

Hepatit B virüs enfeksiyonu sonrasında kronik hepatit oluşma riski yenidoğanda %90, 1-5 yaş arasında %30, erişkinde %1-5 oranındadır. Çocukluk döneminde kronikleşme oranı yüksek olduğundan, siroz ve HCC gelişme riski artmaktadır (3,4). Perinatal geçişi etkileyen faktörler annenin Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) düzeyi, Hepatit B e antijeni (HBeAg) düzeyi, anne serumundaki HBV DNA miktarı veya DNA polimeraz aktivitesi, kord kanındaki HBsAg pozitifliği olarak sayılabilir. Plasentadan HBeAg geçebilir, ama HBeAg genellikle 6 ay içinde temizlenmektedir. Eğer annenin viral yükü fazlaysa bebek hem aktif hem de pasif olarak bağışıklansa dahi kronik taşıyıcı olabilmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı gebelikte HBsAg pozitif olan annelerin taranması, bu annelerin bebeklerinin Hepatit B İmmunglobulin (HBIG) ve Hepatit B aşısı ile bağışıklanmasından sonraki 6 ay içerisinde (9-12. Aylarda) Hepatit B serolojik belirteçlerinden HBsAg ve Hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) titresinin değerlendirilmesi, anne yaşı, bebeğin gestasyon haftası, doğum şekli ve tartısı, emzirme durumu ve sigara dumanı maruziyeti gibi değişkenlerle HBsAg ve anti-HBs titrelerinin ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubunu, 01.05.2008-01.02.2009 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Doğum Kliniğine gelen HBsAg pozitif annelerin bebekleri oluşturdu. Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan 66 anne çalışmaya dahil edildi. Bütün bebeklere Hepatit B aşısı ve HBIG ilk 24 saatte yapıldı. Ailelere aşılama konusunda bilgi verildi. Aşı takvimine göre DNA rekombinant aşı 0, 1 ve 6. aylarda uygulandı. Bebekler 9-12 aylık olduklarında, HBIG ve 3 doz aşıdan 3-6 ay sonra, Hepatit B serolojileri değerlendirildi. Çalışma için gönüllü olan ailelerden onam formu alındı. İletişim bilgilerine ulaşılamaması, farklı illerde yaşamaları ve ebeveynlerinin çalışmaya katılmayı reddetmesi nedeniyle 17 bebek çalışmaya dahil edilmedi.

Kan örneklerinin serumlarından enzim immunoassay yöntemi ile HBsAg ve anti-HBs titreleri bakıldı. HBsAg titresi, eşik değere göre negatif veya pozitif kabul edildi. HBsAg'nin pozitifliği vertikal geçiş olarak değerlendirildi. Anti-HBs titresinin 10 mIU/ml altında saptanması negatif yani yetersiz bağışıklık yanıtı; 10 mIU/ml üzerinde olması ise pozitif yani koruyucu bağışıklık yanıtıydı.

Gebelikte yapılmış tetkiklerden 48 annenin HBeAg ve 20 annenin Anti-HBe titrelerine ulaşıldı. Çalışma formuna annenin yaşı (yıl), gestasyon süresi (hafta), doğum şekli (vajinal, sezeryan), doğum

tartısı (gram), emzirme süresi (ay), ebeveynlerin sigara içme durumu /miktarı (adet/gün) kaydedildi.

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinin 02.06.2009 tarihli, 57/Ç25 karar numaralı yerel etik kurulu onayı ile yapılmıştır.

İstatistik

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, Standart sapma, frekans olarak belirtildi. Niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi, niteliksel verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemiz jinekoloji polikliniklerinde takip edilen toplam 4221 gebenin 66'sı (%1,6) HBsAg pozitif bulundu. Çalışma kapsamında bu annelerden doğan 50 bebek izleme alındı. Anneden bulaş olan bir bebek ve yetersiz aşı yanıtı olan bebekler Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine yönlendirildi.

Anne yaşı, bebeklerin cinsiyetleri, gestasyon haftaları, doğum tartıları ve doğum şekilleri, anne babaların sigara kullanımları ve emzirme sürelerinin dağılımları Tablo 1'de, bebeklerin ve annelerin Hepatit B serolojik göstergelerinin dağılımları Tablo 2'de, anti HBs titrelerinin bebeklere ait özelliklere göre durumu Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1: Annelerin ve bebeklerin çalışma parametrelerinin dağılımları.

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

Tablo 2: Bebeklerin ve annelerin Hepatit B göstergelerinin dağılımları.

		n	%
HBsAg	Negatif	49	98,0
	Pozitif	1	2,0
Anti HBs	Negatif	6	12,0
	Pozitif	44	88,0
Anti HBs Titre (mIU/ml)	<10	6	12,0
	10-99	16	32,0
	100-999	23	46,0
Anti HBs Titre (mIU/ml)	>1000	5	10,0
	<10	6	12,0
Anne HBeAg (n=48)	>10	44	88,0
	Negatif	45	93,8
Anne Anti HBe (n=20)	Pozitif	3	6,2
	Negatif	2	10,0
	Pozitif	18	90,0

Tablo 3: Bebeklere ait özelliklere göre Anti HBs titre değerlendirilmesi.

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

Mann Whitney U test kullanıldı *p<0.05

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

Anti HBs titresi 0 ile 1000 mIU/ml arasındaydı. Ortalama 315,70±335,52 mIU/ml, medyan 184,52 mIU/ml idi. 32 GH'sinde bir bebekte ve 34 GH'sinde ikiz bebeklerde, üç tane term toplam 6 bebekte anti HBs titresi negatif saptandı. Term HBsAg (+) olan ve 32 GH'sinde olan preterm bebeğin anti-HBs titresi 0 mIU/ml bulundu. Prematüre ikizlerden kız olan 0,072 mIU/ml, erkek olan 4,522 mIU/ml, term bebekler ise 7,243 mIU/ml ve 9,524 mIU/ml düzeyinde anti-HBs titresi oluşturmuşlardı. Anti-HBs düzeyi 1000 mIU/ml üzerinde olan bebeklerin hepsi termdi.

Toplam 4 doz aşı yapılması gereken 2000 gramın altındaki bebeklerden 1360 gr ve 1890 gr doğum ağırlığı olan iki bebeğe sadece 3 doz aşı yapılmıştı.

Bebeklerin cinsiyetleri ile anti HBs titreleri arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (p>0,05). Kızların %52,3'ü pozitif saptanmıştır; erkeklerde bu oran %47,7'de kalmıştır. Fakat erkek bebeklerin anti-HBs titre ortalamalarının kız bebeklerden fazla olduğu görülmüştür.

Gestasyon haftası ≥37 olan bebeklerin anti HBs düzeyleri, anlamlı olarak 37 hafta altında olan (preterm) bebeklerin düzeylerinden yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Annelerin yaşları, bebeklerin doğum şekilleri ve doğum tartıları ile anti HBs titresini arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05).

Annelerin emzirme sürelerine ve ebeveynlerin sigara kullanma durumlarına göre anti HBs seviyelerinde anlamlı farklılık yoktur. (p>0,05). Fakat 6 aydan uzun süre anne sütü alan bebeklerin anti-HBs titre ortalama değerleri daha yüksektir.

TARTIŞMA

Endemik bölgelerde HBV yayılmasının sebebi anneden bebeğe vertikal geçiştir. Anneden doğacak bebeğine bulaşın önlenmesi için gebelikte hepatit testlerinin yapılması gerekmektedir. Annenin tedavi edilmesi, güvenli şartlarda doğum eyleminin gerçekleştirilmesi, doğumu takiben ilk 12 saatte Hepatit B aşı ve HBIG yapılması, postnatal takibin iyileştirilmesi diğer önemli konulardır. Aşı HBV'ye karşı en etkin korumadır. Hepatit B aşısı 1998'den bu yana Sağlık Bakanlığı rutin aşı takviminde yer almaktadır.

Dünyada aşılama programından önce (1980-2000 yılları arasında) 5 yaşından küçük çocukların kronik Hepatit B oranı %4,7 iken, bu oran bağışıklamanın etkisiyle 2015'te %1,3'e düşmüştür (1).

Hamilelerdeki HBsAg pozitifliği yıllara ve bölgeye göre değişmektedir. Ülkemizden 2000'li yılların başlarına kadar bildirilen yayınlarda %3,1 ile %6,6 arasında oranlar bildirilmiştir (6).

Ülkemizde 20 yıllık (1995-2015) bir sürecin değerlendirildiği çalışmada gebelerdeki (7605 gebe) HBsAg pozitifliği %1,5 bulunmuştur, bu süre üç ayrı döneme (1995-2002, 2003-2009, 2010-2015) ayrılıp dönemler ayrı ayrı ele alındığında, toplum genelindeki HBsAg pozitifliğinin zaman içinde %5,34'ten %4,8 ve %3,08'e düştüğü görülmüştür (7). Çalışmamızda gebelerdeki oran bu çalışmaya benzer şekilde %1,6 bulunmuştur. Seroprevalansın düşmüş olması bu tabloyu açıklayabilir.

Yüksek endemik bölgelerde, sadece aşı ve aşı+HBIG uygulamasını kıyaslayan çalışmalar vardır. Hepatit B belirteçlerinin serolojik olarak taranamaması durumunda aşının tek başına etkin olduğu bildirilmiştir (8). Yang ve ark. HBsAg (+), HBeAg (-) olan annelerden doğan bebeklere HBIG yapmanın ek fayda sağlamadığını savunmuştur. Sadece aşı yapılan ve aşı ile

birlikte HBIG yapılan gruplar karşılaştırıldığında asemptomatik taşıyıcılığın farklı olmadığı, bebeklerin yedinci ayındaki anti-HBs seviyelerinin tek başına aşı yapılanlarda daha yüksek olduğu, aktif aşı cevabını HBIG'nin baskılayabileceği belirtilmiştir (9).

Cochrane veritabanında Lee ve ark. aşı + HBIG'nin sadece aşı uygulamasından üstün olduğunu vurgulamışlar, bununla beraber kanla bulaşan hastalıklar için HBIG'nin potansiyel risk olabileceğini, HBeAg (-) anne bebeklerinde immunizasyon için aşıya HBIG ilavesi konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir (10).

Yine yakın tarihli bir meta analizde HBsAg+/ HBeAg- olan annelerin çocuklarında enfeksiyondan korunmak anlamında aşı ile aşıya HBIG eklenmesinin eşit etkili olduğu görülmüştür (11).

Ülkemiz orta endemik bölgede yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı genelgesi doğrultusunda taşıyıcı anneden doğanlara Hepatit B aşısı ve Hepatit B immunglobulin rutin olarak uygulanmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda ikisinin karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

Düşük endemik bölgelerden yayınlanan çalışmalarda ise immunizasyon sonrası uzun dönem sonuçlarına yer verilmekte ve rapel doz gereksiniminden bahsedilmektedir (12-15). Avustralya'da yapılan bir çalışmada yüzey antijeni (+) olan 313 gebeden doğan 4 bebeğe bulaş saptanmış. Bu annelerin viral yüklerinin fazla olduğu (HBV DNA>10⁸ kopya) ve HBeAg pozitif oldukları bulunmuştur (5). Pan ve ark. HBV DNA'nın 200.000 IU/ml (106 kopya/ml) üstünde ölçülmesinin ve HBeAg pozitif olmasının anneden bebeğe bulaş için önemli risk teşkil ettiğini, pasif ve aktif bağışıklamaya rağmen bu annelerin bebeklerinde %8-30 oranında arasında enfeksiyon geçişi olabileceğini bildirmişlerdir (16).

Yüksek endemik bir bölge olan Çinde yapılan çalışmada HBsAg+ annelerin çocuklarında aşılama sonrası bakılan serolojik değerlendirmede 38 bebekte (%3,7) HBsAg(+), bunların 26 tanesinin annesinin HBeAg(+) bulunmuştur (17).

Zhang ve ark. yine Çin'de yaptıkları prospektif bir çalışmada, aşı ve HBIG veya sadece rutin aşılama şeması uygulanmış. 1202 HbsAg(+) annenin, 432 tanesinin HBeAg(+), son aşılamadan birkaç ay sonra seroloji bakıldığında 40 bebeğin (%3,3) HBsAg(+) olduğu tespit edilmiş, hepsinin annelerinin HBeAg(+) ve viral yüklerinin fazla olduğu görülmüştür. İmmun profilaksi başarısızlık oranı aşı ve HBIG grubunda %7,9 (29/367), sadece aşı grubunda ise %16,9 (11/65) olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p:0,021). HBeAg(-) olan annelerin çocuklarında ise sadece aşı veya aşı ve HBIG yapılması arasında fark görülmemiş (18).

Koruk ve ark. 114 HbsAg pozitif anneyi aldıkları çalışmada, 24-36 ay arasında bağışıklama sonrası serolojik değerlendirme yapmışlar, 81 bebek kontrole gelmiş, 3 bebeğin (%3,7) HBs Ag pozitif bulunmuş, bunlardan ikisinin annesinin HBe Ag pozitif, diğeri negatif, sadece birinin viral yükü çok yüksek 152000000 bulunmuş (19). Bu çalışma Türkiyenin Güneydoğu bölgesinde yapıldığı için yüksek endemik bir bölgede yapılan çalışma gibi sonuçlara ulaşmışlar. Bizim çalışmamızda da yurt dışı ve yurt

içi literatürle uyan şekilde bulaş görülen tek bebeğin annesi HBeAg'i pozitif.

Hepatit B taşıyıcı annelerin bebeklerinde aşılama sonrası serolojik cevapların yeterli olmaması haricinde rapel doz aşı uygulaması gerekmemektedir. Uzun dönem çalışmalarında, immün hafıza yoluyla, anti-HBs düzeyi koruyucu seviyenin altına düşse dahi enfeksiyona karşı koruyuculuğun sürdüğünü gösterilmiştir (20,21).

HBIG ve aşılama sonrası serolojik değerlendirmenin zamanı anti-HBs titresi üzerinde anlamlı olabilmektedir. Ko ve ark. anti-HBs<10 mIU/mL olanların oranının ilk aşı ile serolojik değerlendirme arasında geçen süre uzadıkça arttığı, son aşidan 1-2 ay sonra serolojik değerlendirmenin uygun olacağını belirtmişlerdir (22).

Biz çalışmamızda 9-12 arasında serolojik değerlendirme yaptık. Son aşı dozunun 6. Ayda yapıldığı düşünülürse bu sürenin hepatit serolojisini değerlendirmek açısından uygun olduğunu anlaşılmaktadır.

Pretermilerin (<28-32 gestasyon haftası) aşı yanıtının yeterli olmadığı bilinmektedir (23). Difteri, tetanoz, boğmaca aşılarına cevap termlerden farklı olmasa da Hepatit B aşısı sonrasında oluşan antikor düzeyleri düşük bulunmuştur (24-27). Kirmani ve ark. çalışmalarında 29 haftadan küçük, 1000 gram altı 16 prematür ve 16 term bebeğin 7 yıl sonra aşı cevaplarını kıyaslamışlardır. İleri derece prematür olan bebeklerin birçok aşıya daha düşük düzeyde antikor oluşturduğu görülmüştür. Fakat çoğu preterm koruyucu düzeyde antikor oluşturabilmiştir (28). Ayrıca prematürelde doğum tartısı dışında ilk 6 aylık kilo artışının bağışıklık cevabının oluşmasında etkili olduğunu gösterilmiştir (25,26). Bhawe ve ark. 100 bebeği <34 hafta, 34-36 hafta, term 2500 gram altı ve üstü olarak dört gruba ayırmışlar, dört doz (0, 1, 2 ve 12.ay) aşı yapmışlardır. Son aşidan önceki titre ortalamalarının term bebeklerde daha yüksek olduğunu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüşlerdir (23).

Çalışmamızda da literatüre uygun olarak gestasyon yaşı <37 hafta olan bebeklerde titre ortalamaları anlamlı düşük bulundu. (p=0,014). Doğum tartısına bakıldığında titre farkı anlamlı değildi.

Taşıyıcı annelerin bebeklerinde anne sütünün ek risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Texas Üniversitesinde yapılan çalışmada 101'i anne sütü, 268'i formula mama alan 369 bebek değerlendirilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin hiçbirinde HBsAg bulunmamıştır. Formula ile beslenenlerin ise dokuzunda HBsAg pozitif bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif olan bebek hiç anne sütü almamıştı. Ortalama anti-HBs titresi, 6 aydan az anne sütü alanlarda daha düşük bulundu ama emzirme ile titre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ

Hepatit B enfeksiyonu dünya genelinde önemli bir sorundur. Akut, kronik veya fulminan hepatite yol açabildiği gibi, siroza

veya hepatoselüler karsinomaya sebep olabilmektedir. Bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki enfeksiyon daha fazla kronikleşmektedir. Çoğu endemik bölgede anneden bebeğe bulaş kronik enfeksiyonların yarısının nedenidir. İmmun profilaksi yapılmadığında taşıyıcı annelerin (özellikle HBeAg pozitif olanlar) çocukları yaklaşık %70-90'ı oranında hastalığa yakalanacaktır. Aşıyla korunulabilen bir hastalık için bu durum çok ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bundan dolayı birçok ülkede ve ülkemizde yenidoğan aşılama programı başlatılmıştır.

Çalışmamızda sonuç olarak hamilelerin Hepatit B serolojisi açısından taranması gerektiği, yüzey antijeni pozitif olanlara danışmanlık verilmesi gerektiği, taşıyıcı annelerden doğan bebeklerinin bağışıklanması, sonrasında 9-15 aylar arasında serolojik takibi ve tüm prematür bebeklerin dört doz aşı şemasına uyması gerektiği vurgulandı.

Etik Komite Onayı: Sağlık Bilimleri Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yerel etik kurulu tarafından 02.06.2009 tarihli, 57/Ç25 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Veri Toplama- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Veri Analizi/Yorumlama- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Yazı Taslağı- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Son Onay ve Sorumluluk- E.T., M.Y., Ö.Y.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the local ethics committee of the Health Sciences Göztepe Training and Research Hospital with the decision number 57/Ç25 - 02.06.2009.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Data Acquisition- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Data Analysis/Interpretation- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Drafting Manuscript- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Critical Revision of Manuscript- E.T., M.Y., Ö.Y.G.; Final Approval and Accountability- E.T., M.Y., Ö.Y.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. World Health Organization; (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, erişim 18.11.2020).
2. Hutin Y, Nasrullah M, Easterbrook P, Nguimfack BD, Burrone E, Averhoff F, et al. Access to treatment for hepatitis B virus infection – worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(28):773-7. DOI: 10.15585/mmwr.mm6728a2.
3. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1486-500. DOI: 10.1056/NEJMra0801644.
4. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection - Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004;350(11):1118-29. DOI: 10.1056/NEJMra031087.
5. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009 4;190(9):489-92.
6. Şener K. HBsAg(+) Gebelerde Transplasental Geçişin Araştırılması (Uzmanlık Tezi) T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi ve Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul-2005.
7. Furuncuoglu Y, Bolukbas FF, Bolukbas C, Torun P, Ozturk R. Changes in the prevalence of HBV infection in pregnant women in Turkey between 1995 and 2015: a 20-year evaluation *Postgraduate Medical Journal* 2016;92(1091):510-3. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133876.
8. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand *Vaccine* 2002;20(31-32):3739-43. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00358-4.
9. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, 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. DOI: 10.1097/01.inf.0000073123.93220.a8.
10. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332(7537):328-36. DOI: 10.1136/bmj.38719.435833.7C.
11. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, Tansarli GS, Falagas ME. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(2):396-404. DOI: 10.1093/jac/dku404.
12. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005;366(9494):1379-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67568-X.
13. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):213-8. DOI: 10.1097/01.inf.0000154329.00361.39.
14. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(10):881-5. DOI: 10.1097/INF.0b013e31817702ba.

15. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, De Wals P, Murphy D, Trudeau G, et al. Antibody kinetics among 8-10 years old respondents to hepatitis B vaccination in a low endemic country and the effect of a booster dose given 5 or 10 years later. *Vaccine* 2009;27(43):6048-53. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.100.
16. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):452-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.041.
17. Wang F, Zhang G, Zheng H, Miao N, Shen L, Wang F, et al. Post-vaccination serologic testing of infants born to hepatitis B surface antigen positive mothers in 4 provinces of China. *Vaccine* 2017;35(33):4229-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.019.
18. Zhang L, Gui XE, Teter C, Zhong H, Pang Z, Ding L, et al. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2014;32(46):6091-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.078.
19. Tekin Koruk S, Batirel A, Kose S, Akhan SC, Aygen B, Tulek N, et al. Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12):1870-6. DOI: 10.1111/jog.12821.
20. Bracciale L, Fabbiani M, Sansoni A, Luzzi L, Bernini L, Zanelli G. Impact of hepatitis B vaccination in children born to HBsAg-positive mothers: a 20-year retrospective study. *Infection* 2009;37(4):340-3. DOI: 10.1007/s15010-008-8252-3.
21. Chinchai T, Chirathaworn C, Praianantathavorn K, Theamboonlers A, Hutagalung Y, Bock PHL, et al. Long-term humoral and cellular immune response to hepatitis B vaccine in high-risk children 18-20 years after neonatal immunization. *Viral Immunol* 2009;22(2):125-30. DOI: 10.1089/vim.2008.0087.
22. Ko SC, Schillie SF, Walker T, Veselsky SL, Nelson NP, Lazaroff J, et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine* 2014;32(18):2127-33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.099.
23. Bhavé S, Bhise S, Chavan SC, Naik SS, Pusapati RVLN, Bavdekar A et al Hepatitis B vaccination in premature and low birth weight (LBW) babies. *Indian Pediatr* 2002;39(7):625-31.
24. Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):193-8.
25. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpfer K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103(2):E14. DOI: 10.1542/peds.103.2.e14.
26. Lian WB, Ho SK, Yeo CL. Hepatitis B vaccination is effective for babies weighing less than 1800 g. *J Paediatr Child Health* 2006;42(5):268-76. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2006.00853.x.
27. Linder N, Vishne TH, Levin E, Handscher R, FinKremer I, Waldman D et al Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols. *Infection* 2002;30(3):136-9. DOI: 10.1007/s15010-002-2068-3.
28. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109(3):498-504. DOI: 10.1542/peds.109.3.498.
29. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):1049-52. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02000-8.