

Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda AntiHBs seropozitifliği

AntiHBs seropositivity in children aged between 2-16 years who were admitted to Turgut Özal Medical Center

Metehan Özen¹, Saim Yoloğlu², Yüksel Işık¹, Gülay Yetkin³

Amaç: Bu çalışmada Doğu Anadolu Bölgesi'nde hizmet veren bir üniversite hastanesinin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 0-16 yaş grubundaki hastalarda antiHBs ve antiHBc-IgG seropozitifliğini tespit etmeyi amaçladık. Buna ek olarak, HBV aşısının 1998 yılı içerisinde ulusal bağışıklama programına eklenmesiyle beraber seropozitiflik oranlarında değişiklik olup olmadığını belirlemek istedik.

Gereç ve Yöntem: 2004 Ocak - 2005 Temmuz tarihleri arasında kliniğimize başvuran 2 ay - 16 yaş arasındaki 989 çocuk hasta çalışmaya alındı. Serolojik verilerin değerlendirilmesinde χ^2 testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların antiHBs seropozitiflik oranında yaşla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemledik (χ^2 : 72,8, $p<0,00001$). Tam tersine, olguların antiHBc-IgG pozitiflik oranında ise yaşla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemledik (χ^2 : 27,2, $p<0,0001$).

Çıkarımlar: Merkezimize başvuran 0-16 yaş arası çocuklarda antiHBs seropozitiflik oranı, hepatit B aşısının ulusal aşılama programına dahil edilmesinden sonra doğanlarda artmakla beraber henüz istenen oranlara ulaşmamaktadır.

Anahtar kelimeler: antiHBs, Malatya, ulusal bağışıklama programı

Objective: We aimed to determine the ratio of antiHBs seropositivity in patients aged between 0-16 years who were admitted to the Department of Pediatrics of a university hospital in Eastern Anatolia. In addition, we wanted to show if there is any difference in children who were born after implementation of hepatitis B vaccine into national immunization programme.

Material and Method: We studied 989 subjects, aged 2 months-16 years, who were admitted to our Department between 2004 January and 2005 July. We used χ^2 test to evaluate the serological results.

Results: There is statistically significant decrease of antiHBs seropositivity with increasing age (χ^2 : 72.8, $p<0.00001$). On the contrary, there is significant increase in ratio of antiHBc-IgG seropositivity with increasing age (χ^2 : 27.2, $p<0.0001$).

Conclusions: The ratio of antiHBs seropositivity is increasing in subjects born after implementation of hepatitis B vaccine into national immunization scheme, though not reached to targeted level yet.

Key words: hepatitis B infection, Malatya, national immunization scheme

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Malatya

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Yazışma adresi: Metehan Özen, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya

Tel: 0532 283 07 21

e-mail:metehan@superposta.com

Alındığı tarih: 01. 12. 2005, kabul tarihi: 09. 02. 2006

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada değişen oranlarda görülmektedir. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya'da bulunan gelişmemiş ülkelerde daha sık rastlanmaktadır. İnsana bulaşma çoğunlukla parenteral, perinatal ve cinsel yollarla olmaktadır. HBV ortamda 25°C'de 7 gün ve kurumuş kanda haftalarca kalabilmektedir. Ancak pek çok dezenfektana (%1 sodyum hipoklorit, %70 etanol vb.) ve 60 derecenin üzerindeki sıcaklıklara duyarlıdır (1). Akut HBV enfeksiyonu çoğunlukla diğer hepatit virüslerine göre daha ağır bir klinik tablo ile seyretmektedir. Bu olgularda kronik taşıyıcılığa, siroza ve hatta karaciğer kanserine ilerleme riski olduğu bilinmektedir. Özellikle perinatal geçiş ile enfekte olan yenidoğanlarda, aşı ve hepatit B immünglobulin (HBIG) en kısa sürede uygulanmazsa kronik enfeksiyon riski %90'dan daha fazladır (2).

Türkiye'de 1990 yılına kadar hepatit A ve B "Hepatit" başlığı altında bildirildiği için bu dönem öncesine ait elimizde yeterli bilgi yoktur. Sağlık Bakanlığı 1998 sonu itibarıyla Türkiye'de ulusal bağışıklama programına HBV için aşılama eklemiştir. Ülke genelinde aşılama programına başlanmasından sonra bildirilen yıllık olgu miktarında henüz anlamlı bir düşüş bildirilmemiştir. 2000-2004 seneleri arasında sırasıyla yıllık 4115, 5578, 5813, 5206, 5951 olgu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmiştir (3). Hasta sayısındaki giderek artışın olası nedenleri arasında, olgu bildirim sisteminin yurt geneline yayılmasının da önemini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Bu çalışmada öncelikle Malatya'da hizmet veren İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 0-16 yaş grubundaki hastalarda hepatit B virüsü için antiHBs ve antiHBc IgG seropozitifliğini tespit etmeyi amaçladık. Buna ek olarak, HBV aşısının 1998 yılı içerisinde ulusal bağışıklama programına eklenmesiyle beraber seropozitiflik oranlarında değişiklik olup olmadığını belirlemek istedik.

Gereç ve Yöntem

2004 Ocak - 2005 Temmuz tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı "Süt Çocuğu ve Okul Çocuğu" servislerine yatırılarak tedavi edilen ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran 2 aydan büyük 17 yaştan

küçük çocuklar çalışmaya alındı.

Çalışmaya katılan 989 olgunun antiHBs ve antiHBc-IgG serolojik değişkenleri microELISA yöntemi ile Turgut Özal Tıp Merkezi Temel Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Olguların serolojik sonuçları ise Tıp Merkezi bilgisayar sistemi aracılığı ile SPSS 13.0 programına düzenli aralıklarla kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 ile yapıldı. Araştırma verilerimiz sayılabilir verilerden oluştuğu için, istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan bir test kullanıldı. AntiHBs ve antiHBc-IgG serolojik değişkenlerini yaş, cinsiyet, yerleşim yeri ve şehir gibi bağımsız değişkenlere göre değerlendirmek için χ^2 testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan 989 olgunun 441'i kız (%44,6) ve 548'i erkek (%55,4) idi (Tablo I). Kız ile erkek olgular arasında antiHBs ve antiHBc-IgG antikorlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$, sırasıyla χ^2 : 1,1 ve 0,10).

Tablo I: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve sero-epidemiolojik verileri

Özellikler	Olgu Sayısı n (%)	antiHBs (+) n (%)	antiHBc (+) n (%)
Yaş			
0-6	568 (57,4)	366 (64,4)	9 (1,5)
7-16	421 (42,6)	155 (36,8)	39 (9,2)
Toplam	989 (100)	521 (52,6)	48 (4,9)
p (χ^2 testi)*		<0,00001	<0,0001
Cinsiyet			
Kız	441 (44,6)	241 (54,6)	23 (5,2)
Erkek	548 (55,4)	280 (51,1)	25 (4,6)
Toplam	989 (100)	521 (52,6)	48 (4,9)
p (χ^2 testi)		>0,05	>0,05
Şehir			
Malatya	788 (79,6)	416 (52,8)	37 (4,7)
Malatya dışı	201 (20,3)	105 (52,2)	11 (5,4)
Toplam	989 (100)	521 (52,6)	48 (4,9)
p (χ^2 testi)		>0,05	>0,05
Yerleşim yeri			
Şehir merkezi	794 (80,2)	416 (52,4)	43 (5,4)
Kırsal	195 (19,7)	105 (53,8)	5 (2,5)
Toplam	989 (100)	521 (52,6)	48 (4,9)
p (χ^2 testi)		>0,05	>0,05

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Toplamda 521 çocuğun (%52,6) antiHBs değeri pozitif. Ancak olguları yaşa göre iki grup olarak incelediğimizde, artan yaşla beraber antiHBs seropozitiflik oranında anlamlı azalma gözlemledik. Ulusal aşılama programına dahil olan 2 ay ile 7 yaş altı 568 çocuk ile 7 yaş ve üzeri 421 olgu antiHBs pozitifliği (sırasıyla %64,4 ve %36,8) açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (χ^2 : 72,8, $p<0,00001$).

Aşılama sonucu pozitifleşmediği için doğal HBV enfeksiyonu geçirmenin ölçütlerinden biri olan antiHBc-IgG varlığı ise tüm grupta %4,9 olarak bulundu. Ancak olguları yaş gruplarını göz önüne alarak değerlendirdiğimizde, artan yaşla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemledik. Yedi yaş altındaki çocuklarda bu oran %1,5 iken, 7-16 yaş grubunda %9,2 idi, ve anlamlı fark mevcuttu (χ^2 : 27,2, $p<0,0001$).

Çalışmaya dâhil olan olguların büyük çoğunluğu (%79,6) Malatya ilinden başvurmaktaydı. Geriye kalan toplam 201 olgunun dağılımı aşağıda belirtilmiştir; Adıyaman 156, Kahramanmaraş 37 ve Elazığ 8 olgu. Malatya şehri içinden veya dışından başvuran hastaların antiHBs ve antiHBc-IgG değişkenleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$, sırasıyla χ^2 : 0,02 ve 0,07).

Çalışmaya alınan olguların büyük çoğunluğu (%80,2) şehir merkezinden geliyordu. Geriye kalan 195 olgu ise köy ve dağ kasabaları gibi kırsal kesimden geliyordu. Şehir merkezinden ve kırsal kesimden başvuran olguları antiHBs ve antiHBc-IgG serolojik sonuçları açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik ($p>0,05$, sırasıyla χ^2 : 0,13 ve 2,17).

Tartışma

Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Tahminen dünya genelinde 2 milyar kişi HBV ile temas etmiş ve yaklaşık 400 milyon hastada kronik taşıyıcılık belirlenmiştir (4). Bu olgulardan %15-40 kadarında kronik hepatit enfeksiyonu, siroz ve hepatoselüler karsinoma gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (5). Ayrıca, kronik hepatit B enfeksiyonu her yıl yaklaşık 250 000 kişinin ölümüne sebep olarak dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (6).

HBV epidemiyolojisinde Dünya Sağlık Örgütü genel olarak 3 çeşit seroprevalanstan bahsetmektedir; yüksek (%8), orta (%2-7), düşük (<%2). Türkiye dünyanın %43'ü ile beraber

orta endemik kuşakta yer almaktadır. Bu yüzden enfeksiyon riski tüm yaşlarda bulunmaktadır ve hayat boyunca yaklaşık %20-60 arasındadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Türkiye ortalaması %6 olarak belirtilmektedir (7). Yurt genelinde kan bağışlayan olgular kullanılarak yapılan araştırmalarda ise %3 ile %8 arasında seroprevalans değerleri bildirilmektedir (8). Ancak sosyoekonomik olarak daha düşük verilere sahip olan Doğu illerinde, özellikle Diyarbakır'da, 25 yaş altındaki toplumun yaklaşık üçte biri (%34,9) virüsle temas etmiş olarak tespit edilmiştir (9). Türkiye'deki HBV seroprevalansının coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durum ile yakından ilgili olduğu bildirilmektedir. Kanra ve ark. (10) 1998 yılında, HBV aşısının genişletilmiş bağışıklama programına dahil edilmesinden hemen önce, bütün ülkeyi temsil edecek şekilde gruplara ayırdıkları bölgelerdeki 9 ilden gelen örneklerle yaptıkları bir çalışmada; sadece doğal enfeksiyonla değil aynı zamanda aşılama yöntemi sonucunda da pozitifleşebilen antiHBs antikor oranını yurt genelinde %17 olarak bildirmekteydiler. Doğal HBV hastalığını işaret eden antiHBc-IgG antikor oranı ise ülke genelinde %15,1 iken, bölgeler arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Sadece çocuk olgular dahil edilerek aynı dönemde yapılan araştırmalar incelendiğinde; 1997-98 tarihlerinde Sıdal ve ark. (11) İstanbul'da 909 hastada antiHBc-IgG sıklığını ortalama %15,9, ve Samsun'da 1995 yılında Cetinkaya ve ark (12) antiHBs oranını %13,3 olarak bildirmekteydiler. Bu araştırmalar HBV aşısının genişletilmiş bağışıklama programına dahil edilmesinden önceki döneme ışık tutmaktadırlar.

Malatya'da 1999 yılında Kurçer ve Pehlivan (13) tarafından, sosyoekonomik değişkenlikler de göz önüne alınarak bütün ili yansıtacak şekilde planladıkları ve rastlantısal örnekleme yöntemiyle belirledikleri 192 evde yaşayan her yaştan 646 olgu ile yaptıkları HBV seroprevalans çalışmasında; il genelinde HBsAg (+) %6, antiHBs (+) %30,3 ve antiHBc-IgG (+) %29,3 olarak bildirilmektedir. Bu olguların antiHBs ve antiHBc-IgG pozitiflik oranlarının birbirine çok yakın olması, olguların büyük çoğunluğunda HBV ile temasın bağışıklamadan ziyade doğal enfeksiyon şeklinde olduğuna dikkat çekmektedir. Bu veriler daha detaylı olarak incelendiğinde 0-19 yaş grubundaki 228 olguda antiHBc-IgG varlığının %10,5 olduğu görülmektedir.

Biz bu çalışmada ise 6 sene önce Malatya'da gerçekleştirilen üstteki araştırmaya göre farklı sonuçlar elde ettik. Çalışmaya

dahil olan hastalarda ortalama antiHBc-IgG pozitifliğini % 4,9 olarak saptadık. Ancak aşılama öncesi grubu temsil eden 7-16 yaştaki olgularda saptanan %9,2 seropozitiflik oranı ile 6 sene önceki çalışmada bildirilen seroprevalans değerinin birbirine yakın olması dikkat çekicidir. Ayrıca, 7-16 yaş grubunun antiHBc-IgG seropozitiflik değeri ile aşılama sonrası grubu temsil eden 0-6 yaştaki olguların oranı (%1,5) karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğunu da belirledik (Tablo I). Bu sebepten ötürü, HBV aşısının ulusal bağışıklama programına dahil edilmesinden sonra doğan olgularda doğal enfeksiyon geçirme sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. AntiHBs seropozitif olgu oranımızın (%52,6) ulusal aşılama programı öncesi çocuklarda yapılan araştırmalarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu tespit edildi. Verilerimiz daha dikkatli incelendiğinde, ulusal aşılama programı öncesi doğan olguların toplandığı 7-16 yaş grubundaki seropozitiflik oranının (%36,8) Kurçer ve Pehlivan (13) tarafından Malatya'da yapılan çalışma (%30,3) ile uyumlu olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca bu yaş grubundaki antiHBs pozitif olgu oranının 0-6 yaş grubuna (%64,4) göre anlamlı derecede azaldığı göze çarpmaktadır ($p<0,00001$). Hem antiHBc-IgG seropozitif olgu oranındaki düşüklüğün hem de antiHBs seropozitif olgu oranındaki yüksekliğin başlıca sebebi olarak ülke genelinde yenidoğan döneminde uygulanan HBV aşılması olduğu göze çarpmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin çalışmalarında, kırsal kesimde yaşayanlarda HBV enfeksiyonu varlığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (14,15). Bu çalışmadaki antiHBs ve antiHBc-IgG seropozitiflik oranları değerlendirildiğinde kırsal ve şehir merkezinden başvuran hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda bildirilen düşük sosyoekonomik değişkenlere sahip olan bölgelerde daha yüksek enfeksiyon hızı mevcuttur bulgusuna uymamaktadır. Son yıllarda altyapı hamlesi ile beraber daha kaliteli yol, sağlık tesisleri ve kişisel bakımın doğu illerine de kayması sonucu, bu bölgelerde özellikle şehir merkezinde yaşayanlar ile kırsal bölgede bulunanlar arasındaki sosyoekonomik farklılıklar azalmaya başlamıştır. Ayrıca aşılama hizmetlerinin gezici sağlık ekipleri sayesinde en uzak köylere bile ulaştırılması sonucu daha önce düşük oranlara sahip olan bölgelerde bile HBV aşısının üç doz olarak yapılma oranının arttığı bilinmektedir (16). Bu veriler bize hem aşılama oranlarının hem de kişisel korunma ve hijyen koşullarının kırsal alanlarda da düzelmekte olduğuna işaret etmektedir.

Kan ve kan ürünlerinin test edilmesi, sterilizasyon tekniklerinin gelişmesi ve yaygınlaşması sonucu nozokomiyal bulaşın azaltılması, ve güvenli seks önerilerinin hepatit B enfeksiyonunu önemli derecede azalttığı bilinmektedir. Yaygınlaştırılmış HBV aşılmasının temel amacı olası taşıyıcı gebelerin bebeklerinin korunması olduğu için ve ayrıca ülkemizde gebelerde HBsAg taraması zorunlu olmadığı için en uygun uygulama bebeklerin doğumdan itibaren aşılansdır. Bu nedenle, ülkemizde 1998 yılının sonlarına doğru ulusal bağışıklama programına dahil edilen HBV aşısı doğum anından itibaren bebeklere uygulanmaktadır. Doğum anında ulaşamayan bebekler ise 2, 3 ve 9. aylarda 3 doz olarak aşılanmaktadır. 2004 yılı sonu itibariyle Türkiye genelinde 0 yaş grubu bebeklerin ancak %77'si 3 doz HBV ile aşılanmaktadır (16). HBV'yi tamamen ortadan kaldırmak için Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan bebekler için hedeflenen oran $>95\%$ 'tir. Ancak yurt çapında sürdürülecek yenidoğan aşılması HBV enfeksiyonunun yok edilmesi için yeterli olmayacağından Sağlık Bakanlığı tarafından risk grupları aşılması başlatılmış ve giderek genişleyerek sürdürülmektedir.

Bu çalışma hastane temelli bir araştırma olduğu için toplumdaki sıklık hakkında fikir verici olmakla beraber, HBV seroprevalansı hakkında temel çıkarımlar yapmak için uygun değildir. Malatya ilindeki HBV seroprevalansının değiştiğini göstermek için rastlantısal örnekleme yöntemine dayanan bir çalışma yapmak ve önceki araştırma (13) ile karşılaştırmak gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmaya dahil edilen olguları göz önüne aldığımızda; HBV aşısının ulusal bağışıklama kampanyasına eklenmesiyle beraber antiHBs seropozitiflik oranlarında anlamlı derecede artış gözlenmektedir. Ek olarak, HBV ile doğal enfeksiyon sıklığı da doğumda aşılanan bireylerde anlamlı olarak azalmaktadır. Bağışıklama oranları henüz istenilen düzeyde olmamasına rağmen, bu uygulamanın yaygınlaştırılması için sağlık görevlerinin her türlü çabayı göstermesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Decontamination of minimally invasive surgical endoscopes and accessories. J Hosp Infect 2000; 45: 263- 77.
2. Hepatitis viruses: mother to child transmission. Pathol Biol 2002; 50: 568- 75.
3. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2004 Çalışma

- Yıllığı. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Yayınları, Ekim 2005: 91.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatitis* 2004; 11; 97- 107.
 5. Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 362- 6.
 6. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8: 18- 20.
 7. Badur S. Türkiye’de viral hepatitler. *Viral Hepatitle Savaş Derneği’nin durum raporu*. İçinde: Kılıçturgay K (editör). *Viral Hepatitler* 94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1994: 15-38.
 8. Ariogul S, Akalin E, Kanra T. HBsAg among Turkish blood donors. *Infection* 1987; 15: 456.
 9. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 15- 9.
 10. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 105- 10.
 11. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B and E infections among children in İstanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 141- 4.
 12. Hepatitis B seroprevalence among children in a Turkish hospital. *J Hosp Infect* 1995; 29: 217- 9.
 13. Kurcer MA, Pehlivan E. Hepatitis B seroprevalence and risk factors in urban areas of Malatya. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 1- 5.
 14. Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 133- 7.
 15. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 3- 6.
 16. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2004 Çalışma Yıllığı. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Yayınları, Ekim 2005: 66.