

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA HEPATİT B SEROPREVALANSI VE
RUTİN HEPATİT B AŞILAMA PROGRAMININ
ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA DURAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. IŞIL FİDAN

ANKARA
MAYIS 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde emeği geçen; emekli olan danışmanım sayın Prof. Dr. Turgut İmir'e, sonrasında danışmanım olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Işıl Fidan'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Semra Kuştimur, Prof. Dr. Seyyal Rota, Prof. Dr. Nedim Sultan, Prof. Dr. Meltem Yalınay Çırak, Prof. Dr. Kayhan Çağlar, Prof. Dr. Ayşe Kalkancı, Doç. Dr. Gülendam Bozdayı, Doç. Dr. Funda Doğruman Al, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili aileme, canım eşime ve biricik oğluma sonsuz teşekkürler.

KISALTMALAR

HBV	Hepatit B virusu
HCC	Hepatosellüler karsinoma
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
M.Ö.	Milattan önce
HAV	Hepatit A virusu
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
nm	nanometre
DNA	Deoksiribonükleik asit
HBcAg	Hepatit B core antijen
HBeAg	Hepatit B e antijeni
kb	kilobaz
bp	baz çifti
DR 1	Direct repeats 1
DR 2	Direct repeats 2
RNA	Ribonükleik asit
rcDNA	relaxed circular DNA (Gevşek sirküler DNA)
ORF	Open reading frame (açık okuma bölgesi)
LHBs	Large Hepatitis B surface protein (Büyük zarf proteini)
MHBs	Middle Hepatitis B surface protein (Orta zarf proteini)
SHBs	Small (major) Hepatitis B surface protein (Temel zarf proteini)
RT	Reverse (ters) transkriptaz
RNase H	Endonükleaz
MHC	Major histokompabilite kompleksi
cccDNA	Covalently closed circular DNA (kovalent kapalı sirküler DNA)

Pol	Polimeraz
LAM	Lamivudin
ADV	Adefovir dipivoksil
IFN	İnterferon
α	alfa
β	beta
γ	gama
TNF-α	Tümör nekrosis faktör alfa
IL	İnterlökin
ALT	Alanin aminotransferaz
PCR	Polimerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
HBIG	Hepatit B immünglobulin
FDA	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Yönetimi)
NK	Natural killer (doğal öldürücü hücreler)
Peg-IFN	Pegile interferon
HDV	Hepatit D virusu
μg	mikrogram
ml	mililitre
mg	miligram
IU	International Unit (İnternasyonal Ünite)
ELISA	Enzyme Linked Immünosorbent Assay
mIU/ml	mili international Unit/mililitre
AntiHCV	Hepatit C virusuna karşı antikor

AST	Aspartat aminotransferaz
IgA	İmmünglobulin A
RIA	Radio Immuno Assay
EIA	Enzyme Immuno Assay
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry (Uluslararası Klinik Kimya Derneği)
U/L	Ünite/litre

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Virusun Yapısı ve Sınıflandırma.....	4
2.3 Duyarlılık ve Dirençlilik.....	5
2.4 Viral Genomun Yapısı.....	6
2.5 Virus Proteinleri.....	7
2.5.1 Yüzey (Kılıf) Proteinleri.....	8
2.5.2 Kor Proteinleri.....	9
2.5.3 P Proteinini.....	10
2.5.4 X Proteinini.....	10
2.6 Viral Replikasyon.....	11
2.7 Genotip ve Subtipler.....	15
2.8 Mutasyonlar.....	16
2.8.1 Yüzey (S) Mutasyonları.....	16
2.8.2 Core Promoter / Pre-core ve Core Bölgesi Mutasyonları.....	17

2.8.3. Polimeraz Bölgesinde İzlenen Mutasyonlar.....	18
2.8.4. X Bölgesinde İzlenen Mutasyonlar.....	18
2.9 Epidemiyoloji.....	19
2.9.1 Bulaşma Yolları.....	19
2.9.2 Dünyada HBV Enfeksiyonu.....	20
2.10 Patogenez.....	22
2.11 Klinik Bulgular.....	24
2.11.1 Akut Hepatit B.....	24
2.11.2 Kronik Hepatit B.....	27
2.11.3 Hepatosellüler Karsinoma (HCC).....	28
2.12 Tanı.....	28
2.12.1 Serolojik Tanı Yöntemleri.....	29
2.12.2. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	31
2.13 Kronik Hepatit B’de Tedavi.....	32
2.14 Korunma.....	35
2.14.1 Davranış değişiklikleri.....	36
2.14.2 Aktif korunma.....	36
2.14.3 Pasif Korunma.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1 Hasta Grubu.....	40

3.2 Yöntemler.....	41
3.2.1 HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM, AntiHBc total, AntiHCV, AntiHAV IgM, AntiHAV total Tespiti.....	41
3.2.1.1 ELISA ile Antijen Tespiti.....	44
3.2.1.2 ELISA ile Antikor Tespiti.....	45
3.2.2 Serum ALT ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi.....	45
3.3 İstatistiksel İncelemeler.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR.....	85
7. KAYNAKLAR.....	87
8. ÖZET.....	103
9. SUMMARY.....	106
10. TABLO LİSTESİ.....	109
11. ŞEKİL LİSTESİ.....	111
12. ÖZGEÇMİŞ.....	113

1.GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından bir tanesidir (1). Virus 1883 yılında keşfedilmiştir fakat aşıyla ilgili gelişmeler ancak 1965 yılından sonra başlamıştır (2). HBV; akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) oluşumuna neden olabilen bir virustur (3). Dünyada kronik hepatitin en sık nedeni HBV'dir (%60-80) (4).

Dünyada HBV enfeksiyonu geçirmiş veya geçirmekte olduğunu gösteren serolojik göstergelere sahip yaklaşık 2 milyar insan mevcuttur. Bunlardan %25-40'ının siroz veya karaciğer kanseri, %5-6'sının (350-400 milyon kişi) da kronik hepatit B hastası (taşıyıcı) olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin HBV ile ilişkili hastalık nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); ülkeleri, hepatit B enfeksiyonu taşıyıcılık oranları açısından düşük, orta ve yüksek olarak bölgelere ayırmıştır. Yüksek endemik bölgelerde taşıyıcılık oranı %10'dan fazla, orta endemik bölgelerde %2-10, düşük endemik bölgelerde ise %2'den azdır (6). Ülkemiz orta endemik bölgede yer almaktadır ve taşıyıcılık oranı yaklaşık %3.9-12.5 arasında değişmektedir (7)

Hepatit B virusu; enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal), aile içi yakın temas (horizontal) gibi yollarla bulaşarak enfeksiyona yol açmaktadır (8).

Hastalığın yayılmasında en önemli faktörlerden biri kronik HBV taşıyıcılarıdır (9). HBV enfeksiyonunda kronik taşıyıcılık büyük oranda çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlara bağlı gelişmektedir (10). Yenidoğan döneminde geçirilen enfeksiyonlar %80-90, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar %30-50, yetişkinlerde geçirilen enfeksiyonlar ise % 5-10 kronikleşmektedir (11).

Hepatit B aşılması, HBV'nin parenteral geçişini önleyerek çocuklarda HBV taşıyıcılığını ve hepatosellüler kanser gelişim insidansını belirgin olarak azaltmaktadır (12). Bu nedenle DSÖ 1997 yılında hepatit B aşısının tüm ülkelerin aşı şemasına eklenmesini kararlaştırmıştır. Ülkemizde 1998 tarihinden itibaren hepatit B aşısı rutin aşılama programına dahil edilmiştir ve 0 yaş grubu çocuklara rutin olarak 3 doz uygulanmaya başlanmıştır. Aşılama programının yaşamın erken dönemlerinde etkin olarak uygulanması ile kronik HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarının önlenmesi hedeflenmektedir (13).

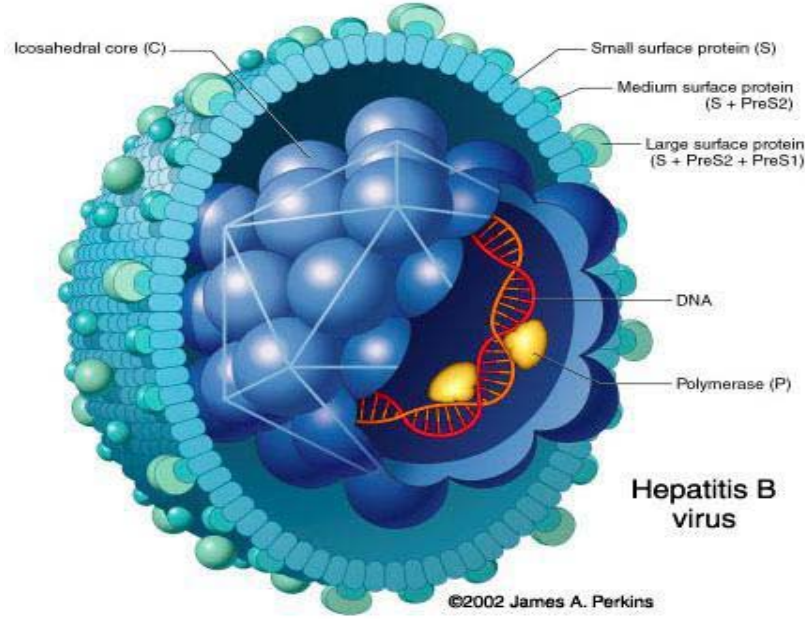
Bu çalışmada, Türkiye'de rutin hepatit B aşılama programının başlamasından itibaren doğan çocuklarda HBV serolojisinin belirlenmesi ve bu sonuçları aşılama programı başlamadan önce doğan çocuklardaki verilerle karşılaştırarak HBV enfeksiyonundan korunmada hepatit B aşılama programının etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak M.Ö. 5. yüzyılda tanımlanmış bir hastalıktır. HBV ile enfekte olmuş kişilerle ilgili bilgilerin ilk kez Hipokrat tarafından ortaya konduğu bilinmektedir (14). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu 1883’de Almanya Bremen’de, Lurman tarafından çiçek aşısı kampanyası sırasında tersane çalışanları arasında çıkan salgında tanımlanmıştır (15). Krugman ve arkadaşları 1960’lı yıllarda yaptıkları çalışmalarla inkübasyon süreleri farklı olan iki hepatit etkeni belirlemişler, bunların hepatit A virusu (HAV) ve HBV olduğunu ortaya koymuşlar ve hepatit B aşısının gelişiminde de büyük rol oynamışlardır. Blumberg ve arkadaşları, Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış başka bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve bu proteine ‘Avustralya antijeni-Au Ag’ adını vermişlerdir (15, 16). Daha sonraki çalışmalar bu antijenin hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuşlar ve “Hepatitis B surface antigen- Hepatit B yüzey antijeni- HBsAg” olarak bugünkü adını almıştır (17, 18). 1970 yılında Dane ve arkadaşları HBV’nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nanometre (nm) çapında olanlara “Dane partikülü” adını vermişlerdir. Daha sonra HBV’nin Dane partikülü olduğu ve yüzeyinin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ile kaplı olduğu, kor bölümünün DNA (Deoksi ribonükleik asit) ve hepatit B kor antijenini kapsadığı gösterilmiştir (Şekil 2.1).

Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar AntiHBs (HBsAg'ye karşı oluşan antikor), AntiHBc (HBcAg'ye karşı oluşan antikor) olarak adlandırılmıştır. 1972 yılında üçüncü antijen hepatit B e antijeni (HBeAg) olarak tanımlanmıştır (19).



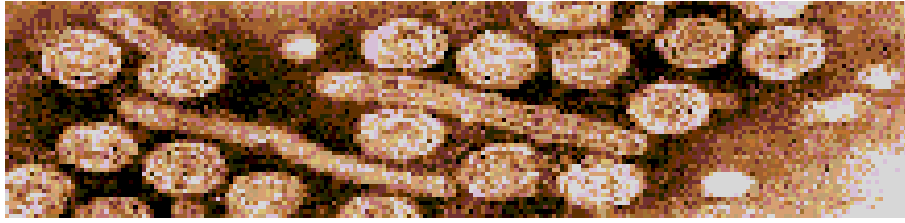
Şekil 2.1: HBV virionunun şematik yapısı (16)

2.2. Virusun Yapısı ve Sınıflandırma

Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan HBV 42 nm çapında, sferik yapıda zarflı bir virustur (20,21). Hepatositlerde replike olmaktadır ve gelişen enfeksiyon sonucu karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır: büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek

antijeni (HBcAg), enfektivite antijeni (HBeAg) ve viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (14,20)

Hepatit B virusu ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Bunlardan; 42-47 nm çapında olan partiküller (Dane partikülü) tam HBV virionu olup enfeksiyözdür, 17-25 nm çapındaki sferik yapılar ile 17-25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz partiküller enfeksiyöz değildirler (Şekil 2.2). Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (14,20).



Şekil 2.2: Elektron mikroskobunda HBV'nin Dane parçacığı, tübüler ve küresel HBs partikülleri (22)

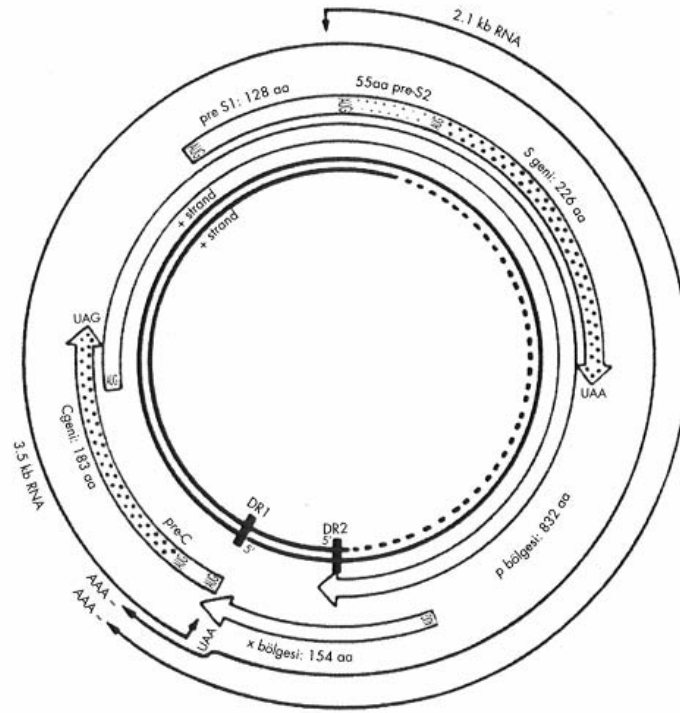
2.3. Duyarlılık ve Dirençlilik

Hepatit B virusu, serum içinde 30-32°C'de 6 ay, -20°C'de ise yıllarca canlılığını korur. Serum içinde 60°C'ye 4 saat, albümin içinde ise aynı ısıya 10 saat dayanmaktadır. Kuru sıcak hava ile 180°C'de 1 saatte, otoklavda 121°C'de 15 dakikada, kaynatma ile 10- 20 dakikada inaktive olmaktadır. Kimyasal ajanlardan; % 0.1-0.2 glutaraldehit, % 0.5-1'lik sodyum hipoklorid (veya 500 ppm serbest klor), izopropil veya etil alkol virusu inaktive etmektedir (23).

2.4. Viral Genomun Yapısı

Hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip HBV'nin genomu 3200 baz çifti (bp) içermektedir (Şekil 2.3). Sirküler yapıdaki bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif polariteli iplik tam bir halka oluşturur, pozitif polariteli iplik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunmaktadır. Negatif ve pozitif ipliklerin 5' ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutmaktadır. Her iki iplik üzerinde "Direct repeats 1" (DR1) ve "Direct repeats 2" (DR2) olarak tanımlanan 10-12 nükleotidlik benzer diziler bulunmaktadır. Negatif ipliğin 5' ucunda kovalent olarak bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipliğin 5' ucunda kovalent olarak bağlanmış oligonükleotid formda ribonükleik asit (RNA) bulunmaktadır. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (relaxed circular DNA-rcDNA) olarak adlandırılmaktadır (20).

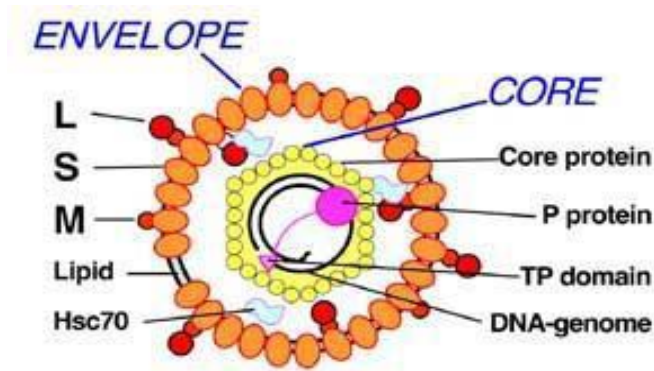
Genomda birbiriyle örtüşen dört ayrı protein kodlayıcı nükleik asit dizisi (open reading frame-ORF) bulunmaktadır (15,24). HBV DNA'sındaki genler bazı bölgelerde içiçe girmiş, birbirleriyle çakışmış durumdadırlar. Genomun en uzun geni olan P geni; X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışmış halde bulunmaktadır. Bu özellik nedeni ile HBV, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virustur (15).



Şekil 2.3: Hepatit B virusunun genom organizasyonu (16)

2.5. Virus Proteinleri

Hepatit B virusunun dört temel proteini; yüzey proteinleri, kor proteinleri, polimeraz proteini ve X proteini olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.4) (21).



Şekil 2.4: Hepatit B virusunun proteinleri (23)

2.5.1. Yüzey (Kılıf) Proteinleri

Genomun S bölgesi, 3 farklı protein kodlamaktadır. Büyük zarf proteini (LHBs), pre-S1, pre-S2 ve S ORF'leri tarafından kodlanmaktadır. Orta zarf proteini (MHBs), pre-S2 ve S ORF'lerinin ürünü iken, temel zarf proteini (SHBs, HBsAg), yalnızca S ORF'sinin ürünüdür (15,21).

2.5.1.1. LHBs

Pre-S1, pre-S2 ve S ORF'leri tarafından kodlanmaktadır. En fazla Dane partiküllerinin yüzeyinde bulunmaktadır. LHBs'nin 21-47. aminoasitleri arasındaki bölgenin hepatositlere tutunma özelliğine sahip olduğu saptanmıştır (15,25).

2.5.1.2. MHBs

Pre-S2 ve S ORF'leri tarafından kodlanmaktadır. Replikasyonun olmadığı durumlarda HBsAg içinde yer almamaktadır. Bu nedenle M proteini viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. M proteininin 124-147. aminoasitleri arasındaki bölgeye karşı gelişen antikorlar tüm HBV subtiplerine karşı koruyucudur (15,26).

2.5.1.3. SHBs

S ORF'si tarafından kodlanmaktadır. Zarfın major proteini olarak bilinmektedir. HBsAg üzerinde en az 5 antijenik determinant (a, d/y ve w/r) bulunduğu saptanmıştır. 'a' determinantı 124-147. aminoasitler arasındaki

hidrofilik bir bölgedir ve bütün subtiplerde yer almaktadır. ‘a’ determinantına karşı oluşan antikorlar HBV’nin hepatositlere bağlanmasını engellemekte ve tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlamaktadır. Virionun dış yüzünde bulunan ‘a’ determinanı; aşı veya doğal enfeksiyon sonrası oluşan antiHBs’lerin büyük kısmını bağlama özelliğine sahiptir (15,21).

2.5.2. Kor Proteinleri

Pre C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılan C geni, antijenik özellikleri farklı iki değişik protein (HBeAg ve HBcAg) sentezleme yeteneğine sahiptir. Pre C bölgesi, 29 aminoasitlik bir peptidin üretiminden sorumludur. Bu peptid sentez sırasında oluşan polipeptidin konak hücre endoplazmik retikulumuna yönlendirilmesini sağlamaktadır. C bölgesi 183 aminoasitten oluşan bir polipeptid (p23c) sentezlemektedir. p23c’nin karboksi terminal ucundaki 34 aminoasitlik bölümünün viral DNA’ya bağlanmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir (15).

2.5.2.1. HBcAg

C gen bölgesinden, HBcAg’nin öncülü olan p23c sentezlenmektedir. p23c, endoplazmik retikuluma gidememektedir, konak hücre sitoplazmasında kalmaktadır, HBcAg’ye dönüşmekte ve karboksi terminal ucundaki 34 aminoasitlik kısım sayesinde viral DNA’ya sıkıca bağlanmaktadır. HBcAg sıklıkla intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı replikasyon gösteren olgularda sitoplazmada da yaygın olarak saptanabilmektedir. Dolaşımda serbest halde HBcAg’ye rastlanmamaktadır (15).

2.5.2.2. HBeAg

Okuma prekor bölgesinden başlarsa, p25c sentezlenmektedir. Bu polipeptid HBeAg'nin öncülüdür. Pre-C bölgesi tarafından kodlanan ilk 29 aminoasitlik kısım, konakçı hücre endoplazmik retikulumuna yönlendirilmekte ve 34 aminoasitlik kısım kesilmektedir. Buradan HBeAg, ya golgi cisimciğine yönlendirilerek hücre dışına salınmakta ya da çekirdeğe yönlendirilmektedir. HBeAg, persistan enfeksiyonun oluşması için gereklidir. Virus ile enfekte hepatositlere karşı bağışıklık artınca HBeAg elimine olmakta ve viral yük belirgin olarak düşmektedir (15,27).

2.5.3. P Proteinini

P geni, HBV genomunun en uzun genidir ve 832 aminoasitlik P proteinini sentezlemektedir. Bu protein; revers (ters) transkriptaz (RT), endonükleaz (RNase H) ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir (15,28).

2.5.4. X Proteinini

X geni, HBV genomundaki en küçük gen bölgesidir. X geni, iki protein sentezlemektedir. Bu gen tarafından sentezlenen HBxAg, küçük bazik bir proteindir (15). X proteininin in vitro olarak viral genleri ve konak Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) genlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Bu protein viral genom transkripsiyonu ve kronik enfeksiyonda HCC gelişmesinden sorumludur (29).

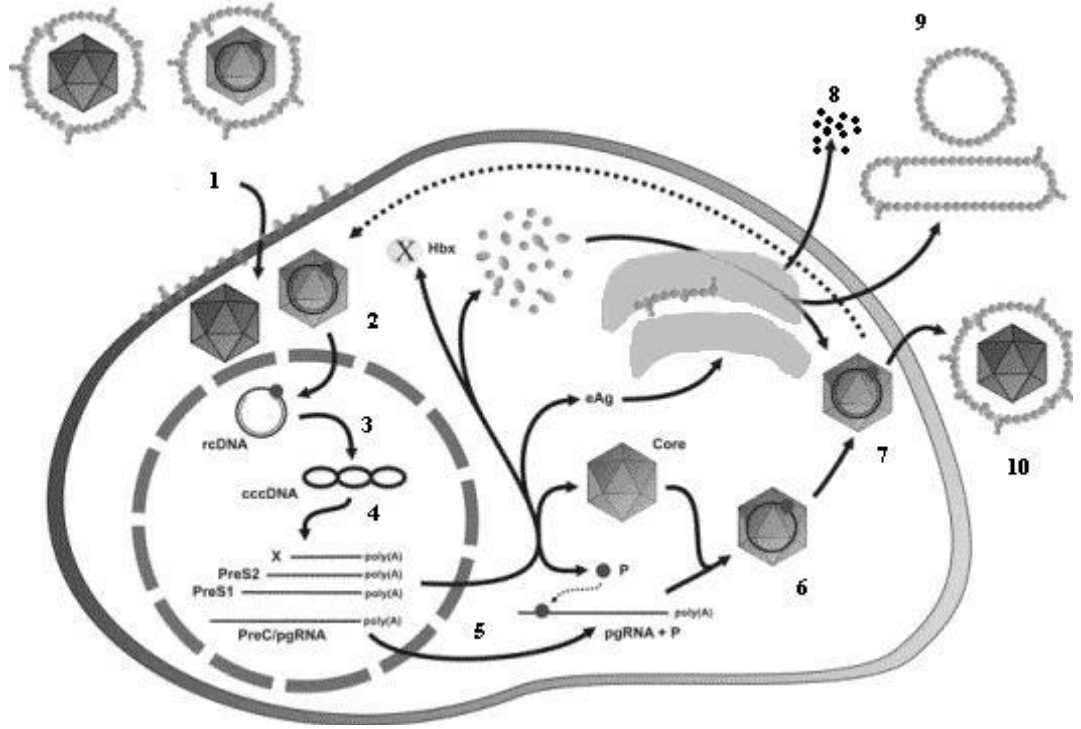
2.6. Viral replikasyon

Büyük zarf proteininin amino terminalinde bulunan pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada önemli olan epitopları içerdiği saptanmıştır. LHBs Ag ve HBV'nin diğer zarf proteinlerini bağlayan çeşitli hücresel ligandlar tanımlanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre-S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak tanımlanmış, bu bölgenin virusun HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan mutagenез çalışmalarında ise bu epitop içerisinde yer alan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi tanımlanmıştır. HBV'nin organ ve doku özgüllüğünün belirlenmesinde QLDPAF dizisi dışında yer alan pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda X proteininin de amino terminalinde benzer QLDPAR dizisi taşıdığı gösterilmiştir. Bu bölgenin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği, X proteininin de hücreye tutunmada rol oynaması olasılığını akla getirmiştir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitopları taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu saptanmıştır. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelmekte ve nükleokapsid sitoplazmaya salınmaktadır (Şekil 2.5). Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınmaktadır (30-33).

Hepatit B virusu virionları baskın olarak, tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu taşımaktadır. Replikasyon döngüsünün başlangıcı ile cccDNA (covalently closed circular DNA)

oluşmaktadır. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumunun enfekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan RT enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanmaktadır. Bu aşamalarda hücresel DNA tamir enzimleri ile viral RT enziminin birlikte rol aldığına, ayrıca viral özyapının çekirdeğe taşınmasında core ve RT proteinlerinin etkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virusun antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. cccDNA meydana geldikten sonra hücresel RNA polimerazlar tarafından virusa ait transkripsiyonlar başlatılmaktadır. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler; nükleokapsid proteini ya da HBc antijeni (3.5 kb RNA'dan), HBe antijeni (3.5 kb RNA'dan), viral polimeraz (3.5 kb RNA'dan), zarf proteinleri (2.4 ve 2.1 kb RNA'dan) ve X proteini (0.7 kb RNA'dan) sentezlenmektedir. Viral transkriptlerin oluşmasında hücreye ait transkripsiyon faktörleri de rol oynamaktadır. Nükleokapsid ve polimeraz proteinlerinin sentezlendiği 3.5 kb RNA, ek olarak viral genomik DNA için kalıp olan pregenomik RNA olarak da replikasyonda görev almaktadır. Viral genomik DNA'nın sentezi için RT enzimi pre-genomik RNA'nın 5'ucuna bağlanmakta ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenmektedir; böylece nükleokapsid içinde ters transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlamaktadır. Burada viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatmaktadır. Negatif iplikli DNA oluştuktan sonra RT

enzimi RNaseH aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalamakta ve pozitif ipliğin sentezine başlamaktadır. Kısmi çift iplikli DNA molek  l   oluştuğunda n  kleokapsid partik  lleri, endoplazmik retikulumda tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma s  recine girmektedirler. Oluşan n  kleokapsidlerin bir kısmı h  cre   ekirdeğine geri d  nerek h  cre içindeki cccDNA kopya havuzunu arttırma işlevi de yapabilmektedir. Core proteinlerinin LHBs Ag amino terminali kısmına bağlanmaları partik  llerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olmaktadır. Her     zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan golgi kompleksine taşınmaktadır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanmakta ve olgun virion kan dolaşımına salınmaktadır (21,33-35).



Şekil 2.5 : HBV replikasyonunun şematik gösterimi (16)

1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması
4. Transkripsiyon / viral RNA'ların sentezi
5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi
6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu
7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi
8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı
10. Olgun, enfeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı

2.7. Genotip ve Subtipler

Hepatit B virusunun bugüne kadar A'dan H'ye kadar 8 genotipi tanımlanmıştır. Bu genotipler, $\geq 8\%$ nükleotid farklılığı göstermektedir (36,37). Aynı zamanda bu genotipler farklı coğrafi dağılım da göstermektedir (38).

Bugüne kadar 4 major (*ayw*, *ayr*, *adw*, *adr*) ve 9 minör (*ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adw4*, *adrq-* ve *adrq+*) HBsAg subtipi saptanmıştır. Bütün subtiplerde 'a' determinantı ortaktır ve S proteininin 124-147. aminoasitleri arasında yer almaktadır (38, 39). Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan genotipin genotip D, subtipin ise *ayw3* ve *ayw2* olduğu bildirilmiştir (40). Dünya'daki HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı Tablo 2.1'de gösterilmiştir (41).

Tablo 2.1: Dünyadaki HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı (41)

Genotip	Subtip	Coğrafi Dağılım
A	<i>adw2</i> , <i>ayw1</i>	Kuzey Batı Avrupa, A.B.D., Afrika
B	<i>adw2</i> , <i>ayw1</i>	Tayvan, Japonya, Endonezya, Çin,
C	<i>adw2</i> , <i>adrq+</i> , <i>adrq-</i> , <i>ayr</i>	Doğu Asya, Tayvan, Kore, Çin, Japonya, Polonezya, Vietnam
D	<i>ayw2</i> , <i>ayw3</i>	Akdeniz bölgesi, Hindistan, Afrika
E	<i>ayw4</i>	Batı Afrika
F	<i>adw4q-</i> , <i>adw2</i> , <i>ayw4</i>	Orta ve Güney Amerika
G	<i>adw2</i>	Fransa, ABD
H	<i>adw3</i>	Orta Amerika

2.8. Mutasyonlar

Hepatit B virusu enfeksiyonu, yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. HBV RT (ters transkriptaz) enziminin, “proofreading” aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV polimerazının hata oranının yılda nükleotid başına 1.4×10^{-5} - 5×10^{-5} olduğu hesaplanmıştır. Bu hata düzeyi, retroviruslara yaklaşık bir orandır, ancak DNA viruslarından 10^4 kat daha yüksektir. Oluşan viral mutantlar; fonksiyonel kısıtlamalar ve immün sistemin etkileri gibi endojen, aşılama ve ilaç tedavisi gibi ekzojen faktörlerle sınırlandırılmakta; tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak yeniden karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak enfekte kişideki virus popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu olarak izlenmektedir. Konaktaki virusa herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan viruslar seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir (42-44).

2.8.1. Yüzey (S) Mutasyonları

PreS ve S bölgesi mutasyonları olarak incelenmektedir (39).

2.8.1.1. Pre S Bölgesi

Bu bölgede, gen bölgesi ile ilgili bir dizinin silinmesi, yer değiştirmesi veya yeniden düzenlenmesi şeklinde mutasyonlar görülebilmektedir (39). PreS2 bölgesindeki delesyonlar virusun bağışık yanıttan kaçmasını sağlamaktadır (26).

2.8.1.2. S Bölgesi

Bu bölgedeki mutasyonlar, virusun antijenik yapısını etkileyerek aşıli bireylerde enfeksiyon ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu mutasyonlar çoğu kez HBsAg 145.aminoasidinde glisin-arjinin dönüşümü (sG145R) ya da 144.aminoasitte aspartat-alanin dönüşümü şeklinde (sD144A) izlenmektedir. Özellikle sG145R mutasyonu aşı başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (45,46). Aşı ile ilişkili ilk kaçak mutant 1988 yılında İtalya’da görülmüştür. HBeAg pozitif anneden doğduğu için pasif ve aktif immünizasyon uygulanan bir bebekte yeterli düzeyde anti-HBs bulunmasına karşın HBsAg ve HBeAg’nin pozitifleştiği ve daha sonra kronik hepatit geliştiği saptanmıştır. Yapılan dizi analizi sonucunda ‘a’ determinantının 145. pozisyonunda glisin-arjinin değişimi saptanmıştır (46).

2.8.2. Core Promoter / Pre-core ve Core Bölgesi Mutasyonları

Bu bölgede iki önemli mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, pre-core bölgesinde 1896. nükleotidde (kodon 28: TGG, Triptofan) izlenen G–A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBeAg ekspresyonu durmaktadır (47). Diğer bir mutasyon grubu da basal core promoter bölgesini etkilemekte ve pre-core ve core RNA’larının transkripsiyonunda azalma şeklinde kendini göstermektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla 1762. ve 1764. pozisyonlarda izlenir. Basal core promoterde A1762T ve G1764A mutasyonları viral genotiplere bağlı olarak yalnız ya da pre-core mutasyonları ile birlikte görülebilirler. A1762T ve G1764A çift mutasyonunun varlığı HBeAg sentezinde azalmaya ve viral yükte

artışa neden olmaktadır. Genel olarak bu mutasyon tipi sıklıkla A genotipi ile enfekte kişilerde ortaya çıkmaktadır (48).

2.8.3. Polimeraz Bölgesinde İzlenen Mutasyonlar

HBV enfeksiyonunun tedavisinde nükleozit/nükleotid analoglarının kullanımı ile, *Pol* geninde mutasyon taşıyan ilaçlara dirençli viruslar seçilmektedir. Lamivudin (LAM)'e karşı direnç, tedavi alan hastaların %14-32'sinde ilk yılda izlenmekte; 4 yılın sonunda ise %70'e kadar çıkmaktadır. Nükleozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin katalitik C bölgesinde (YMDD motifi) izlenmektedir. Bunların arasında LAM direncinden sorumlu olan rtM204V (YVDD), rtM204I (YIDD) ve daha yakın zamanda tarif edilen rtM204S (YSDD) mutasyonları sayılabilmektedir (49). Adefovir Dipivoksil (ADV) direnci, daha düşük olasılıkla 2 yıllık tedavi boyunca %2 oranında gelişmektedir. Dirençten sorumlu mutasyonlar viral polimerazın D motifi 236. kodonda treonin-asparajin dönüşümü şeklinde (rtN236T) ya da B kısmında (rtA181T) izlenmektedir (42,47). Entekavir'e karşı direncin ise, LAM direnci izlenen iki kişide farklı mutasyon paternleri şeklinde saptandığı bildirilmiştir. Entekavir direnci, 4 nokta mutasyonu gerektirmesi nedeniyle daha nadir ortaya çıkmaktadır (42,47,50).

2.8.4. X Bölgesinde İzlenen Mutasyonlar

Bu bölge mutasyonlarının önemi net değildir. Kronik HBV enfeksiyonlu, HCC'li, fulminan hepatitli ve sirozun son döneminde bulunan hastalarda X geni üzerindeki 130. (AAG (lizin)→ATG (methionin)) ve 131. (GTC (valin)→ATC

(izolösin)) kodonlarda nokta mutasyonlar bildirilmiştir. 1770-1777. pozisyonlar arasındaki 8 nükleotidlik delesyonun DNA ekspresyon ve replikasyonunu baskıladığı ve sonuçta HBsAg'nin negatif hale geldiği bildirilmiştir (51).

2.9.Epidemiyoloji

2.9.1. Bulaşma Yolları

Hepatit B virusu temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla temas, enfekte kişiyle cinsel ilişki ve perinatal yolla bulaşmaktadır.

1. Perkütan (parenteral) yolla bulaş: HBV'nin bulaşmasında en önemli kaynak; enfekte bireylerin kanı ve vücut sıvılarıdır. Enfekte kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan kesici-delici aletler aracılığı ile bulaşma virusun en önemli bulaşma yoludur.

2. Cinsel yolla bulaş: Taşıyıcıların cinsel salgılarında virus bulunmakta ve cinsel eşlerinin mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona neden olmaktadır. Özellikle yüksek ve orta endemisite bölgelerinde başlıca bulaşma yollarından biridir. Homoseksüeller en riskli gruplardan birini oluşturmaktadır.

3. Taşıyıcı anneden bebeğe bulaş: Transplasental (in utero), perinatal veya postnatal anne sütü ile bulaşma olabilmektedir. En sık doğum sırasında enfekte kan ve salgılar aracılığıyla bulaşma olmaktadır. HBeAg (+) olan annelerden bulaşma daha yüksek orandadır.

4. Horizontal bulaş: Bulaşta parenteral, perinatal ya da cinsel temasın gösterilemediği durumlarda görülmektedir. Özellikle orta ve yüksek endemik bölgelerde etkin bulaşma yollarından biridir. Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayanlar, mental özürlüler bu bulaş yolunun risk grubunu oluşturmaktadır. Bu bulaşma yolunun nedeninin kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir (14,20).

Ülkemizde HBV'nin bulaşmasında dört bulaşma yolunun da etkin olduğu düşünülmektedir. Çocuklarla ilgili HBV bulaşma yollarına ilişkin ayrıntılı çalışmalar yoktur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise HBV enfeksiyonu olan olguların yaklaşık yarısında bulaşma yolu saptanamamıştır. Bu sonuç horizontal bulaşma yolunun, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşullarına bağlı olarak ülkemizde etkin bir yol olduğunu göstermektedir.

2.9.2. Dünyada HBV Enfeksiyonu

Dünya nüfusunun yaklaşık %5-6'sı kronik HBV hastasıdır (350-400 milyon kişi). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir. HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre %0,1-20 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır (35). Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve AntiHBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır. Dünyada HBV endemik bölgeleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBV taşıyıcılık prevalansı %2'den azdır. Erişkinler açısından virusla karşılaşma oranı da %20'yi aşmamaktadır. Cinsel temas, en önemli bulaşma nedenidir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılmasına karşın perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma, HBV taşıyıcılığına önemli ölçüde kaynaklık etmektedir. Düşük endemisite profili, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde genel popülasyonda Hepatit B insidansı düşüktür. Ancak, eşcinseller, çok partnerli heteroseksüeller, damar içi uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve Eskimolar, Yeni Zelanda Maorileri, Avustralya yerlileri, ABD zencileri gibi bazı etnik gruplarda enfeksiyon sık görülmektedir.

Orta endemisite profili Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu'da izlenmektedir. Bu grupta, toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2-10 arasında değişmekte olup erişkinlerin % 20-60'ı AntiHBs pozitifdir. Enfeksiyon genellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaşma yolu horizontal olmakla birlikte; diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol oynamaktadır. Özellikle Akdeniz havzasında perinatal bulaşma, taşıyıcı annelerdeki düşük orandaki HBeAg pozitifliği nedeniyle daha nadirdir .

Afrika ve Asya gibi yüksek endemisite gösteren bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. Toplumun %10'dan fazlası HBV ile kronik olarak enfektidir ve erişkinlerin %70'den fazlası AntiHBs

pozitifdir. Bu bölgelerde yaşayan insanlar, 10-20 yaşları arasında %50'nin üzerinde AntiHBs pozitif hale gelmektedir. Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya horizontal bulaşma ana bulaşma yoludur (52,53).

Tablo 2.2: Dünyada HBV endemisite bölgeleri (53)

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
HBsAg pozitifliği	> %10	%2-10	<%2
Anti-HBs pozitifliği	%70-90	%20-60	%5-10
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Pasifik adaları, Amazon, Afrika	Doğu Avrupa, Güney Avrupa, Orta Asya, Güney Amerika, Orta Amerika, Orta Doğu, Japonya	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Yenidoğan, erken çocukluk dönemi	Yenidoğan, çocuk, erişkin	Erişkin yaş
Geçiş yolu	Horizontal, perinatal	Horizontal	Seksüel, perkütan

2.10. Patogenez

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. 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 katkıda bulunmaktadır (54).

Akut, kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 T helper yanıtı baskın olmakta, IL-2 ve IFN γ gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (34,54-56).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik hepatit B izlenen kişilerde IL-4, IL-5, IL-10 salgılanması ile karakterize tip 2 T helper yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve bunların enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik hepatit B’de hücrel sitotoksik yanıt virusu temizlemekte yetersiz kalmaktadır (57).

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde kazanılmış bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşmektedir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, IFN γ ve TNF- α ’nın,

perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır (54-58).

2.11. Klinik Bulgular

Hepatit B enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine kadar değişen farklı klinik tablolar göstermektedir (59).

2.11.1. Akut Hepatit B

Akut hepatit, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Klinik gidiş virus ve konakçıya ait çeşitli faktörlere bağlıdır. Yenidoğan döneminde alınan enfeksiyon %80-90, ilk beş yaşta %30, erişkin çağda ise <%5-10 kronikleşmektedir (24). Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta sonradır. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha asemptomatik ve hafif geçmektedir. Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90 oranında asemptomatik seyrettiği, erişkinlerde ise genellikle semptomatik seyrettiği bildirilmektedir. 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 kinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Preikterik dönemde semptomlar genellikle 3-20 gün sürmektedir. Serum bilirubin düzeyi 2.5-3 mg'dan fazla olursa sklerada ikter görülmektedir. Tipik semptomları, halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip etmektedir

(15). Tabloya öksürük, nezle, artralji, çocuklarda ishal gibi belirtiler eklenebilmektedir. Prodrom döneminin sonlarında vücut ısısında yükselme saptanabilmektedir. Az sayıda hastada serum hastalığı benzeri ateş, artrit, ve döküntüyü içeren sendrom gözlenmektedir (60). 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.

Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissetmektedirler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı olmakta, nadiren kaşıntı uzayabilmektedir. İdrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır, 4 haftayı nadiren aşmaktadır (15). Hastaların yaklaşık % 80'inde hepatomegali saptanmaktadır. Karaciğer palpasyonla hafif duyarlı, düzgün kenarlı ve sert kıvamdadır. Splenomegali % 5-15 hastada gözlenebilmektedir (61).

Akut hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, tekrarlayan, kolestatik ve fulminan formu da görülebilmektedir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilmektedir. Hastalar yoğun ve uzun süren sarılık ve kaşıntıdan yakınırırlar ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır. Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 civarındadır (61).

Primer enfeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlamakta ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (AntiHBc) 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 alanin aminotransferaz (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. AntiHBs antikorları serumda saptanmaya başlamaktadır. Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve AntiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilmektedir (62-64). Bu DNA'nın bütün virionları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokülasyonu enfeksiyon ile sonlanmamıştır (65).

2.11.2. Kronik Hepatit B

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski % 5 civarındadır (15). Serumda HBsAg altı aydan daha uzun sürdüğünde kronik hepatit B tanısı almaktadır (66). HBsAg pozitif ancak serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (66). Kronik hepatit B'li hastalar genellikle terminal dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik seyretmektedir. En sık yakınma, günün sonuna doğru ortaya çıkabilen 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 (57). Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda ekstrahepatik bulgular da görülebilmektedir (61).

Kronik HBsAg taşıyıcılarının yılda yalnızca % 1-2'sinin HBsAg negatif olacakları tahmin edilmektedir. HBeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona ermekte ve kronik HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçmektedirler. HBeAg-AntiHBe serokonversiyonunun yıllık % 2.7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir. Taşıyıcılarda genellikle AntiHBc pozitifdir. HBeAg'nin pozitif, AntiHBe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg'nin negatif ve AntiHBe'nin pozitif olması, replikasyonun sona erdiğini göstermektedir. Ancak bazı durumlarda AntiHBe pozitif olmasına rağmen HBV DNA'nın pozitif olması, mutant bir HBV enfeksiyonunu

göstermektedir. Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir. AntiHBe pozitif olgularda % 20, HBeAg pozitif olgularda % 80 oranında HBV DNA'nın gösterilmesi HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyon varlığını göstermesi bakımından, özellikle kronik hepatitlerde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile HBV DNA bakılmasını zorunlu hale getirmiştir (15).

2.11.3. Hepatosellüler Karsinoma (HCC)

Dünyada her yıl 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. Hastada siroz gelişmişse HCC riski daha da artmaktadır. (66)

2.12. Tanı

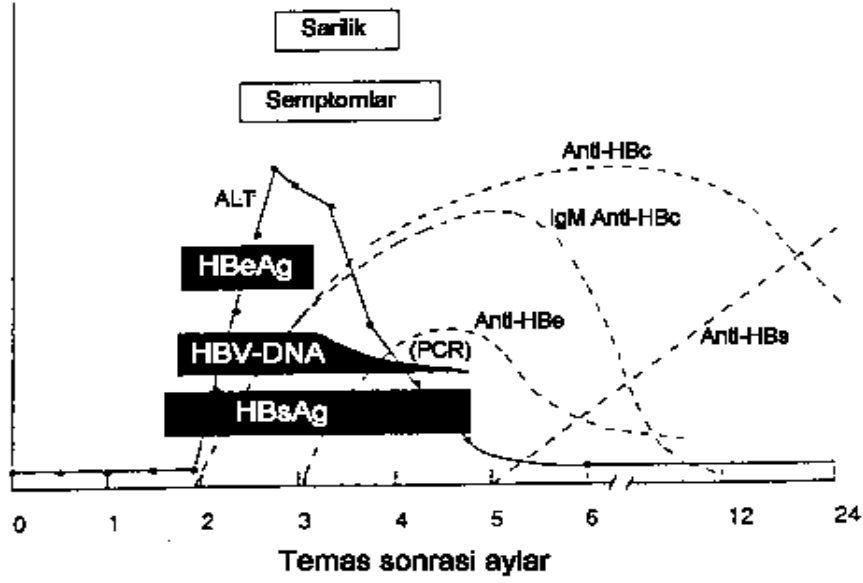
Tanıda, serolojik ve moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bu sayede akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesi mümkündür. Moleküler yöntemlerden serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda, mutant suşların öneminin ve antiviral ilaç direncinin belirlenmesinde, antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesinde, genotip tayini ve HCC oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında yararlanılmaktadır (68).

2.12.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

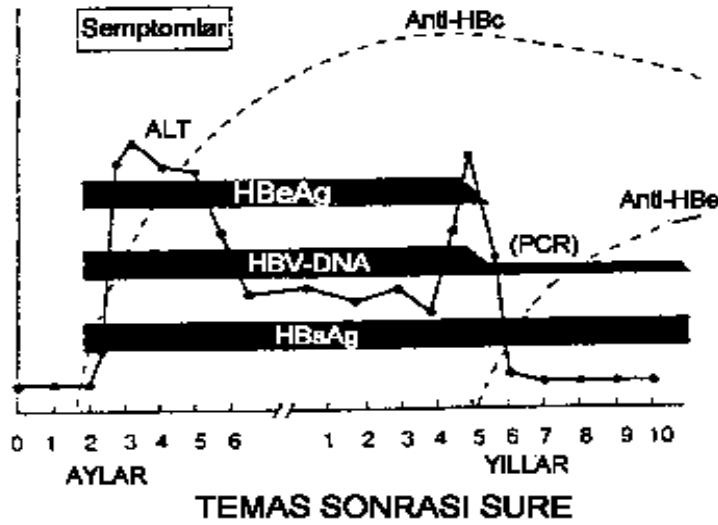
HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virusa ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta RIA (Radio immuno assay) yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) testlerine bırakmışlardır (69).

HBsAg, virusa ait ilk saptanan antijendir. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak kaybolmaktadır. Kaybolduktan bir süre sonra antiHBs antikorları ortaya çıkmaktadır. Bu antikorların oluşması, bağışıklığı göstermektedir. AntiHBs, aşılama sonrası immün cevap olarak veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir (24,69). HBcAg, sadece enfekte karaciğer hücrelerinde saptanabilmektedir. AntiHBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşmakta ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolmaktadır. Daha sonra AntiHBc IgG ortaya çıkmakta ve hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadır. HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkması ile AntiHBe antikorları oluşmaktadır. Bu antikorların ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını göstermektedir (59). şekil 2.6 akut hepatit B serolojisini,

şekil 2.7 kronik hepatit B serolojisini göstermektedir. Tablo 2.3 hepatit B’de serolojik testlerin yorumlanmasını göstermektedir.



Şekil 2.6: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (70)



Şekil 2.7: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (57)

Tablo 2.3: Hepatit B’de serolojik testlerin yorumlanması (24)

HBsAg	AntiHBs	HBeAg	AntiHBe	AntiHBcIgM	AntiHBcIgG	HBVDNA	YORUM
+	-	-	-	-	-	+	Erken enfeksiyon
+	-	+	-	+	+/-	+	Akut enfeksiyon
-	-	-	-	+	+/-	-	Pencere dönemi
-	+	-	+/-	-	+	-	Geçirilmiş enfeksiyon
+	-	+/-	+/-	-	+	+/-	Kronik enfeksiyon
-	+	-	-	-	-	-	Aşıya bağlı bağışıklık

2.12.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

Viral DNA’nın serumda saptanması, viral replikasyonun belirlenmesinde önemlidir. HBV DNA, serum transaminaz düzeyleri ile paralel olarak HBsAg’dan 3-5 hafta önce saptanabilmektedir. HBV DNA’nın saptanması ve kantitasyonu amacıyla farklı yöntemler geliştirilmiştir. Önceleri hibridizasyon teknikleri kullanılmakta iken günümüzde PCR gibi ortamdaki nükleik asit miktarını

saptanabilir düzeye kadar çoğaltabilen yöntemler sık kullanılmaktadır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır (HBV DNA kantitasyonu HBV'nin replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir). Serumda HBV DNA'yı saptamak için ticari kitlerin yanı sıra in house PCR yöntemleri de kullanılmaktadır. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de vardır. Bu tür teknikler amplifikasyon temelli yöntemlerin duyarlılığına ulaşamaları da HBV enfeksiyonunun durumunun izlenmesinde yararlıdırlar. HBV DNA'nın kantitasyonu için sinyal veya hedef amplifikasyon teknikleri gibi çeşitli teknikler de kullanılmaktadır. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin duyarlılığını arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntemle sonuçlar daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (71).

2.13. Kronik Hepatit B'de Tedavi

Tedavide amaç, replikasyonun baskılanması ve gelişebilecek siroz ve HCC gibi komplikasyonların önlenmesidir. Kronik hepatit B'de tedavi, HBeAg pozitif ve negatif hastalar için bir takım farklılıklar içermektedir. HBeAg pozitif hastalardan, serum HBV DNA $>10^5$ kopya/ml ve ALT düzeyleri yüksek olanlar ile; HBeAg negatif hastalardan, serum HBV DNA $>10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi normalin 2 katından büyük veya biyopside orta/şiddetli hepatiti olan hastalar tedaviye adaydırlar.

Antiviral tedaviden beklenen uzun süreli viral replikasyondur. Günümüzde bu amaca yönelik iki grup ilaç kullanılmaktadır; immün modölatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (72,73,74).

2.13.1. İnterferon

İnterferonlar; makrofajlar, natural killer (NK) hücreler ve sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini artırarak, virusla enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlamaktadırlar. IFN'ların başlıca, antiviral, antiproliferatif, anti-tümoral etkileri vardır (75).

Çeşitli meta-analizler HBeAg pozitif kronik olgularda 4-6 ay haftada 3 gün IFN-alfa verildiğinde %30 oranında kalıcı HBeAg serokonversiyonu elde edildiğini göstermektedir. HBeAg serokonversiyonu hastalığın aktivitesinin azalması ve histolojik iyileşmeyle paralel gitmektedir. Ülkemizde HBV'nin tek temsilcisi olan genotip D enfeksiyonunda, HBeAg serokonversiyonunun kalıcı olmadığı ve 6 yıllık takip sonunda kalıcı cevap oranının %20'nin altında olduğu görülmektedir. Genel literatürde standart tedavi ile kalıcı HBV DNA negatifliği ve ALT normalleşmesi elde etme oranının %10-15 civarında olduğu belirtilmektedir (76).

Pegile interferon (Peg-IFN), IFN'a polietilen glikol eklenmesi ile elde edilen uzun yarı ömürlü interferondur. Peg-IFN'ların regüler IFN'lara nazaran üstünlük sağlayıp sağlamadığı açık değildir. Janssen ve arkadaşlarının Peg-IFN alfa 2b ile yaptıkları çalışmada 1 yıllık tedavinin sonunda HBeAg kaybı %29, HBeAg

serokonversiyonu %22, HBV DNA <400 kopya/ml olması %10, HBsAg kaybı %5 olarak saptanmıştır. Hastaların %34'ünde ALT normalleşmiştir. Peg-IFN alfa 2a ile yapılan çalışmalarda Cooksley ve arkadaşları tedavi bittikten sonraki 24. hafta sonunda HBeAg kaybını %35, HBeAg serokonversiyon oranını %33, ALT normalleşmesini %35 olarak saptamıştır. Bu oranlar Peg-IFN alfa 2b ile yakınlık göstermektedir (77).

2.13.2. Lamivudin

Bu ilaç DNA zincir sentezini bloke ederek, HBV replikasyonunu durdurur. Bu sayede kısa zamanda HBV DNA negatifleşmekte ve ALT'de azalma meydana gelmektedir. Ancak virus hepatositlerin içinde varlığını devam ettirmektedir. Genellikle 1-2 yıllık tedavilerde, tedavi kesildikten sonra virusun replikasyonu derhal başlamaktadır. Bir yıllık tedavide HBeAg serokonversiyon oranı %15-16 civarındadır. Dört yıllık tedavide bu oran %40'ları aşmaktadır. Bu durumda tedavinin uzun süre verilmesi mantıklı görülmektedir. Ancak uzun süreli tedavide virusun varlığını devam ettirmesi ve ilaç baskısı ile ilacın etki etmediği mutant suşların seçilmesi söz konusudur. Bir yıllık tedavide %20 olan direnç oranı, 5 yılda %70'lere çıkmaktadır. Dirençli mutantlar genellikle 6-9 aylık tedaviden sonra seçilmektedirler. Başlangıç HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda direnç gelişme riski daha fazladır. Bu mutantların polimeraz enziminin aktif katalitik bölgesindeki YMDD motifindeki M→V veya M→I değişimi sonucu meydana geldiği bilinmektedir. 180. kodonda oluşan mutasyon virusun uyumunu artırmakta ve direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır. Mutant virusun orijinal virusa

nazaran replikasyon kapasitesinin daha az olduğu belirtilmektedir. Buna delil olarak mutasyon geliştikten sonra HBV DNA ve ALT düzeylerinin tedavinin başlangıcından daha düşük olması gösterilmektedir. LAM tedavisine ne kadar devam edileceği bilinmemektedir. Çoğu yayınlar HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlandıktan sonra 6-9 ay daha tedaviye devam edildiği takdirde, ilaç kesilse bile n ks ihtimalinin %15'i geçmediğini göstermektedir (78). HBeAg pozitif hastalarda uzun süreli LAM kullanımını araştıran Lok ve arkadaşlarının çalışmasında 998 hasta ortalama 4 yıl izlenmiştir. LAM direnci birinci yıl %23 iken 5 yıl sonunda %65 bulunmuştur (79).

2.13.3. Adefovir Dipivoxil

Lamivudine benzer mekanizma ile replikasyonu bloke etmektedir. Ayrıca polimeraz proteininin priming fonksiyonunu da bozmaktadır. Bir yıllık kullanımdan sonra ADV'ye karşı direnç gelişimine neden olan rtN236T (asparagin-threonin) mutasyonu %2 civarında görülmektedir. Bu mutant LAM'e hassastır. Bir yıllık tedavi sonunda HBeAg pozitif hastalarda %12 civarında HBeAg serokonversiyonu görülmektedir. 10 mg/günlük dozda 48 haftanın sonunda %53 histolojik iyileşme, %21 HBV DNA kaybı, %48 ALT normalleşmesi görülmektedir (80)

2.13.4. Entekavir

Antiretroviral, ters transkriptaz inhibitörü (nükleozid) ve siklopentil guanozin analogudur. Lamivudin ve Adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA viruslarına etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log azaltır.

Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Lamivudin dirençli suşlara da etkilidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir (80).

2.13.5. Telbivudin

Yeni geliştirilen bir nükleozit analogudur. Kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Potent ve spesifik antiHBV aktivitesine sahiptir. Hücresel kinaz üzerinden etki eder. HBV DNA polimerazın aktivitesini önler, böylece HBV replikasyonunu baskılamasının yanında karaciğer hasarını da azaltır (81).

2.14. Korunma

Günümüz koşullarında tedavinin yeterli olmayışı profilaksiyi tümüyle ön plana çıkarmıştır. HBV enfeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir (82):

2.14.1. Davranış değişiklikleri

Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta yapılan değişiklikler transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personeli bulaşa yol açacak riskli temaslardan kaçınmaları için gerekli eğitimi almalıdır. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir (83).

2.14.2. Aktif korunma

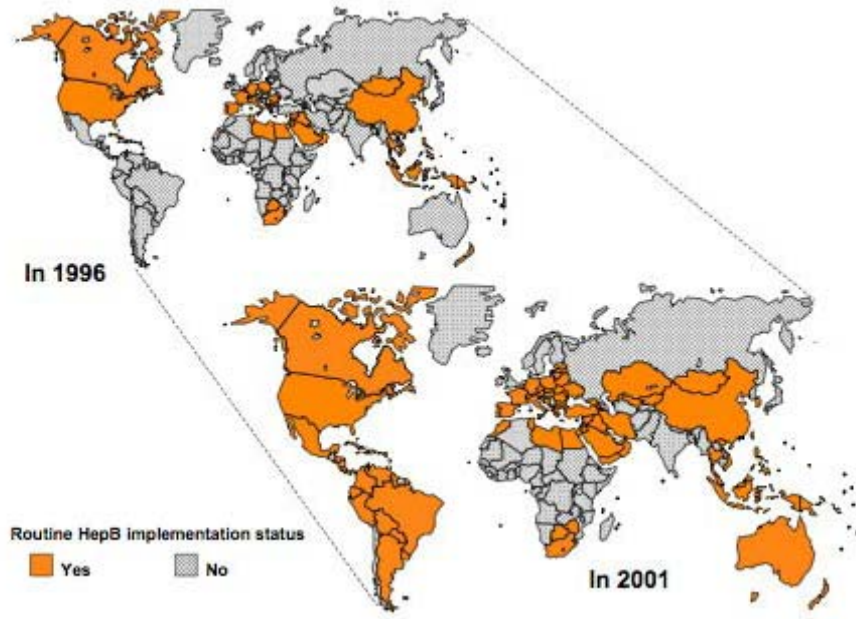
Hepatit B aşısı insanlarda ortaya çıkan kansere karşı geliştirilen ilk aşıdır (52). HBV ve HDV geçişini önlemekte en önemli araç aşılamadır. İlk jenerasyon hepatit B aşısı inaktif plazma kökenli olup, 1981 yılında üretilmiş ve 1982 yılında kullanıma girmiştir. DNA rekombinant teknolojiyle üretilen daha etkin ve güvenilir olan ikinci jenerasyon aşılarda 1986 yılında kullanıma girmesi ile birinci jenerasyon aşılardan kalmıştır.(84). Hepatit B aşısı, rekombinant DNA tekniği ile mayalara (*Saccharomyces cerevisiae*: Engerix-B, Recombivax HB veya Hansenula polymorpha: Butang) veya memeli hücrelerine (hamster over hücreleri) HBsAg'ni kodlayan S geni klonlanarak üretilen HBsAg polipeptitlerini içermektedir. Aşılarında 10-40µg HBsAg protein/ml, 0.5 mg /ml alüminyum hidroksit ve koruyucu olarak tiomersal (1:20000) bulunur. Mart 2000'den itibaren ABD'deki aşılarında tiomersal ya hiç bulunmamakta ya da eser miktarda (<1µg civa/ml) bulunmaktadır. Diğer aşılarla kombine formları da lisans alarak üretilmektedir (85).

Aşı deltoid kası içine erişkinlere 20 µg, 10 yaşından küçüklere 10 µg dozunda, diyaliz hastaları ve diğer immün sistemi baskılanmış kişilerde 40µg uygulanır. HBV ile temas etmemiş kişiler için sık uygulanan aşılama kürü 0,1,6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz aşıdan oluşur. Aşı şeması 0-2-4, 0-2-9, 2-4-9 ve 0-1-2-12 (tüm yaş grupları için Engerix B 4 doz uygulama şeması için lisans almıştır) olarak farklı aylarda da uygulanabilmektedir. Çalışmalarda ikinci dozun ilk dozdan 1 ay sonra, üçüncü dozun ise ikinci dozdan en az 4 ay sonra

uygulandığı aşı şemalarının daha iyi antikor oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. En iyi antikor yanıtının 0,1,6 şeklinde elde edildiği ve doğumdan hemen sonra yapılınca daha az hastanın kaçırıldığı, daha fazla yenidoğana ulaşıldığı gösterilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2009 yılında yaptığı son değişiklikle hepatit B aşı takvimi 0,1,6 olarak düzenlenmiştir. 3 doz intramusküler hepatit B aşı şeması ile infant, çocuk ve genç erişkinlerin %90-95'inde, HBV enfeksiyonu ve sekellerinden koruyacak uygun antikor cevabı alınır (AntiHBs>10mIU/ml). İdeal olanı üçüncü aşıdan sonra hasta kanında AntiHBs oluşumunu kontrol etmek, antikor yanıtı saptanamaz ise bir doz daha aşı yapmaktır. HBV ile temas edenler için daha çok 4 doz aşıdan oluşan şema önerilmektedir. Bu aşılama rejiminde 0,1,2 ve 12. aylarda uygulanan aşılardan daha çabuk antikor yanıtı sağladığı bildirilmektedir. Bağışıklık ortalama 2-7 yıl sürmektedir. Yüksek titrede antikor yanıtı saptanan bireylerde aşının koruyuculuğu daha uzun sürmektedir. Düşük doz aşılama (3 dozdan az) ile elde edilen antikor titresi yeterli düzeyde koruma sağlamamaktadır (70). Hepatit B aşısı inaktif bir aşı olup difteri-tetanoz-boğmaca, hemofilus influenza b, kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve oral polio aşısı ile beraber yapılabilir. Aynı seansta başka aşı da yapılıyorsa farklı kollara uygulanmalıdırlar (84,86).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hepatit B aşısının 1997 tarihinden itibaren tüm ülkelerin rutin aşı şemalarına eklenmesini kararlaştırmıştır. Ülkemizde ise, 1998 tarihinden itibaren DSÖ önerileri doğrultusunda Hepatit B aşısı rutin aşılama programına alınmış ve 0 yaş grubu çocuklarda rutin Hepatit B aşılmasına başlanmıştır (87). Bu programın etkin olarak uygulanması ile kronik HBV

enfeksiyonu ve komplikasyonlarının yaşamın erken dönemlerinde yapılan aşılama ile önlenmesi hedeflenmektedir. Şekil 2.8’de hepatit B aşılama programının yaygınlaşması gösterilmektedir.



Şekil 2.8: Ülkelerin ulusal bağışıklama sisteminde Hepatit B aşısının kullanımının yaygınlaşması (66)

2.14.3. Pasif korunma

Bu amaç için önerilen HBIG, yüzey antijenine karşı oluşturulmuş poliklonal hiperimmün antikordur (88). Hepatit B aşısı ile aşılanmış veya HBV enfeksiyonunun konvelesans döneminde olan ve bu nedenle kanında yüksek titrede AntiHBs içeren ancak HBsAg taşımayan bireylere ait plazmaların göllendirilmesiyle hazırlanır. HBIG uygulaması için en önemli endikasyon HBV

ile akut temasdır. HBIG 0,06ml/kg veya çocuklara 400IU, büyüklere 800IU dozunda ve kas içi uygulanır. Bu 2- 6 ay süren bağışıklık sağlar. En iyi korunma temastan hemen sonra HBIG yapılması ile sağlanır. Teması izleyen 3-7. günlerde preparatın koruyucu değerinin belirgin bir şekilde azaldığı bildirilmektedir. HBIG verilen kişilere yine temastan sonra 7 gün içinde hepatit B aşısının uygulanması gerekmektedir. HBIG'nin diğer bir kullanım alanı ise HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerdir. Doğumu izleyen 12 saat içinde HBIG 400IU(0,5ml) ve hepatit B aşısı 10µg kas içine uygulanmalıdır. Aşı 1. ve 6. aylarda tekrarlanır . Bir doz HBIG ve Hepatit B aşısı doğumdan sonra 24 saat içinde yapıldığında % 85-95 oranında efektifken aşının tek başına doğumdan 24 saat sonra uygulanması da perinatal Hepatit B enfeksiyonundan korunmada % 70-95 efektiftir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

1 Ocak 2009- 1 Ocak 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarına başvuran ve hepatit B serolojisi (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc IgM, AntiHBc total, HBeAg, AntiHBe) istenen 461 çocuk hasta dahil edilmiştir. Hastalar çalışma grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Buna göre çalışma grubu 1998 ve 2009, kontrol grubu ise 1992 ve 1997 yılları arasında doğan çocukları içermektedir (çalışma grubu rutin hepatit B aşılama programı başladıktan (1998) sonra doğan çocukları, kontrol grubu ise programdan önce doğan çocukları içermektedir). Çalışma grubunda 263, kontrol grubunda ise 198 çocuk hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- HBsAg, Anti HBs, AntiHBc IgM, AntiHBc total, HBeAg ve AntiHBe düzeylerinin ELISA ile tetkik edilmiş olmak
- AntiHBs titresi mIU/ml (mili internasyonal ünite/mililitre) olarak tetkik edilmiş olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak

- HBsAg, Anti HBs, AntiHBc IgM, AntiHBc total, HBeAg ve AntiHBe düzeylerinin herhangi bir tanesinin ELISA ile tetkik edilmemiş olmak
- AntiHBs titresi mIU/ml (mili internasyonal ünite/mililitre) olarak tetkik edilmemiş olmak

Çalışmaya katılan 461 hastada ayrıca AntiHCV, AntiHAV IgM, AntiHAV total, AST ve ALT düzeyleri de değerlendirilmiştir fakat bu tetkikler çalışmaya katılma kriteri olarak değerlendirilmemiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM, AntiHBc total, AntiHCV, AntiHAV Ig M, AntiHAV total Tespiti

HBsAg testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu HBsAg değeri ≥ 1.0 olan pozitif, <0.9 olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHBs testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kantitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu antikor titresi >12 mIU/ml olan pozitif, $10-12$ mIU/ml sınırda pozitif, <10 mIU/ml negatif olarak değerlendirilmiştir.

HBeAg testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti

kullanılmıştır. Test sonucu HBeAg değeri $\geq 1,2$ olan pozitif, $<0,8$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHBe testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu AntiHBe değeri $\geq 1,0$ olan pozitif, $<0,9$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHBc IgM testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu AntiHBc IgM değeri $\geq 1,2$ olan pozitif, $<0,8$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHBc total testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu AntiHBc total değeri $\geq 1,2$ olan pozitif, $<1,0$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHCV testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu AntiHCV değeri $>1,0$ olan pozitif, $<0,9$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

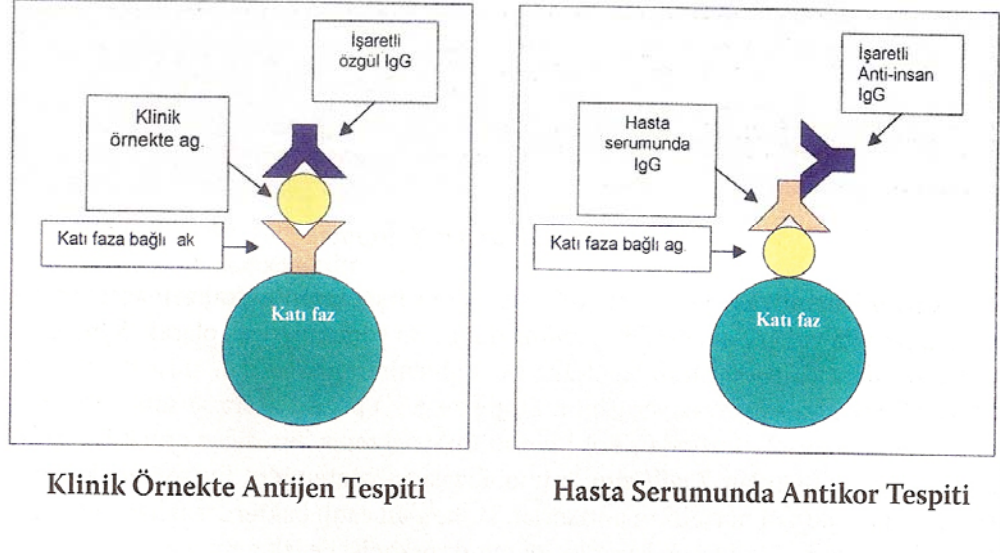
AntiHAV IgM testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti

kullanılmıştır. Test sonucu AntiHAV IgM değeri $\geq 1,2$ olan pozitif, $< 0,8$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

AntiHAV total testleri 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında (Ortho Clinical, Raritan, New Jersey) kalitatif olarak çalışılmıştır. Çalışmada Vitros kiti kullanılmıştır. Test sonucu AntiHAV total değeri ≥ 4 olan pozitif, $\geq 1,0$ - $< 4,0$ test tekrarı, $< 1,0$ olan negatif olarak değerlendirilmiştir.

Kullanılan testler işaretli katı faz yöntemlerindendir. İşaretli katı faz yöntemleri antijen ve antikor saptamada kullanılan hızlı yöntemlerdir. Reaktiflerden biri (antijen veya antikor) katı bir faza bağlanarak hareketsizleştirilir. Sonra örnek koyulur ve özgül birleşme işaretli bir reaktif kullanılarak gösterilir. Katı faz yöntemlerinde kullanılan işaretli konjugat molekülleri; genellikle insan immünglobulinlerine karşı hayvanda (örn. keçi ve tavşan) hazırlanmış ve işaretlenmiş anti-insan IgG, IgM ve IgA molekülleri ya da araştırılacak olan antijene özgül işaretli antikor molekülleridir. Bu yöntemlerde monoklonal antikorların kullanılması özgüllük ve duyarlılığı artırır. Enzim bağlı immünoassay (ELISA, EIA), radyoimmün yöntem, immünfloresan antikor işaretli yöntem işaretli katı faz yöntemleridir. Aşağıda şekil 15’de örnekte antikor ve antijen tespitinde kullanılan işaretli katı faz yöntemlerinin temel mekanizması gösterilmiştir (89).

İşaretli Katı Faz Yöntemlerinin Temel Mekanizması



Şekil 3.1: Örnekte antikor ve antijen tespitinde kullanılan işaretli kırtı faz yöntemlerinin temel mekanizması (89)

3.2.1.1. ELISA ile Antijen Tespiti (89)

- Araştırılacak olan antijene özgül antikorlar mikropıeyt çukurlarına bağılıdır. Hasta klinik örneğı (serum, idrar, dışkı, vb) çukurlara eklenir. Antijen varsa antikorla özgül olarak birleşir.
- İnkübasyon ve 3 kez yıkama işlemi yapılır.
- Çukurlara bu kez yine antijene özgül ve enzimle işaretli antikor (konjugat) eklenir.
- Yıkamadan sonra kromojenik substrat eklenir.
- Durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır.

- Renk şiddeti spektrofotometrede okutulur ve absorbans değerleri saptanır.

3.2.1.2.ELISA ile Antikor Tespiti (89)

- Mikropleyt çukurlarına özgül antijen bağlıdır. Çukurlara hasta serumu dilüsyonları eklenir. Özgül antikor (IgG veya IgM) varsa antijenle birleşir.
- İnkübasyon ve yıkama işleminden sonra hangi tip antikor araştırılıyorsa ona özgül konjugat eklenir (IgG araştırılıyorsa enzimle işaretli anti-insan IgG, IgM araştırılıyorsa enzimle işaretli anti-insan IgM)
- İnkübasyon ve yıkama sonrası çukurlara kromojenik substrat eklenir.
- Reaksiyon sonucu oluşan renk değişikliği hasta serumundaki antikor miktarı ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

3.2.2. Serum ALT ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi

Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) testi ile insan serumu veya plazmasındaki alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz aktivitesi kantitatif olarak ölçülür. Ölçüm için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Abbott cihazında Architect C System (Abbott, Germany) kiti üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmıştır. Yöntem, “Uluslararası Klinik Kimya Derneği”nin (IFCC) tavsiyelerine dayanmaktadır.

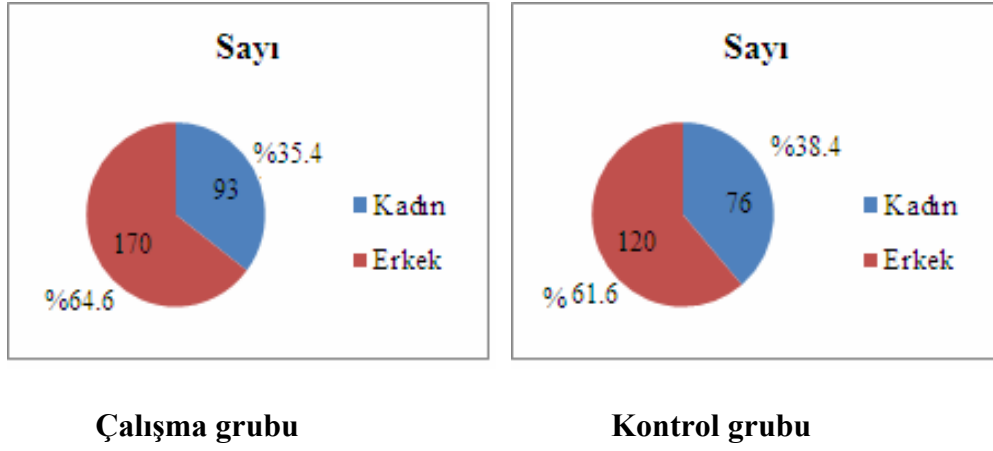
AST ve ALT için belirlenmiş normal değer aralıkları 0-40 U/L (ünite/litre) olarak alınmıştır (90).

3.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesi Pearson ki-kare, yates düzeltilmeli ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapıldı. Veriler ortalama($\pm$)standart sapma, frekans dağılımı yüzde olarak sunulmuştur.

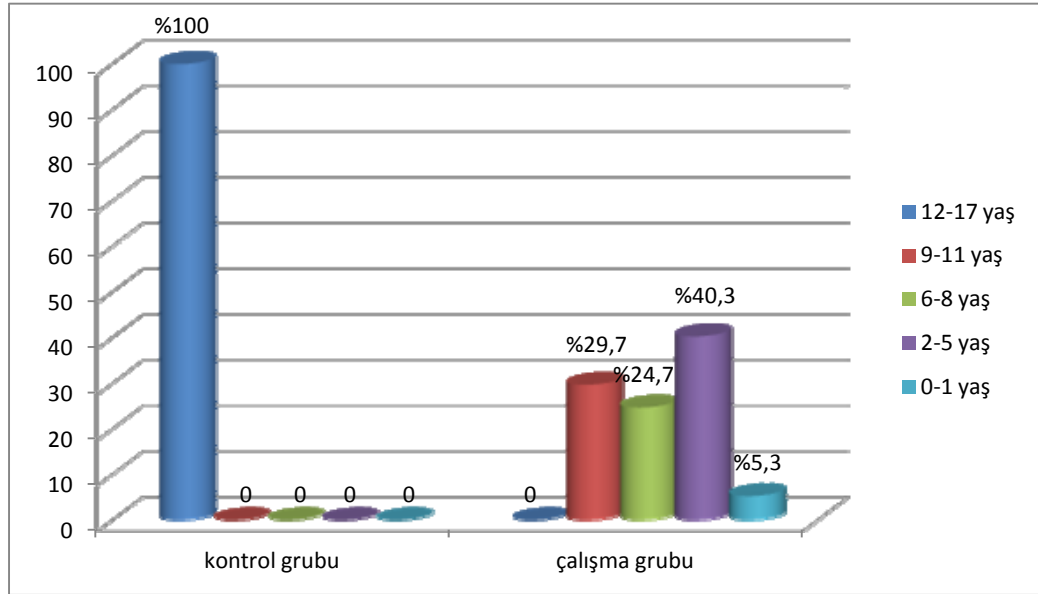
4. BULGULAR

Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarına başvuran 0-17 yaş arası hepatit B serolojik markırları (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc IgM, AntiHBc total, HBeAg ve AntiHBe) istenmiş 461 çocuk hastaya ait serum örnekleri çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait serum örneklerinde AntiHBs serolojileri mIU/ml cinsinden kantitatif olarak da değerlendirildi. Bu 461 hastanın 263'ü rutin Hepatit B aşılama programından sonra doğduğu için çalışma grubuna, 198'i rutin aşılama programından önce doğduğu için kontrol grubuna dahil edildi. Tüm hastaların ayrıca serum AST, ALT, AntiHCV, AntiHAV IgM, AntiHAV total düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 461 hastadan 169'u kadın (%36,7), 292'si erkek (%63,3) idi. Gruplar açısından değerlendirdiğimizde ise çalışma grubunda 93 (%35,4) kadın, 170 (%64,6) erkek; kontrol grubunda ise 76 (%38,4) kadın, 122 (%61,6) erkek hasta vardı. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı şekil 4.1'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın yaş ortalaması $9,94 \pm 5,08$ yıl olarak bulundu.



Şekil 4.1: Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet dağılımı

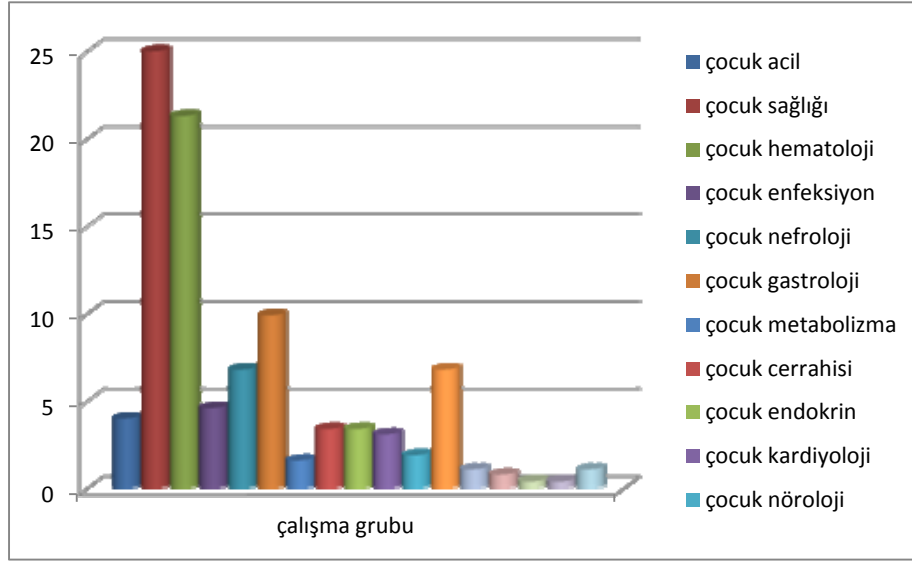
Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın yaşları 0-1 yaş, 2-5 yaş, 6-8 yaş, 9-11 yaş ve 12-17 yaş olarak gruplandırıldı (çalışma grubunda 0-11 yaş, kontrol grubunda ise 12-17 yaş arası çocuklar vardı). Yaşların dağılımları incelendiğinde hastaların %3'ü 0-1 yaş, %23'ü 2-5 yaş, 14,1'i 6-8 yaş, 16,9'u 9-11 yaş ve %43'ünün 12-17 yaşta olduğu görülmektedir. Hastaların yaş dağılımı şekil 4.2'de verilmiştir.



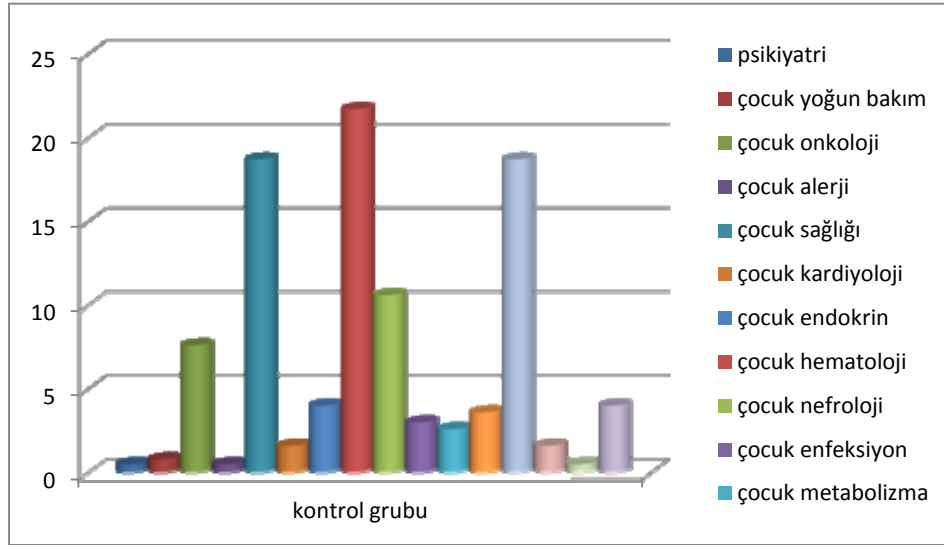
Şekil 4.2: Çalışma grubu ve kontrol grubu yaş aralıkları dağılımı

Hastaların başvurdukları bölümlere göre sınıflandırılmasında çalışma grubunun; %8,4'ü çocuk acil, %25'i çocuk sağlığı, %21,3'ü çocuk hematoloji, %4,6'sı çocuk enfeksiyon, %6,8'i çocuk nefroloji, %9,9'u çocuk gastroenteroloji, %1,6'sı çocuk metabolizma, %3,4'ü çocuk cerrahisi, %3,4'ü çocuk endokrin, %3,1'i çocuk kardiyoloji, %1,9'u çocuk nöroloji, %6,8'i çocuk onkoloji, %1,1'i sağlam çocuk, %0,8'i yenidoğan, %0,4'ü süt çocuğu, %0,4'ü çocuk psikiyatrisi, %1,1'i çocuk alerji bölümüne başvurmuştur. Kontrol grubunun ise; %0,5'i psikiyatri, %0,8'i çocuk yoğun bakım, %7,6'sı çocuk onkoloji, %0,5'i çocuk alerji, %18,7'si çocuk sağlığı, %1,6'sı çocuk kardiyoloji, %4'ü çocuk endokrin, %21,7'si çocuk hematoloji, %10,6'sı çocuk nefroloji, %3'ü çocuk enfeksiyon, %2,6'sı çocuk metabolizma, %3,6'sı çocuk cerrahisi, %18,7'si çocuk gastroenteroloji, %1,6'sı çocuk nöroloji, %0,5'i dermatoloji, %4'ü çocuk acil

bölümüne başvurmuştur. Çalışma grubundaki hastaların başvurdukları bölümler şekil 4.3, kontrol grubundaki hastaların başvurdukları bölümler şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Çalışma grubundaki hastaların başvurdukları bölümlerin dağılımı



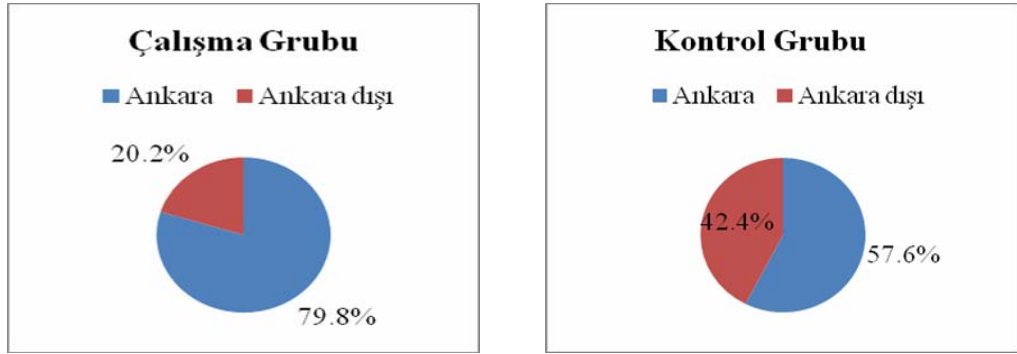
Şekil 4.4: Kontrol grubundaki hastaların başvurdukları bölümlerin dağılımı

Hastalar yaşadıkları yere göre Ankara’da yaşayanlar ve Ankara dışında yaşayanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 324 tanesinin (%70,3) Ankara’da, 137 tanesinin (%29,7) Ankara dışında yaşadığı saptandı. Gruplar açısından değerlendirdiğimizde çalışma grubundan 210 tanesinin (%79,8) Ankara’da, 53 tanesinin (%20,2) Ankara dışında; kontrol grubunda ise 114 tanesinin (%57,6) Ankara’da, 84 tanesinin (%42,4) Ankara dışında yaşadığı saptandı. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların yaşadıkları yere göre dağılımları tablo 4.1 ve şekil 4.5’de verilmiştir. Kontrol grubunda çalışma grubuna göre Ankara dışında yaşama oranı daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edildi ($p=0,02$).

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol grubu yaşanılan yer dağılımı

Yaşanılan Yer(n=461)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Ankara	210	79,8	114	57,6
Ankara dışı*	53	20,2	84	42,4
		$\chi^2 = 26,8$	$*p=0,02$	

Pearson ki-kare testi



Şekil 4.5: Çalışma ve kontrol grubu yaşanılan yer dağılımı

Hastalar HBsAg serolojilerine göre pozitif seroloji ve negatif seroloji olarak değerlendirildi. 3 hastanın değerlendirme süresinde akut enfeksiyon geçirmekte olduğu (AntiHBc IgM pozitif) tespit edildi ve bu hastalar HBsAg değerlendirilmesine dahil edilmedi. 458 hastanın 35 tanesinin (%7,6) HBsAg serolojisi pozitif, 423 tanesinin (%92,4) serolojisi ise negatif bulundu. Çalışma grubunda 7 hastanın (%2,7) HBsAg serolojisi pozitif, 255 hastanın (%97,3) HBsAg serolojisi negatif; kontrol grubunda ise 28 hastanın (%14,3) HBsAg serolojisi pozitif, 168 hastanın (%85,7) HBsAg serolojisi negatif olarak saptandı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların HBsAg serolojilerine göre

durumu tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda HBsAg pozitiflik oranı çalışma grubuna göre daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edildi (p=0,03).

Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol grubu HBsAg oranlarının dağılımı

HBsAg (n=458**)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif*	7	2,7	28	14,3
Negatif	255	97,3	168	85,7
		$\chi^2 = 17,8$	*p=0,03	

Yates düzeltmeli ki-kare testi

**3 hasta dahil edilmemiştir

Çalışma grubundaki 263 hastanın kendi içerisinde hastaların yaşlarına göre HBsAg serolojileri değerlendirildi. Çalışma grubunda toplam 7 hastada HBsAg pozitif bulundu. Bunların 5 tanesi (71,4) 9-11 yaş, 1 tanesi (%14,3) 6-8, 1 tanesi (%14,3) 2-5 yaş arasında bulundu. 0-1 yaş aralığında HBsAg’si pozitif hasta bulunmadı. Bu hastaların kendi yaş gruplarına göre HBsAg pozitiflik yüzdelere baktığımızda 9-11 yaş arasında HBsAg pozitiflik oranı %6,4, 6-8 yaş arasında %1,5 , 2-5 yaş arasında %0,9, 0-1 yaş arasında %0 olarak bulundu.

Hastalar AntiHBs serolojilerine göre pozitif seroloji ve negatif seroloji olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 339 tanesinin (%73,5) AntiHBs serolojisi pozitif, 122 tanesinin (%26,5) serolojisi ise negatif bulundu. Gruplar açısından değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 204 hastanın (%77,6) AntiHBs serolojisi pozitif, 59 hastanın (%22,4) AntiHBs serolojisi negatif;

kontrol grubunda ise 135 hastanın (%68,2) AntiHBs serolojisi pozitif, 63 hastanın (%31,8) AntiHBs serolojisi negatif olarak saptandı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların AntiHBs serolojilerine göre durumu tablo 4.3’de gösterilmiştir. Çalışma grubunda AntiHBs pozitiflik oranı kontrol grubuna göre daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0,024$).

Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBs oranlarının dağılımı

AntiHBs(n=461)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif*	204	77,6	135	68,2
Negatif	59	22,4	63	31,8
		$\chi^2 = 5,1$	*p=0,024	
Pearson ki-kare testi				

Çalışmaya dahil edilen 461 çocuktan 339 tanesinin AntiHBs serolojisi pozitif olarak saptandı. Bu 339 çocuktan 3 tanesi (%0,9) akut enfeksiyon geçiriyor olarak değerlendirildi (AntiHBc IgM pozitif). Diğer 336 çocuğun %94,1’i aşıya bağlı, %5’i ise geçirilmiş enfeksiyona bağlı AntiHBs pozitifliği olarak değerlendirildi.

AntiHBs serolojisi pozitif saptanan hastalar ayrıca AntiHBs titreleri açısından değerlendirildi. Titresi 0-9 mIU/ml olanlar serolojisi negatif olarak değerlendirildi. Pozitif serolojide titre 10-100 mIU/ml , 101-200 mIU/ml, 201-400 mIU/ml, 401-600 mIU/ml, 601-809 mIU/ml, 810 mIU/ml ve üzeri olmak üzere gruplandırıldı. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 122 tanesinin (%26,5)

AntiHBs titresi 0-9 mIU/ml iken, 103 hastanın (%22,3) titresi 10-100 mIU/ml, 45 hastanın (%9,8) titresi 101-200 mIU/ml, 43 hastanın (%9,3) titresi 201-400 mIU/ml, 14 hastanın (%3,0) titresi 401-600 mIU/ml, 25 hastanın (%5,4) titresi 601-809 mIU/ml, 109 hastanın (%23,6) titresi 810 mIU/ml ve üzeri bulundu. AntiHBs titrlerini gruplara göre ayrıca değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 59 hastanın (%22,4) AntiHBs titresi 0-9 mIU/ml, 75 hastanın (%28,5) titresi 10-100 mIU/ml, 31 hastanın (%11,8) titresi 101-200 mIU/ml, 25 hastanın (%9,5) titresi 201-400 mIU/ml, 8 hastanın (%3) titresi 401-600 mIU/ml, 12 hastanın (%4,6) titresi 601-809 mIU/ml, 53 hastanın (%20,2) titresi ise 810 mIU/ml ve üzeri bulundu. Kontrol grubuna baktığımızda 63 hastanın (%31,8) AntiHBs titresi 0-9 mIU/ml, 28 hastanın (%14,1) titresi 10-100 mIU/ml, 14 hastanın (%7,1) titresi 101-200 mIU/ml, 18 hastanın (%9,1) titresi 201-400 mIU/ml, 6 hastanın (%3) titresi 401-600 mIU/ml, 13 hastanın (%6,6) titresi 601-809 mIU/ml, 56 hastanın (%28,3) titresi ise 810 mIU/ml ve üzeri bulundu. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların AntiHBs titrelerine göre durumu tablo 4.4’de gösterilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında AntiHBs titreleri açısından fark bulunmuştur. Bu fark 10-100 mIU/ml ve 101-200 mIU/ml titreye sahip hastalardan kaynaklanmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0,02$).

Tablo 4.4: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBs titre oranlarının dağılımı

AntiHBs titre (mIU/ml) (n=461)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Negatif				
0-9	59	22,4	63	31,8
Pozitif				
10-100*	75	28,5	28	14,1
101-200*	31	11,8	14	7,1
201-400	25	9,5	18	9,1
401-600	8	3	6	3
601-809	12	4,6	13	6,6
810 ve üzeri	53	20,2	56	28,3
		$\chi^2 = 20,7$	*p=0,02	
Pearson ki-kare testi				

Hastalar HBeAg serolojilerine göre pozitif seroloji ve negatif seroloji olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 14 tanesinin (%3,0) HBeAg serolojisi pozitif, 447 tanesinin (%97,0) serolojisi ise negatif bulundu. Gruplara göre değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 2 hastanın (%0,8) HBeAg serolojisi pozitif, 261 hastanın (%99,2) HBeAg serolojisi negatif; kontrol grubunda ise 12 hastanın (%6,1) HBeAg serolojisi pozitif, 186 hastanın (%93,9) HBeAg serolojisi negatif olarak saptandı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların HBeAg serolojilerine göre durumu tablo 4.5’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda HBeAg pozitiflik oranı çalışma grubuna göre daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde tespit edildi (p=0,003).

Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol grubu HBeAg oranlarının dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
HBeAg	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif*	2	0,8	12	6,1
Negatif	261	99,2	186	93,9
		$\chi^2 = 9,05$	*p=0,003	
Yates düzeltilmeli ki-kare testi				

Hastalar AntiHBe serolojilerine göre pozitif seroloji ve negatif seroloji olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 35 tanesinin (%7,6) AntiHBe serolojisi pozitif, 426 tanesinin (%92,4) serolojisi ise negatif bulundu. Gruplara göre değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 11 hastanın (%4,2) AntiHBe serolojisi pozitif, 252 hastanın (%95,8) AntiHBe serolojisi negatif; kontrol grubunda ise 24 hastanın (%12,1) AntiHBe serolojisi pozitif, 174 hastanın (%87,9) AntiHBe serolojisi negatif olarak saptandı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların AntiHBe serolojilerine göre durumu tablo 4.6'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda AntiHBe pozitiflik oranı çalışma grubuna göre daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edildi ($p=0,02$).

Tablo 4.6: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBe oranlarının dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
AntiHBe	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif*	11	4,2	24	12,1
Negatif	252	95,8	174	87,9
		$\chi^2 = 9,04$	*p=0,02	
Yates düzeltilmeli ki-kare testi				

Hastalar AntiHBc total serolojilerine göre pozitif seroloji ve negatif seroloji olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 51 tanesinin (%11,1) AntiHBc total serolojisi pozitif, 410 tanesinin (%88,9) serolojisi ise negatif bulundu. Gruplara göre değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 15 hastanın (%5,7) AntiHBc total serolojisi pozitif, 248 hastanın (%94,3) AntiHBc total serolojisi negatif; kontrol grubunda ise 36 hastanın (%18,2) AntiHBc total serolojisi pozitif, 162 hastanın (%81,8) AntiHBc total serolojisi negatif olarak saptandı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastaların AntiHBc total serolojilerine göre durumu tablo 4.7’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda AntiHBc total pozitiflik oranı çalışma grubuna göre daha fazla bulundu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edildi (p=0,01).

Tablo 4.7: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBc total oranlarının dağılımı

AntiHBc total	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif*	15	5,7	36	18,2
Negatif	248	94,3	162	81,8
		$\chi^2 = 16,6$	*p=0,01	

Yates düzeltmeli ki-kare testi

Çalışmamızda ayrıca HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM ve AntiHBc total serolojilerinin tümü değerlendirilerek hastalar, etkenle hiç karşılaşmamış grup, aşıli bağışık grup, enfeksiyonu geçirmiş bağışık grup, kronik enfekte (taşıyıcı) grup ve akut enfeksiyon geçiren grup olarak gruplandırılmıştır.

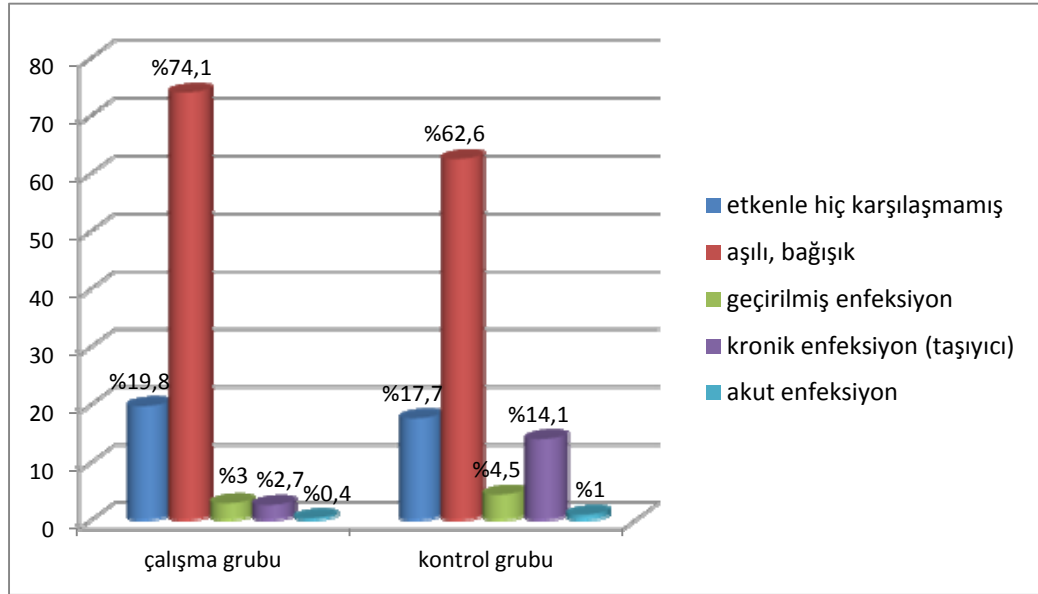
Serolojik markırlarının hepsi negatif olan hastalar etkenle hiç karşılaşmamış grup; sadece AntiHBs pozitif hastalar aşıllı bağışık grup; AntiHBs pozitif, AntiHBe pozitif ve AntiHBc total pozitif hastalar enfeksiyonu geçirmiş bağışık grup; HBsAg pozitif, HBeAg veya AntiHBe pozitif ve AntiHBc total pozitif hastalar kronik enfekte (taşıyıcı) grup olarak değerlendirildi (tablo 4.8).

Çalışmaya dahil edilen 461 hasta değerlendirildiğinde bunlardan 87 tanesi (%18,9) etkenle hiç karşılaşmamış, 319 tanesi (%69,2) aşıllı bağışık, 17 tanesi (%3,7) enfeksiyonu geçirmiş bağışık, 35 tanesi (%7,6) kronik enfekte ve 3 tanesi (%0,7) akut enfeksiyon geçiren grupta değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubu olarak ayrıca değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 52 hasta (%19,8) etkenle hiç karşılaşmamış, 195 hasta (%74,1) aşıllı bağışık, 8 hasta (%3,0) enfeksiyonu geçirmiş bağışık, 7 hasta (%2,7) kronik enfekte, 1 hasta (%0,4) akut enfeksiyon geçiren grupta; kontrol grubunda ise 35 hasta (%17,7) etkenle hiç karşılaşmamış, 124 hasta (%62,6) aşıllı bağışık, 9 hasta (%4,5) enfeksiyonu geçirmiş bağışık, 28 hasta (%14,1) kronik enfekte, 2 hasta (%1) akut enfeksiyon geçiren grupta saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hastalık durumlarına göre oranları tablo 4.9 ve şekil 4.6'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda kronik enfekte (taşıyıcı) hastalar çalışma grubuna göre daha fazla bulundu, çalışma grubunda ise aşıllı bağışık hastalar kontrol grubuna göre fazla bulundu ve bu iki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde tespit edildi ($p=0,02$).

Tablo 4.8: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların Hepatit B serolojilerine göre dağılımı

	Çalışma Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	Toplam (n)
Etkenle hiç karşılaşmamış			
HBsAg(-)			
AntiHBs(-)	52	35	87
AntiHBc total(-)			
HBeAg(-)			
AntiHBe(-)			
Aşıllı bağışık			
HBsAg(-)	195	124	319
AntiHBs(+)			
AntiHBc total(-)			
Enfeksiyonu geçirmiş bağışık			
HBsAg(-)			
AntiHBs(+)	8	9	17
AntiHBc total(+)			
AntiHBe(+)/(-)			
Kronik enfekte (taşıyıcı)			
HBsAg(+)			
AntiHBs(-)	7	28	35
AntiHBc total(+)			
HBeAg/AntiHBe(+)			
Akut enfeksiyon*			
HBsAg(+)/(-)			
AntiHBs(+)/(-)			
AntiHBc total(+)/(-)	1	2	3
AntiHBc IgM (+)			
HBeAg/AntiHBe(+)/(-)			

*1 hastanın HBsAg serolojisi 6 ay içerisinde negatifleşti



Şekil 4.6: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hepatit B serolojilerine göre dağılımı

Tablo 4.9: Çalışma ve kontrol grubu hastalık durumunun dağılımı

Hastalık durumu	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Etkenle hiç karşılaşmamış	52	19,8	35	17,7
Aşılı, bağışık*	195	74,1	124	62,6
Geçirilmiş enfeksiyon (bağışık)	8	3,0	9	4,5
Kronik enfeksiyon (taşıyıcı)*	7	2,7	28	14,1
Akut enfeksiyon	1	0,4	2	1
		$\chi^2 = 23,4$	*p=0,02	

Pearson ki-kare testi

Çalışma ve kontrol grubunda enfeksiyonu geçiren bağışık gruptaki 17 hastanın 15 tanesinin (%88,2) AntiHBe serolojisi pozitifken 2 hastanın (%11,8) AntiHBe serolojisi negatif olarak bulundu. Bu hastalardan 1 tanesi çalışma

grubunda, diğeri ise kontrol grubunda yer almaktaydı. Hastalara ait geçirilmiş enfeksiyonun serolojik durumu tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo4.10: Geçirilmiş enfeksiyonun serolojik durumu

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Geçirilmiş Enfeksiyon(n=16)	(n)	(n)	(n)
HBsAg(-)			
AntiHBs(+)	7	8	15
AntiHBc total(+)			
AntiHBe(+)			
HBsAg(-)			
AntiHBs(+)	1	1	2
AntiHBc total(+)			
AntiHBe(-)			

Çalışma ve kontrol grubunda kronik enfekte (taşıyıcı) olan 35 hastanın 20 tanesinin (%57,1) AntiHBe’si pozitif, 14 hastanın (%40) HBeAg’si pozitif, 1 hastanın ise (%2,9) HBeAg ve AntiHBe serolojilerinin ikisi de negatif olarak bulundu. Gruplar açısından değerlendirdiğimizde çalışma grubundaki kronik enfekte 7 hastadan 4 tanesinin (%57,1) AntiHBe’si pozitif, 2 tanesinin (%28,6) AntiHBe’si negatif, 1 tanesinin (%14,3) ise HBeAg ve AntiHBe serolojilerinin ikisi de negatif olarak bulundu. Kontrol grubundaki kronik enfekte 28 hastanın 16 tanesinin (%57,1) AntiHBe’si pozitif, 12 tanesinin (%42,9) AntiHBe’si negatif olarak saptandı. Kronik enfeksiyonun serolojik durumu tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Kronik enfeksiyonun serolojik durumu

Kronik Enfeksiyon (Sayı=35)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
HBsAg(+)					
AntiHBs(-)	4	57,1	16	57,1	20
AntiHBc total(+)					
AntiHBe(+)					
HBsAg(+)					
AntiHBs(-)	2	28,6	12	42,9	14
AntiHBc total(+)					
HBeAg(+)					
HBsAg(+)					
AntiHBs(+)	1	14,3	0	0	1
AntiHBc total(+)					
HBeAg(-)					
AntiHBe(-)					

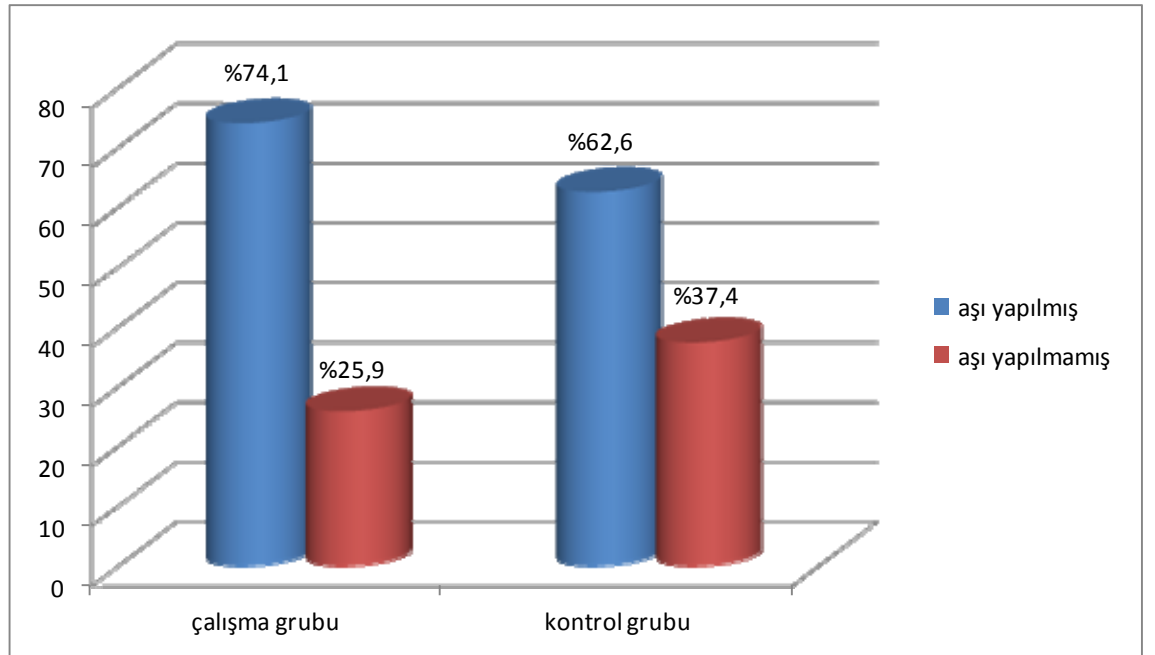
Hastalar ayrıca aşı yapılan çocuklar ve aşı yapılmayan çocuklar olarak iki farklı grupta değerlendirildi. Sadece AntiHBs'si pozitif , diğer serolojik markırları (HBsAg, AntiHBc IgM, AntiHBc total, HBeAg, AntiHBe) negatif olan hastalar aşıli grup olarak değerlendirildi. Aşısız grup etkenle karşılaşmamış, enfeksiyonu geçirmiş, kronik enfekte ve akut enfeksiyon geçiren hastalardan oluşturuldu. çalışmaya dahil edilen 461 hastanın 142 tanesi (%30,8) aşısız grupta değerlendirilirken 319 tanesi (%69,2) aşıli grupta değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubu olarak değerlendirdiğimizde çalışma grubunda 195 hasta (%74,1) aşı yapılmış, 68 hasta (%25,9) aşı yapılmamış; kontrol grubunda ise 124 hasta (%62,6) aşı yapılmış, 74 hasta (%37,4) aşı yapılmamış grupta değerlendirildi. Aşıli ve aşısız gruptaki hastaların çalışma ve kontrol grubuna göre dağılımı tablo

4.12 ve şekil 4.7’de gösterilmiştir. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre aşı yapılan hasta sayısı fazla bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edildi (p=0,008).

Tablo 4.12: Çalışma ve kontrol grubunda aşı ve aşısız oranlarının dağılımı

Aşı durumu (n=461)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Aşı yapılmış*	195	74,1	124	62,6
Aşı yapılmamış	68	25,9	74	37,4
		$\chi^2 = 7,03$	*p=0,008	

Pearson ki-kare testi



Şekil 4.7: Çalışma ve kontrol grubunda aşı ve aşısız oranlarının dağılımı

Aşı yapılmış, çalışma grubundaki 195 hastanın yaşları aşı programının etkinliğinin değerlendirilmesi için gruplara ayrıldı . Çocukların yaş aralıkları 0-1

yaş, 2-5 yaş, 6-8 yaş ve 9-11 yaş olarak gruplandırıldı. Çalışma grubunda bulunan 263 hastanın 14 tanesi 0-1 yaş, 106 tanesi 2-5 yaş, 65 tanesi 6-8 yaş, 78 tanesi 9-11 yaş aralıklarında bulundu. Çalışma grubundaki çocukların toplam aşılama oranı %74,1 iken çocukların yaş aralıklarını göz önünde bulundurarak aşılama oranını değerlendirdiğimizde 0-1 yaşta aşılama oranı %50 , 2-5 yaşta %78,3 , 6-8 yaşta %72,3, 9-11 yaşta %74,3 olarak bulundu. Kontrol grubu sadece 12-17 yaş aralığındaki çocukları içerdiğinden bu yaş aralığındaki aşılama oranı %62,6 olarak bulundu.

AntiHBs serolojisi pozitif saptanan 336 hasta (aşılı bağışık grup ve enfeksiyonu geçiren bağışık grup) AntiHBs titreleri açısından karşılaştırıldı. Bu hastalardan 322 tanesi aşılı bağışık grupta, 14 tanesi enfeksiyonu geçirmiş bağışık grupta değerlendirildi. Aşılı bağışık grubun AntiHBs titrelerini değerlendirdiğimizde 99 tanesinin (%30,7) AntiHBs titresi 10-100 mIU/ml, 44 tanesinin (%13,7) titresi 101-200 mIU/ml, 41 tanesinin (%12,7) titresi 201-400 mIU/ml, 14 tanesinin (%4,3) titresi 401-600 mIU/ml, 22 tanesinin (%6,8) titresi 601-809 mIU/ml, 102 tanesinin (%31,7) titresi 810 mIU/ml ve üzeri olarak saptandı. Enfeksiyonu geçirmiş bağışık grupta AntiHBs titrelerine baktığımızda ise 3 hastanın (%21,4) titresi 10-100 mIU/ml, 1 hastanın (%7,1) titresi 101-200 mIU/ml, 1 hastanın (7,1) titresi 201-400 mIU/ml, 3 hastanın (%21,4) titresi 601-809 mIU/ml, 6 hastanın (%42,9) titresi 810 mIU/ml ve üzeri olarak saptandı. Hastaların AntiHBs titreleri açısından oranlarının dağılımı tablo 4.13'de

gösterilmiştir. Aşılı bağışık grup ve enfeksiyonu geçiren bağışık grup arasında AntiHBs titreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,7).

Tablo 4.13: Aşılı grup ve enfeksiyonu geçiren grubun AntiHBs titre oranlarının dağılımı

AntiHBs titre (mIU/ml) (n=336)	Aşılı Grup		Enfeksiyonu Geçiren Grup	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif				
10-100	99	30,7	3	21,4
101-200	44	13,7	1	7,1
201-400	41	12,7	1	7,1
401-600	14	4,3	0	0,0
601-809	22	6,8	3	21,4
810 ve üzeri	102	31,7	6	42,9
$\chi^2 = 6,11$			p=0,7	
Pearson ki-kare testi				

Hastaların hepatit B'ye ek olarak hepatit C ve hepatit A serolojileri değerlendirildi. 461 hastanın 424 tanesi (%99,8) AntiHCV negatif, 1 tanesi (%0,2) AntiHCV pozitif bulundu. 36 hastadan AntiHCV testi istenmemiştir ve bu hastalar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Çalışma grubunda 1 tane AntiHCV pozitif hasta saptanırken kontrol grubunda AntiHCV pozitif hasta saptanmamıştır. Çalışma ve kontrol grubunun AntiHCV oranlarının dağılımı tablo 4.14'de gösterilmiştir. İki grup arasında AntiHCV pozitiflik oranı açısından fark bulunmamıştır (p=0,36)

Tablo 4.14: Çalışma ve kontrol grubu AntiHCV oranlarının dağılımı

AntiHCV(n=424)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif	1	0,4	0	0,0
Negatif	233	99,6	191	100
		$\chi^2=*$	p=0,36	

*Fisherin kesin testi

Hepatit A serolojisi için hastaların AntiHAV IgM ve AntiHAV total değerlerine bakıldı. 461 hastanın 72 tanesinden AntiHAV IgM , 68 tanesinden de AntiHAV total istenmemişti. Bunlar değerlendirmenin dışında bırakıldı. AntiHAV IgM serolojisi bilinen 389 hastanın 5 tanesi (%1,3) AntiHAV IgM pozitif, 384 tanesi (%98,7) negatif olarak değerlendirildi. Gruplara göre değerlendirdiğimizde çalışma grubunda AntiHAV IgM serolojisi bilinen 212 hastanın 4 tanesinin (%1,9) AntiHAV IgM serolojisi pozitif, 208 tanesinin (%98,1) serolojisi ise negatif olarak bulundu. Kontrol grubunda AntiHAV IgM serolojisi bilinen 177 hastadan 1 tanesinin (%0,6) serolojisi pozitif, 176 tanesinin (%99,4) serolojisi negatif olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubunun AntiHAV IgM oranlarının dağılımı tablo 4.15’de gösterilmiştir. İki grup arasında AntiHAV IgM pozitiflik oranı açısından fark bulunmamıştır (p=0,24).

Tablo 4.15: Çalışma ve kontrol grubu AntiHAV IgM oranlarının dağılımı

AntiHAV IgM(n=389)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif	4	1,9	1	0,6
Negatif	208	98,1	176	99,4
		$\chi^2=*$	p=0,24	

*Fisherin kesin testi

AntiHAV total serolojisi bilinen 399 hastanın 175 tanesinin (%43,9) serolojisi pozitif, 224 tanesinin (%56,1) serolojisi negatif olarak bulundu. Gruplara göre AntiHAV total serolojisini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda AntiHAV total serolojisi bilinen 211 hastanın 88 tanesinin (%40,2) serolojisi pozitif, 131 tanesinin (%59,8) serolojisi negatif; kontrol grubunda AntiHAV total serolojisi bilinen 180 hastanın 87 tanesinin (%48,3) serolojisi pozitif, 93 tanesinin (%51,7) serolojisi negatif olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun AntiHAV total oranlarının dağılımı tablo 4.16’da gösterilmiştir. İki grup arasında AntiHAV total pozitiflik oranı açısından fark bulunmamıştır (p=0,10).

Tablo 4.16: Çalışma ve kontrol grubu AntiHAV total oranlarının dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
AntiHAV total(n=399)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif	88	40,2	87	48,3
Negatif	131	59,8	93	51,7
		$\chi^2 = 2,6$	p=0,10	
Pearson ki-kare testi				

Hastalar ayrıca AST, ALT değerleri açısından değerlendirildi. 461 hastanın 42 tanesinden AST ve ALT istenmemişti. Bu hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Test istenmiş hastalarda AST, ALT değeri normalin 2 kat ve üzerinde saptananlar yüksek, 2 katından daha düşük değer saptananlar normal olarak değerlendirildi (AST ve ALT için normal aralık 0-40 U/L). AST istenmiş 419 hastadan 33 tanesinde (%7,9) AST değeri yüksek, 386 tanesinde (%92,1) AST değeri normal olarak bulunmuştur. ALT istenmiş 419 hastadan 38 tanesinde (%9,1) ALT değeri yüksek, 381 tanesinde (%91,9) ALT değeri normal olarak bulunmuştur. Gruplar

açısından ALT değerlerini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda ALT değeri bilinen 234 hastanın 211 tanesinin (%90,2) ALT değeri normal, 23 tanesinin (%9,8) değeri yüksek; kontrol grubunda ALT değeri bilinen 185 hastanın 170 tanesinin (%91,9) ALT değeri normal, 15 tanesinin (%8,1) değeri yüksek olarak bulunmuştur. Gruplar açısından AST değerlerini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda AST değeri bilinen 234 hastanın 211 tanesinin (%90,2) AST değeri normal, 23 tanesinin (%9,8) değeri yüksek; kontrol grubunda AST değeri bilinen 185 hastanın 175 tanesinin (%94,6) AST değeri normal, 10 tanesinin (%5,4) ise AST değeri yüksek olarak bulunmuştur. İki grup arasında AST ve ALT değerlerinin yükseklik oranı açısından fark bulunmamıştır ($p=0,13$ ve $p=0,54$).

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B virus enfeksiyonu sık görülen bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. DSÖ verilerine göre her yıl 600000 insan hepatit B ilişkili nedenlerden (akut ya da kronik hepatit B, karaciğer sirozu, hepatik dekompanzasyon ya da hepatosellüler karsinom) dolayı ölmektedir (91). Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i kronik hepatit B açısından yüksek endemik, %43'ü orta endemik, %12'si ise düşük endemik bölgelerde yaşamaktadır (92). Ülkemiz orta endemik bölge sınıfında yer almaktadır (7). Ülkelerin hepatit B görülme sıklığına göre bölgelere ayrılmasında HBsAg pozitiflik oranı ve enfeksiyonun alındığı yaş da önem taşımaktadır (53). Ülkemiz gibi orta endemisite sınıfında yer alan bölgelerde virusla küçük yaşlarda karşılaşma önemli bir problemidir. Yenidoğan döneminde virusla karşılaşılırsa %80-90 oranında kronikleşirken, küçük yaşlarda (1-4 yaş) enfeksiyon alındığında kronikleşme oranı %30'lara inmektedir. Erişkinler enfekte olduklarında ise %5 oranında kronikleşme görülmektedir. Enfeksiyonun sağlıklı insanlara bulaşında önemli faktörlerden biri kronik HBV taşıyıcılarıdır (93). Virusla erken yaşta karşılaşmanın önlenmesi hepatit B'den korunmada en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu açıdan hepatit B aşısının rutin olarak bütün yenidoğan çocuklara uygulanması büyük önem taşımaktadır (94).

1981 yılında Amerika'da ilk hepatit B aşısı rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae*'dan üretilmiştir ve 1982'den itibaren güvenli bir şekilde kullanılmaya başlamıştır (95). DSÖ 1991 yılında yüksek endemik ve orta

endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu ile mücadele etmek için rutin hepatit B aşılama programını önermiştir. Aşılama sonrası birçok ülkede süt çocukları, çocuklar ve adölesanlarda dramatik olarak HBV enfeksiyonunun insidansının azaldığı görülmüştür (96). Böylece DSÖ 1997 yılından itibaren tüm dünyada yenidoğanlara HBV aşısının yapılmasına karar vermiştir. Ülkemiz 1998 yılında hepatit B aşısını rutin aşılama programına dahil etmiştir ve bütün yenidoğanlara uygulanmasına karar verilmiştir (7). 2007 yılından itibaren 171 ülkede hepatit B aşısı rutin olarak uygulanmaktadır (97). Aşılama programında yapılan son düzenlemelerle ilk doz doğumda, ikinci doz 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 4 ay sonra uygulanmaktadır. Böylece daha fazla çocuğun aşılama programına dahil edilmesi planlanmaktadır (98).

Çalışmamızda ülkemizde hepatit B aşılama programı rutin uygulanmaya başlamasından sonraki dönemde hepatit B seroprevelansını göstermeyi ve aşılama programından önceki dönemle karşılaştırmayı planladık ve böylece rutin hepatit B aşılama programının etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Ülkemizde yaklaşık 14 yıldır yenidoğanlara rutin hepatit B aşısı yapılmaktadır. Çalışmamızda verilerin toplanma tarihi 2009-2010 yılları arasında olduğundan 11 yıllık aşılama sonrası serolojiler değerlendirilmiştir. Hepatit B serolojisinin gösterilmesi için HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM ve AntiHBc total değerlendirilmiştir. Tüm çocuklar için bu 6 parametreye de bakılmıştır. Herhangi bir hepatit B serolojisi istenmemiş çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. 1998 yılı ve sonrasında doğan çocuklar rutin aşılama programına

dahil oldukları için çalışma grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız çocuk hastaları içerdiği için 1992 yılından sonra ve aşı rutin programa dahil edilmeden (1998) önce doğan çocuklar da kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. 18 yaşından büyükler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hepatit B taşıyıcılığını belirlemek için çocukların HBsAg serolojisi değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken çalışma grubundan 1, kontrol grubundan 2 olmak üzere toplam 3 çocuğun değerlendirme süresi içerisinde akut enfeksiyon geçirmekte olduğu (AntiHBc IgM pozitif) tespit edilmiştir. Çalışmanın taşıyıcılık oranını etkilememesi açısından bu çocuklar HBsAg profilinin değerlendirilmesine dahil edilmemiştir. Buna göre rutin hepatit B aşılama programından sonra doğan çocuklarda HBsAg seropozitifliği %2,7 olarak saptanırken, rutin aşılama programı öncesinde doğan çocuklarda bu oran %14,3 olarak tespit edilmiştir. Her 2 grup arasında HBsAg seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Hepatit B aşılması ile ilgili yapılan çalışmalarda aşı etkinliğinin özellikle 0-5 yaş grubu çocuklardaki HBsAg seropozitiflik oranı ile daha iyi değerlendirilebileceği belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda çalışma grubunda yaşlara göre HBsAg pozitiflik oranına baktığımızda 9-11 yaşta %6,4 , 6-8 yaşta %1,5 , 2-5 yaşta %0,9 ve 0-1 yaşta %0 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre HBsAg seropozitiflik oranının rutin aşılama programı başladıktan sonra hızla azaldığı görülmüştür. Son 5 yıl değerlendirildiğinde HBsAg seropozitifliği %0,8 olarak bulunmuştur. Son 8 yıl için baktığımızda HBsAg seropozitifliği %1,1

olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ülkemizde hepatit B aşılama programının son 8 yılda etkin bir şekilde uygulandığı ve son 5 yılda uygulanma oranının daha da arttığı görülmektedir.

Liang ve arkadaşları Çin’de 1992-2005 yılları arasında doğmuş çocuklarda hepatit B aşılama programının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çin 2002 yılında hepatit B aşısını rutin programa dahil etmiştir. Aşı rutin uygulanmaya başlamadan önce 1-4 yaşta HBsAg seropozitifliği %9,8 iken rutin uygulanmaya başladıktan sonra HBsAg seropozitifliğini <7 yaş çocuklarda %1 olarak bulmuşlardır. HBsAg seropozitifliğinde anlamlı düşüş olduğunu ve bu düşüşün hepatit B aşısının rutin olarak uygulanmasından kaynaklandığını vurgulamışlardır (99,100).

Yahyapour ve arkadaşları İran’daki çocuklarda hepatit B aşılması ile ilgili yaptıkları çalışmada HBsAg pozitif anneden doğan çocukları değerlendirmişlerdir (1). Hepatit B aşısı İran’da 1993 yılında rutin programa dahil edilmiştir (101). Aşı rutin programa dahil edilmeden önce İran’da HBsAg seropozitifliği yaklaşık %3 iken, Yahyapour ve arkadaşları HBsAg pozitif anneden doğan çocuklarda HBsAg seropozitifliğini %0,9 olarak bulmuşlardır. HBsAg pozitif anneden doğmak gibi HBV bulaş riskinin çok yüksek olduğu bu çocuklarda bile HBsAg seropozitiflik oranının anlamlı düşüş gösterdiğini ve bunun aşılama programı sayesinde gerçekleştiğini belirtmişlerdir (1,101,102).

Davaalkham ve arkadaşları Moğolistan’da kentsel kesimde hepatit B aşısının uygulanmasını değerlendirmişlerdir. 1145 çocuk hastayla yaptıkları çalışmada HBsAg seropozitiflik oranını %5,2 olarak bulmuşlardır. Rutin aşılama

programından önce (1991) Moğolistan’da taşıyıcılık oranı %15,8 gibi yüksek bir oranda görülürken rutin aşılama sonrası anlamlı şekilde azaldığını ve bunun etkin bir aşılama programı sayesinde gerçekleştiğini söylemişlerdir (103).

Yüksek endemik bölgeler aşı programının etkinliğini daha da artırmak için ek koruyucu önlemlerin de alınmasına karar vermişlerdir (104). Suudi Arabistan’da 1990 yılında aşı rutin programa dahil edilmiş ve 1995 yılında okula başlayan çocuklara da okula ilk girişte zorunlu olarak aşı yapılmasına karar verilmiştir. Madani’nin Suudi Arabistanlı çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada önceleri HBsAg seropozitifliği %6,7 iken 2007 yılında %0,15 olarak saptamış ve bu program sayesinde anlamlı bir düşüş olduğunu belirtmiştir (105). Ülkemiz orta endemisite bölgesinde yer aldığından ve yenidoğanların aşılama ile etkin yanıtlar elde edildiğinden henüz okul çağındaki çocuklara aşı zorunlu tutulmamıştır. Ülkemizde kullanılan 3 doz hepatit B aşılama programı ile %90’ın üzerinde bağışıklık sağlanmaktadır. 3 ay-10 yaş arasındaki çocuklarda aşı sonrasında cevap %95-100 arasındadır. Fakat zamanla AntiHBs yanıtı zayıflayabileceği için ilerleyen dönemde AntiHBs titresini baktırıp titre<10mIU/ml ise o durumda aşı yapılması önerilmektedir (106).

Ülkemizde hepatit B seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda çok farklı sonuçlar görmekteyiz. Şahin ve arkadaşları Gaziantep’te 6 yaş ve altı çocuklarda hepatit B seroprevalansını değerlendirmişlerdir. Çocuklarda HBsAg seropozitifliğini %1,25 olarak bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda aynı yaş grubunda HBsAg seropozitiflik oranı %0,8 olarak bulunmuştur. Şahin ve

arkadaşlarının yaptığı çalışma 2005 yılına ait olduğu için ülkemizde yıllar ilerledikçe aşılama programının etkinliğinin arttığını söyleyebiliriz. Arabacı ve arkadaşlarının Van’da 6-10 yaş arası çocuklarda 2004 yılında yaptığı çalışmada HBsAg seroprevelansını %9,5 olarak bulmuşlardır (107). Bizim alışmamızda 6-10 yaş arası ocuklarda HBsAg seroprevelansına baktığımızda, 9-11 yaş arasında %6,4, 6-8 yaş arasında %1,5 olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda bulduğumuz sonuçlar Arabacı ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlara göre oldukça azdır. Bunun nedeni Van’da aşılama hizmetlerinin halka istenilen düzeyde ulaşamaması ya da halkın henüz aşıya yeterli önemi vermemesi olabilir.

Çalışmamızda ocuklarda virusla temas oranını değerlendirebilmek için AntiHBc total serolojisine bakılmıştır. Tüm ocuklarda AntiHBc total pozitiflik oranı %11,1 olarak bulunmuştur. Aşı rutin programa girmeden önce doğan çocuklarda bu oran %18,2 iken sonra doğanlarda %5,7 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı düşüş ($p<0.05$) izlenmiştir ve bu düşüşün aşı programı sayesinde çocukların aşılanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sıdal ve arkadaşları İstanbul’da 909 çocuğun katıldığı çalışmada AntiHBc total pozitiflik oranını %15,9 olarak bulmuşlardır (108). İstanbul merkezi bir il olmasına rağmen bu oran bizim çalışmamızda bulduğumuz orana göre biraz yüksektir. Fakat Sıdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 2000 yılına ait olduğu ve rutin aşı programının etkinliğini tam olarak yansıtmayabileceği için oranlar farklı bulunmuş olabilir. Ayrıca yıllar ilerledikçe virusla karşılaşma oranının

%15'lerden %5'lere düştüğünü ve bu durumun aşının uygulanmasının artmasına bağlı olduğunu görmekteyiz.

Çocuklarda geçirilmiş hepatit B enfeksiyonunu değerlendirmek için AntiHBs ve AntiHBc total serolojik profilleri bakılmıştır. Her iki markırı da pozitif olan hastalar enfeksiyonu geçirmiş, bağışık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların %3,7'si enfeksiyonu geçirerek bağışıklık kazanmıştır. Rutin aşılama programından önce doğanlarda bu oran %4,5 iken, rutin aşılama programından sonra doğanlarda bu oran %3'e inmiştir. Buna göre aşılamayla birlikte enfeksiyonla karşılaşma oranının da azaldığını söyleyebiliriz. İlerleyen dönemlerde daha etkin aşılama programı ile geçirilmiş enfeksiyon oranlarının daha da azalacağını düşünmekteyiz.

Çocukların aşı durumlarını değerlendirmek için AntiHBs yanıtı değerlendirilmiştir. İzole AntiHBs pozitifliği saptanan çocuklar aşılı grup, bunun dışında kalan tüm çocuklar ise aşısız grup olarak değerlendirilmiştir. Rutin aşılama programından önce doğan çocuklarda aşılanma oranı %62,6 iken rutin aşılama programından sonra doğan çocuklarda %74,1 bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu oranlar aşı rutin programa dahil edilmeden önce de ailelerin çocuklarına aşı yaptırdıklarını düşündürmektedir. Fakat aşı rutin programa dahil edildikten sonra aşılanma oranında anlamlı artış izlenmiştir.

Balcı ve arkadaşları Denizli'de 1-6 yaşı arası çocuklarda hepatit B seroprevelansını ve aşılanma oranını göstermek amaçlı çalışma yapmışlardır. 2008-

2009 yılları arasında hastaneye başvuran 545 çocuk hastayı değerlendirmişlerdir. Çocukların %87'sinde AntiHBs pozitif, %13'ünde ise negatif olarak saptanmıştır. Tüm çalışma grubunda aşılama oranını %84,9 olarak bulmuşlardır. Çocuklarda HBsAg seropozitiflik oranını %2,3 olarak saptamışlardır. Çocuklarda geçirilmiş enfeksiyon oranını %2,2 olarak bulmuşlardır (109). Bizim çalışmamızda da veriler benzer süreler içinde toplanmış ve çalışmaya dahil edilen çocuk sayısı benzerdir. Bizim çalışmamızda çocukların %73,5'inde AntiHBs pozitif, %26,5'inde ise negatif olarak saptanmıştır. AntiHBs pozitiflik oranının bizim çalışmamızda daha düşük bulunmasının nedenini çalışmanın aşılama programının rutine girmeden önceki çocukları da içermesi olarak düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda 5 yaş ve altı çocuklarda HBsAg seropozitifliği %0,8 olarak bulunmuştur. Bu oran Balcı ve arkadaşlarının bulduğu orana göre daha düşüktür. Bizim çalışmamızda aşılama oranı tüm grupta %69,2 olarak saptanmıştır. Aşı rutin programa dahil edildikten sonraki aşılama oranı ise %74,1 olarak bulunmuştur. Yaşlara göre değerlendirildiğinde 5 yaş ve altı çocuklarda aşılama oranı %75 olarak bulunmuştur. Balcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aşılama oranı daha fazla bulunmuştur. Onların çalışmasında 5 yaş ve altı çocuk sayısının daha fazla olması oranların nispeten değişik bulunmasına neden olabilir. Ayrıca bizim çalışmamız hem Ankara hem de Ankara dışını içerdiğinden sonuçlar beklenenden biraz daha düşük bulunmuş olabilir. Bizim çalışmamızda geçirilmiş enfeksiyon oranı %3 bulunmuştur. Bu oran Balcı ve arkadaşlarının bulduğu oranla benzerdir.

Energin ve arkadaşları Konya’da çocuklarda hepatit B sıklığını göstermek amacıyla 3 ay-18 yaş arası çocukları içeren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada 2005 yılına ait durumu görmek için 297 çocuk hasta değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi çocukları aşı rutin programa girmeden önce doğanlar (3ay-7 yaş) ve sonra doğanlar (8-18 yaş) olarak gruplandırmışlardır (110). Bu çalışma, hastaların rutin aşı programı öncesi ve sonrası doğanlar olarak gruplandırılması açısından bizim çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada tüm çocuklarda HBsAg seropozitifliğini %1,25, AntiHBs seropozitifliğini %48 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda HBsAg seropozitifliği tüm yaş gruplarında %7,6 olarak bulunmuştur. Fakat bu oran esas olarak aşı rutin programa girmeden önce doğan çocuklardan kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda rutin aşılama programından önce doğan çocuklarda HBsAg seropozitifliği %14,3 iken, rutin aşılama programından sonra doğanlarda %2,7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HBsAg seropozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni bizim çalışmamızın sadece Ankara ilini değil kırsal kesimden gelen hastaları da içeriyor olması olabilir. Energin ve arkadaşları aşılanma oranını aşı rutin programa girdikten sonra doğan çocuklarda %66,4, önce doğan çocuklarda %11 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda aşılanma oranı tüm grupta %69,2, aşı rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda ise %74,1 olarak bulunmuştur. Bu oran Energin ve arkadaşlarının bulduğu oranlara göre çok yüksektir. Bu durum Ankara’da aşı rutin programa dahil edilmeden önce de ailelerin aşı hususunda dikkatli davrandığını ve çocuklarına aşı yaptırdıklarını düşündürmektedir. Aşı rutin programa dahil olunca aşılanma oranı daha da

artmıştır. Energin ve arkadaşlarının çalışmasında geçirilmiş enfeksiyon oranlarını aşı rutin programa girdikten sonra doğan çocuklarda %7,2, önce doğan çocuklarda %10,3 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğanlarda geçirilmiş enfeksiyon oranı %4,5, dahil edildikten sonra doğanlarda %3 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Energin ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşüktür. Yine burada aşılamanın rutin programdan önceleri de yapıldığını ve Konya'ya göre Ankara'da aşılama karşı daha duyarlı bir toplumun olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda rutin aşılama programından önce ve sonra doğan çocuklarda geçirilmiş enfeksiyon oranların yakın değerler çıkması ise çalışmaya Ankara dışından katılan çocuklardan kaynaklanan bir durum olduğunu düşündürmektedir. Yine de aşı rutin programa dahil edildikten sonra değerler yakın olsa da geçirilmiş enfeksiyon oranlarında da düşüş gözlenmiştir.

Torun ve arkadaşlarının 2005 yılında İstanbul'da 221 çocuk hastayla yaptıkları çalışmada aşılama oranını %84,5 olarak bulmuşlardır. Çocukların %3,2'sinin aşısız olduğunu tespit etmişlerdir. Aşısız olma nedenleri olarak köyde oturma ve sağlık merkezlerine erişememe, aşılama hakkında bilgi sahibi olmama, çocuğun ailesinin aşılama izin vermemesi, aşılama zamanında hasta olma ve aşılama zamanını kaçırma olarak değerlendirmişlerdir (111). Bizim çalışmamızda aşılama oranı aşı rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda %74,1 olarak bulunmuştur. Bu oran Torun ve arkadaşlarının bulduğu sonuca yakın bir değerdir. Onlar sadece İstanbul ilini değerlendirmeye aldıkları için aşılama oranı biraz daha yüksek bulunmuş olabilir.

Şahin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1-6 yaş arası çocuklarda AntiHBs seropozitiflik oranını %70,8 olarak bulmuşlardır. Bunun %54,7'si aşılarmaya bağlı, %45,3'ü geçirilmiş enfeksiyona bağlı olduğunu belirtmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda tüm çocuklarda AntiHBs pozitiflik oranı %73,5 olarak bulunmuştur. Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğarlarda bu oran %68,2, sonra doğarlarda %77,6 olarak saptanmıştır. AntiHBs pozitif çocuklardan 3 tanesi (%0,9) akut enfeksiyon geçiriyor olarak saptanmıştır. Diğer çocukların %94,1'i aşıya bağlı, %5'i ise geçirilmiş enfeksiyona bağlı AntiHBs pozitifliği olarak değerlendirilmiştir. Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla bizim çalışmamızda bulunduğumuz AntiHBs seropozitiflik oranları birbirine benzerdir. Fakat Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında seropozitifliğin neredeyse yarısı geçirilmiş enfeksiyona bağlı iken bizim çalışmamızda bu oran oldukça düşük bulunmuştur. Çocukların aşılama oranları değerlendirildiğinde Şahin ve arkadaşları çalışmasında 15 ay olan grupta aşılama oranını %60, 2 yaşta %45, 3 yaşta %37,5, 4 yaşta %35, 5 yaşta %32,5 ve 6 yaşta %22,5 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda aşılama oranlarına baktığımızda 0-1 yaşta %50, 2-5 yaşta %78,3, 6-8 yaşta %72,3, 9-11 yaşta %74,3 ve 12-17 yaşta %62,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızla Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşılama oranları açısından ciddi fark görölmüştür. Bu farkın yöresel farklılıktan kaynaklandığı düşünölebilir. Çünkü Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Gaziantep yöresini temsil etmektedir ve bu bölgede aşıya ulaşım ve hassasiyetin eksik olabileceğini düşöndörmektedir. Ayrıca rutin aşılama programının başlamasından sonra yaklaşık 6 yıl içindeki verileri değerlendirdiğı için rutin

aşılama programının etkin olarak ulaşması için gerekli süre geçmemiş olabilir. Bizim çalışmamızda 0-1 yaş dahil edilmezse aşılama oranının yıllar ilerledikçe arttığı görülmüştür. 0-1 yaşta aşılama oranının %50 saptanması bu yaş grubunda Ankara dışından başvurunun fazla olmasına ve yenidoğanların da çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmaya dahil edilen çocuklarda AntiHBs titreleri açısından değerlendirme yapılmıştır. Aşı rutin programa girmeden önce ve sonra doğan çocuklarda AntiHBs titreleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmanın amacı yıllar geçtikçe aşıya bağlı antikor yanıtının azalıp azalmadığını gözlemlemektir. Her iki grupta da aşıya bağlı oluşmuş AntiHBs titreleri benzer bulunmuştur. Sadece 10-100 mIU/ml ve 101-200 mIU/ml titresini aşı rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre aşıya bağlı AntiHBs titrelerinin 18 yıl gibi uzun bir süre devam ettiğini düşünebiliriz. Ayrıca çalışmaya dahil edilen çocukların hepsi hastanenin çeşitli bölümlerinde takipli hastalar olduklarından bu hastaların antikor yanıtı çok güçlü olmayıp 10-100 mIU/ml ve 101-200 mIU/ml gibi ara değer titrelerin yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca aşı yapılmış grup ve enfeksiyonu geçiren grubun AntiHBs titreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç kronik enfeksiyonda da aşı yanıtına benzer AntiHBs titreleri oluşabileceğini düşündürmektedir.

Hepatit B serolojisine ek olarak çalışmamızda hepatit B aşısının yapıp yapılmama durumuyla HCV ve/veya HAV birlikteliği değerlendirilmiştir. Çocukların HCV ve HAV serolojileri değerlendirilmiştir. Aşılı ve aşısız grup arasında bu enfeksiyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Buradan Hepatit B aşısının sadece hepatit B enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu, diğer viral hepatit etkenlerine karşı hiçbir etkisinin olmadığını görmekteyiz.

Çalışmamızda aşı yapılan çocuklar ve kronik enfekte çocuklar arasında AST ve ALT değerleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çocuklar başka bölümlerde takipli hastalar olduklarından ve tek başına AST, ALT yüksekliği görülebileceğinden dolayı aşı durumuyla karaciğer fonksiyon testleri birbirinden bağımsız sonuçlara neden olabilir.

Rutin aşılama programının etkinliğinin değerlendirilmesinde aşı yapılmış çocuklar kadar aşısız, virusla hiç karşılaşmamış çocuklar da önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen tüm çocukların %18,9'u aşısız ve etkenle hiç karşılaşmamış grupta saptanmıştır. Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğarlarda bu oran %17,7 iken sonra doğarlarda %19,8 olarak saptanmıştır. Aslında bu oranın rutin aşılama programından sonra doğan çocuklarda daha düşük bir değer olması gerekmektedir. Fakat çalışmamızda rutin aşılama programından sonra doğan çocuklarda çocuk hematoloji, çocuk nefroloji gibi antikor yanıtının olumsuz etkilenmesine neden olabilecek bölümlerde takipli çocuk sayısı anlamlı derecede ($p<0.05$) fazla olduğu için tüm serolojik markırları negatif çocuk oranının fazla bulunmasının bundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Üstün ve arkadaşları Elazığ'da 2007 yılında 0-16 yaş arası 307 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada virusla hiç karşılaşmamış, bütün serolojik markırları negatif hasta oranını %44,3 olarak bulmuşlardır (112) . Bizim çalışmamızda bu oran %18,9 olarak bulunmuştur. Üstün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre bizim çalışmamızda virusla karşılaşma oranı belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç yine ülkemiz içindeki yöresel farklılıktan kaynaklanabilir. Ülkemizin doğu ve güneydoğu bölgesini içeren çalışmalarda HBsAg, AntiHBs, AntiHBc total gibi kronik enfeksiyon ya da geçirilmiş enfeksiyonun önemli göstergeleri olan hepatit B serolojik parametreleri daha yüksek bulunmaktadır.

Çalışmamız sonunda elde edilen verilerle rutin aşılama programının uygulanmasını takiben HBsAg seropozitifliğinde belirgin azalma olduğu belirlenmiştir. HBsAg seropozitifliğindeki anlamlı azalma, bebeklerde yapılan rutin hepatit B aşılama programının önemini ve HBV enfeksiyonlarının kronikleşmesi ve diğer komplikasyonlarının önlenmesinde aşılanmanın faydasını vurgulamaktadır. Benzer şekilde La Torre ve arkadaşları İtalya'da 1991'den beri uygulanan rutin hepatit B aşılama programının HBV insidansında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (113). Yi-hua ve arkadaşları da Çin'deki rutin Hepatit B aşılama programı ile Hepatit B enfeksiyonunun kontrol edilmesindeki başarılı deneyimin, diğer ülkeler için iyi bir örnek olabileceğini belirtmişlerdir (5).

Ülkemizde çeşitli çalışmalarda bebeklerde Hepatit B aşılama oranı 2000 yılında %66 iken, 2004 yılında %77 iken, 2007 yılında %90'lara ulaşmıştır (114,115,116). Aşılama oranındaki bu artış beraberinde HBV enfeksiyonunu ve

taşıyıcılık oranını da belirgin şekilde azaltmıştır. Bizim çalışmamızda aşılama oranı %74,1 olarak bulunmuştur. Bu oran 2007 yılındaki orana göre düşüktür. Buna göre rutin aşılama konusunda halkımızın, özellikle de doğu ve güneydoğu kesimlerinin daha fazla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Bizim çalışmamız hem Ankara hem de Ankara dışındaki çocuk hastaları içerdiğinden Türkiye genelindeki rutin aşılama programının etkinliğini biraz daha iyi yansıtmaktadır. Fakat halk taraması değil de hastaneye başvuran çocukları içerdiğinden aşılama oranı biraz daha düşük bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, özellikle horizontal bulaş açısından risk altında olan çocuklara yapılan rutin hepatit B aşılama programının oldukça etkili olduğu ve HBV enfeksiyonunun olumsuz etkilerinden gelecek nesilleri koruması nedeniyle rutin aşılama programına halkımızı bilinçlendirerek etkili şekilde devam edilmesinin gerekli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, rutin hepatit B aşılama programındaki yüksek etkinliğin tam olarak belirlenmesi, ileride geliştirilecek yeni aşılama stratejilerine de ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarına Ocak 2009-Ocak 2010 yılları arasında başvuran ve hepatit B serolojik markırları istenmiş olan 461 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çocuklar hepatit B aşısı rutin programa dahil edilmeden önce doğanlar ve sonra doğanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış; bu iki grup arasında HBV ile karşılaşma oranları, aşılanma oranları, HBsAg seropozitiflik oranları karşılaştırılmıştır.

1. 263 çocuk hasta aşı rutin programa dahil edildikten sonra doğmuştur ve çalışma grubu olarak değerlendirilmiştir.
 - 7 çocukta (%2,7) HBsAg pozitif bulunmuştur
 - AntiHBs pozitiflik oranı %77,6 (204 çocuk) bulunmuştur
 - Virusla karşılaşma oranı %5,7 (15 çocuk) bulunmuştur
 - Aşılanma oranı %74,1 (195 çocuk) bulunmuştur
 - Geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklık oranı %3 (8 çocuk) bulunmuştur
 - Virusla karşılaşmamış aşısız çocuk oranı %19,8 (52 çocuk) bulunmuştur
2. 198 çocuk hasta aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğmuştur ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.
 - 28 çocukta (%14,3) HBsAg pozitif bulunmuştur

- AntiHBs pozitiflik oranı %68,2 (135 çocuk) bulunmuştur
- Virusla karşılaşma oranı %18,3 (37 çocuk) bulunmuştur
- Aşılanma oranı %62,4 (124 çocuk) bulunmuştur
- Geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklık oranı %4,5 (9 çocuk) bulunmuştur
- Virusla karşılaşmamış aşısız çocuk oranı %17,7 (35 çocuk) bulunmuştur

7. KAYNAKLAR

1. Yahyapour Y, Karimi M, Molaei HR, Khoddami E, Mahmoudi M. Active-passive Immunization Effectiveness Against Hepatitis B Virus in Children Born to HBsAg Positive Mothers in Amol, North of Iran. *Oman Medical Journal* 2011 26, 6:399-403.
2. Livramento A, Cordova CMM, Scaraveli NG, Tonial GC, Spada C, Treitinger A. AntiHBs levels among children and adolescents with complete immunization schedule against hepatitis B virus. A cross-sectional study in Blumenau, State of Santa Catarina, Brazil, 2007-2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011, 44(4): 412-415.
3. Şahin Y, Aydın D. Altı yaş ve altı çocuklarda Hepatit B seroprevalansı. *Fırat Tıp Derg* 2005 10: 169-172.
4. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34:1-3.
5. Yi-hua Z, Chao W, Hui Z. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J* 2008 122: 98-102.
6. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology* 2006; 6-9.
7. Kara İH. Akut viral hepatit B. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(1):39-43.
8. Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Rehem HB, Khan A, Mizokami M. Multiple intra-

familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in North-eastern Egypt. *J Med Virol* 2012; 84(4): 587-95.

9. Zhao Z, Murphy TV, Jacques-Carroll L. Progress in newborn hepatitis B vaccination by birth year cohorts-1998-2007, USA. *Vaccine* 2011; 30:14-20.

10. Zhou Y, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J* 2008; 121(1):98-102.

11. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjorup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007 7: 410-419.

12. Dong G, Liu S, Zhai X, Zhu F, Pan H, Yu J, Chen Y, Xie Y, Zhang X, Zhang H, Li L, Wang H, Ruan B. A serological and molecular survey of Hepatitis B in children 15 years after inception of the national Hepatitis B vaccination program in Eastern China. *J Med Virol* 2009 81: 1517-1524.

13. Tosun S, Deveci S, Kaplan Y, Kasırğa E. Should a booster dose be administered in children after mass immunization for hepatitis B. *Hepat Mon.* 2011; 11(6): 440-444.

14. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatiti B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12:351-66.

15. Kıryan M. Hepatit B virusü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral Hepatit* 2003'te. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2003:86-120.

16. Ustaçelebi S, Ergünay K. HBV'nin moleküler virolojisi. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2007'de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:96-107.
17. Ustaçelebi Ş: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999 :871-880.
18. Dündar İ, İnal S, Tabak F(Editörler). Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler, Viral Hepatit 2005 :10-20.
19. Luo KX, Zhou R, He C, Liang ZS,Jiang S, et al. Hepatitis B Virus DNA in Sera of Virus Carriers Positive Exclusively for Antibodies to the Hepatitis B Core Antigen. Journal of Medical Virology 1991;35:55-9.
20. 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.
21. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio 2000;64:51-68.
22. Divrikli DK. İstanbul ilinde çocukluk çağında hepatit B seroprevalansı ve kronik hepatit B insidansı. Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve ocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.

- 23.** Avunduk H. Hepatit B virus serolojik belirleyicileri ile HBV-DNA görülme oranlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, 2006.
- 24.** Özacar T. Hepatit B virusü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1882-1904.
- 25.** Chen YJ, Zhou YL, Xia J, Xia WW. Evaluation and clinical significance of HBV large protein (LHBs) in diagnosis of hepatitis B. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2007;21:241-243.
- 26.** Huang TJ, Lu CC, Tsai JC, Yao WJ, Lu X, Lai MD, Liu HS, Shiau AL. Novel autoregulatory function of hepatitis B virus M protein on surface gene expression. J Biol Chem 2005;280:27742-27754.
- 27.** Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. Semin Liver Dis 2003;23:5-20.
- 28.** Wang G-H, Seeger C. The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. Cell 1992;71:663-670.
- 29.** Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. Int J Oncol 1999;15:373-379.
- 30.** Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. Biochem Biophys Acta 2003;1614:89-96.

- 31.** Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001;75:5343–5351.
- 32.** Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997;71:1310–1316.
- 33.** Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2923–2970.
- 34.** Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-10 .
- 35.** Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
- 36.** Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67–74.
- 37.** Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059–2073.
- 38.** Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267-1280.

39. Kıyan M: Hepatit B virusu. Kılıçturgay K, Badur S (Editörler) Viral Hepatit 2001’de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2001:88-120.
40. Bozdayi G, Türkyılmaz AR, Idilman R. Complete genom sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. J Med Virol 2005;76:476-481.
41. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. World J Gastroenterol 2007;13:14-21.
42. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. J Viral Hepat 2006;13:427-434.
43. Fares MA, E.C. Holmes EC. A revised evolutionary history of hepatitis B virus (HBV). J Mol Evol 2002;54:807–814.
44. Hannoun C, Horal P, Lindh M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virus genome. J Gen Virol 2000;81:75–83.
45. Yokosuka O, Arai M. Molecular biology of hepatitis B virus: effect of nucleotide substitutions on the clinical features of chronic hepatitis B. Med Mol Morphol 2006; 39:113-20.
46. Baumert TF, Thimme R, von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13: 82-90.

47. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-10.
48. Hunt CM, McGill JM, Allen MI. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000;31:1037–1044.
49. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
50. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498–3507.
51. Uchida T, Saitoh T, Shinzawa H. Mutations of the X region of hepatitis B virus and their clinical implications. *Pathol Int* 1997;47:183-193.
52. World Health Organization. Hepatitis B. 2002.2;. www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002/en/
53. Özdemir D, Kurt H. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, Tabak F (Editörler). *Viral hepatit 2007’de*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2007: p.108-117.
54. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825–829.

- 55.** Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific Tcells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997;25: 1022–1027.
- 56.** Webster GJ, Reignat S, MainiMK, et al. Incubation phase ofacute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117–1124.
- 57.** Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43–50.
- 58.** Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221–227.
- 59.** 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.
- 60.** Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of inf ectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1279-1297.
- 61.** Mısıtık R, İsmail B. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003*'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2003: p.9-55.
- 62.** Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:1500-6.

- 63.** Leblebicioğlu H. Hepatit B virusü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (editör). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.
- 64.** Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-35.
- 65.** 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-
- 66.** 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.
- 67.** Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1297-1331.
- 68.** Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1109-1126.
- 69.** Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006;44:71-76.
- 70.** Saveci E. Gebelerde hepatit B Seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, 2006.

- 71.** Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2007’de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:124-134.
- 72.** Beşışık F. Kronik B hepatiti tedavisinde nükleozid analogları. Tekeli E, Balık İ, Tabak F (Editörler). Viral hepatit 2007’de. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.,2007: 196-205.
- 73.** Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003;38:90-103.
- 74.** Delaney WE, Yang H, Miller MD. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus in vitro. Antimicrob. Agents Chemother 2004;48:3702-3710.
- 75.** Balık İ. Kronik Hepatit B’nin seyri ve interferon tedavisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2003’te. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2003:135-155.
- 76.** Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 2003;39:99-105.
- 77.** Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial.Lancet 2005;365:123-129.

- 78.** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242.
- 79.** Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125:1714-1722.
- 80.** Chae HB, Kim JM, Seo GE, Choi HY, Lee HS, Han JH, Yoon SM, Park SM, Youn SJ. High efficacy adefovir and entecavir combination therapy in patients with nucleoside-refractory hepatitis B. The Korean Journal of Hepatology 2012;18(1):75-83.
- 81.** Zheng Y, Huang Z, Chen X, Tian Y, Tang J, Zhang Y, Zhang X, Zhou J, Mao Q, Ni B, Whang Q, Wu Y. Effects of Telbivudine treatment on the circulation CD4+ T-Cell subpopulations in chronic hepatitis B patients. Mediators of Inflammation 2012;10.
- 82.** Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Int J Med Sci 2005; 2(1): 50-57.
- 83.** Yalçın M.S. Kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri ile histolojik bulguların hastalığın klinik evreleriyle ilişkisi: karşılaştırmalı prospektif klinik çalışma, uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı ,Diyarbakır,2008

- 84.** Tekeli E.Hepatit B virus enfeksiyonundan korunma. Tekeli E, Balık İ, Tabak F (Editörler) Viral Hepatit 2007’de. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:118-122.
- 85.** CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005; 54 (No. RR-16): 1-32.
- 86.** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı takvimi değişikliği. 21.06.2000 tarih ve 8942 sayılı genelge.
- 87.** T.C. Sağlık Bakanlığı, Hepatit B Hastalığı hakkında genelge (<http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF7A2395174CFB32E134B8FF67F6C5B31A&Vurgulanacak=hepatit%20B>) (erişimtarihi: 03.01.2012)
- 88.** Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. Eur J Epidemiol 2004; 19(10):973-8.
- 89.** Us D. Serolojik Tanı Yöntemleri, Uygulama ve Değerlendirme. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2006; 31-37.
- 90.** Kaplan LA, Pesce AJ, editors. Clinical Chemistry Theory, Analysis and Correlation, 2nd ed.St Louis, MO: CV Mosby; 1989:895-8.

- 91.** World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet No. 204. [Updated Aug 2008] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (accessed 12 March 2012).
- 92.** World Health Organization Europe. Management of hepatitis B and HIV coinfection, Chapter 7. In: Eramova I, Matic S, Munz M, eds. HIV/AIDS Treatment and Care. Clinical protocols for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Europe, 2007. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/78154/E90840_Chapter_7.pdf (accessed 12 March 2012).
- 93.** Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsA seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012(30):2212-2219.
- 94.** Cui FQ, Wang XJ, Cao L, et al. Progress in hepatitis B prevention through universal infant immunization-China, 1997-2006. *MMWR* 2007; 56:441-5.
- 95.** Van Herck K, Van Damme P. Benefits of early hepatitis B immunization programs for newborns and infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:861-9.
- 96.** Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97-107.
- 97.** Expanded Programme on Immunization of the Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals. WHO vaccine preventable diseases: monitoring system,

2007 global summary. Geneva (Switzerland): World Health Organization: 2007

Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_2007_eng_.pdf

(accessed 2012 March 12).

98. Alavian SM, Fallahian F, Lankarani KB. The changing epidemiology of viral hepatitis B in Iran. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(4):403-6.

99. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Whag F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200:39-47.

100. Goldstein ST, Zhou F, Hadler S, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34:1329-39.

101. Zali MR, Mohammad K, Noorbala AA, Noorimayer B, Shahraz S. Rate of hepatitis B seropositivity following mass vaccination in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005 Jan-Mar;11(1-2):62-67.

102. Alavian SM. Ministry of Health in Iran Is Serious about Controlling Hepatitis B. *Hepat Mon* 2007;7(1):3-5.

103. Davaalkham D, Ojima T, Nymadawa P, Tsend N, Lkhagvasuren T, Wiersma S, Uehara R, Watanabe M, Okı I, Nakamura Y. Seroepidemiology of hepatitis B

virus infection among children in Mongolia: Results of a nationwide surveyPed Inter 2007 49: 368-374.

104. Ayoola AE, Tobaigy MS, Gadour MO, Ahmad BS, Hamza MK, Ageel AM. The decline of hepatitis B viral infection in South-Western Saudi Arabia. Saudi Med J 2003;24:991-5.

105. Madai TA. Trend in incidence of hepatitis B virus infection during a decade of universal childhood hepatitis B vaccination in Saudi Arabia. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007;101:278-83.

106. Çullu F. Çocukluk çağında A, B, C Hepatitleri. Viral Hepatit Kitabı 2002. Editörler: Balık İ, Tekeli E. Ankara, VHSD, 2002.

107. Arabacı F, Demirli H. Van'da 6-10 yaş grubu çocuklarda hepatit A ve B seroprevelansı. Enfeksiyon Dergisi 2005; 19:457-60.

108. Sıdal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age spesific seroepidemiology of hepatitis A, B and E infections among children in İstanbul, Turkey. Eur J Epidemiol 2001; 17:141-4.

109. Balcı YI, Polat Y, Övet G, Sarı F, Görüşen İ. Denizli ilinde 1-6 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevelansı ve aşılama durumu. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010;11(2):17-19.

- 110.** Energin VM, Elmas Ş, Sert A. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran çocuk hastalarda Hepatit B sıklığı. Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 161-166.
- 111.** Torun SD, Bakırcı N. Vaccination coverage and reasons for non-vaccination in a district of Istanbul. BMC Public Health 2006:125.
- 112.** Üstün C, Basuguy E, Deveci U. Çocuk cerrahi polikliniğine başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevelansı. Nobel Medicus, <http://www.nobelmedicus.com/contents/200956/04-09.htm>.
- 113.** La Torre G, Nicolotti N, Waure C, Chiaradia G, Specchia ML, Mannocci A, Ricciardi W. An assessment of the effect of hepatitis B vaccine in increasing the amount of hepatitis B disease in Italy. Virol J 2008 5: 84.
- 114.** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık Hizmetlerinde 3 yıl. Hepatit B kontrol Programı. Mayıs 1999-Mayıs 2002
- 115.** Mengüç Y. 6 ay-24 ay arasındaki çocuklarda aşılama oranları ve ailelerin sosyodemografik verileri. Uzmanlık Tezi. 2007.
- 116.** T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma yılı 2004. <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2004/tablo34.htm>

8. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B virusu karaciğerde kronik hasar meydana getiren ve kronik taşıyıcılığa neden olabilen bir virustur. Enfeksiyonun kronikleşmesinde özellikle enfeksiyonun alındığı yaş büyük önem taşımaktadır. Yenidoğan döneminde etkenle karşılaşılması %80-90 gibi yüksek oranda kronikleşmeye neden olmakta, ayrıca enfeksiyonun yayılmasında ve topluma bulaşa önemli bir sağlık problemi olmaktadır. Bu nedenle yenidoğan ve çocukluk döneminde hepatit B enfeksiyonunun önlenmesi gerekmektedir. Bu açıdan hepatit B aşısı büyük önem taşımaktadır çünkü çocuklarda enfeksiyonu önlemede en etkili yöntem aşılamadır. Bundan dolayı Sağlık Bakanlığımız 1998 yılından itibaren hepatit B aşısının tüm yenidoğanlara rutin olarak uygulanmasına karar vermiştir. Bu çalışmanın amacı; ülkemizde hepatit B aşılama programı rutin uygulanmaya başladıktan sonraki dönemde hepatit B seroprevalansını saptayarak aşılama programından önceki dönemle karşılaştırmak ve böylece rutin hepatit B aşılama programının etkinliğini göstermektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez İmmünoloji Laboratuvarına Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında başvuran, tüm hepatit B serolojik markırları (HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM ve AntiHBc total) istenmiş 0-18 yaş arası 461 çocuk hastaya ait serum örnekleri dahil edildi. Hepatit B aşısı rutin programa dahil edilmeden önce doğan (1992-1997) 198 çocuk kontrol grubu, sonra doğan (1998 ve sonrası) 263 çocuk

ise çalışma grubu olarak değerlendirildi. Bu iki grupta hepatit B seroprevelansı değerlendirildi ve birbiri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 169 kadın, 292 erkek olmak üzere 461 hasta dahil edildi. 461 hastanın yaş ortalaması $9,94 \pm 5,08$ yıl idi. Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğan çocuklarda HBsAg seropozitifliği ve taşıyıcılık oranı %14,3 iken rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda bu oran %2,7 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğan çocuklarda virusla karşılaşma oranı %18,3 iken rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda bu oran %5,7 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğan çocuklarda aşılama oranı %62,4 iken rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda bu oran %74,1 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğan çocuklarda geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklık oranı %4,5 iken rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda bu oran %3 olarak bulundu. Aşının rutin programa dahil edilmesiyle geçirilmiş enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Aşı rutin programa dahil edilmeden önce doğan çocuklarda virusla karşılaşmamış aşısız çocuk oranı %17,7 iken rutin programa dahil edildikten sonra doğan çocuklarda bu oran %19,8 olarak bulundu. Aşının rutin programa dahil edilmesiyle virusla karşılaşmamış aşısız çocuk oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Çocuklara yapılan rutin hepatit B aşılama programının etkili olduğu ve aşı rutin programa dahil edilmeden önce de ailelerin çocuklarına hepatit B aşısı yaptırdığı saptandı. HBV enfeksiyonunun olumsuz etkilerinden gelecek nesilleri korumak açısından aşılama programına halkımızı bilinlendirerek etkili şekilde devam edilmesinin gerekli olduğu gsterildi.

9. SUMMARY

Introduction and Aim: Hepatitis B virus (HBV) can cause chronic liver damage and it leads to chronic carrier state. Especially the age of exposure to infection is very important for chronicity of the infection. Neonatal patients who are infected have 80-90% of chronicity, also this factor is an important health problem because of spreading of infection and transmission to others. Therefore; it is necessary to prevent hepatitis B infection in the childhood and neonatal period. In this respect hepatitis B vaccine is very important .Because vaccination is the most effective method of preventing infection in children. Therefore, the Ministry of Health have decided to implement the routine hepatitis B vaccination of all newborns since 1998. The aim of this study is to determine the hepatitis B seroprevalance in the period after that the hepatitis B vaccination was included in the routine vaccination program, and to compare this with that before the vaccination program, and hence to show the effectiveness of this program.

Material and Method: 461 children between the ages of 0-18 who are required examination of all hepatitis B serological markers serum samples of patients (HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBc IgM and AntiHBc total) in immunology laboratory of Gazi University Medical Faculty Hospital between January 2009-January 2010 were included. 198 children who were born before routine Hepatitis B vaccination program (1992-1997) were included as control group and 263 children who were born after vaccination program (1998 and later) were included as study group. Seroprevalence of hepatitis B in these two groups were evaluated and compared to each other.

Results: 461 patients (169 women and 292 men) were included in this study. The average age of patients was 9.94 ± 5.08 years. HBsAg seropositivity and carrier rate in children who were born before the vaccination program was 14.3%, whereas the rate in children who were born after the program was 2.7% and it was statistically significant ($p < 0.05$). The rate of encountering with the virus in children who were born before vaccination program was 18.3%, whereas the rate in children who were born after the program was 5.7% and it was statistically significant ($p < 0.05$). Immunity rate which is caused by infection in children who were born before vaccination program was 4.5% whereas this rate in children who were born after program was 3%. There wasn't statistically significant relation between the inclusion of the vaccine into the routine program and the past infection. The rate of unvaccinated children who aren't encountered with the virus was 17.7% in children who were born before that the vaccine was included in the routine program and %19.8 in children born after, respectively. Between the inclusion of the vaccine into the routine program and the rate of unvaccinated children who aren't encountered with the virus, there wasn't statistically significant difference. ($p > 0.05$).

Conclusion: It was determined that routine hepatitis B vaccination program is effective and vaccination was performed by families before the vaccination program. In order to protect future generations from negative effects of HBV infection, vaccination program was shown to be necessary and should be continued also by raising awareness among our people.

10. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Dünyadaki HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı.....	15
Tablo 2.2: Dünyada HBV endemisite bölgeleri.....	22
Tablo 2.3: Hepatit B’de serolojik testlerin yorumlanması.....	31
Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol grubu yaşanılan yer dağılımı.....	52
Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol grubu HBsAg oranlarının dağılımı.....	53
Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBs oranlarının dağılımı.....	54
Tablo 4.4: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBs titre oranlarının dağılımı.....	56
Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol grubu HBeAg oranlarının dağılımı.....	57
Tablo 4.6: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBe oranlarının dağılımı.....	57
Tablo 4.7: Çalışma ve kontrol grubu AntiHBc total oranlarının dağılımı.....	58
Tablo 4.8: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların Hepatit B serolojilerine göre dağılımı.....	60
Tablo 4.9: Çalışma ve kontrol grubu hastalık durumunun dağılımı.....	61
Tablo 4.10: Geçirilmiş enfeksiyonun serolojik durumu.....	62
Tablo 4.11: Kronik enfeksiyonun serolojik durumu.....	63

Tablo 4.12: Çalışma ve kontrol grubunda aşıli ve aşısız oranlarının dağılımı....	64
Tablo 4.13: Aşıli grupve enfeksiyonu geçiren grubun AntiHBs titre oranlarının dağılımı.....	66
Tablo 4.14: Çalışma ve kontrol grubu AntiHCV oranlarının dağılımı.....	67
Tablo 4.15: Çalışma ve kontrol grubu AntiHAV IgM oranlarının dağılımı.....	67
Tablo 4.16: Çalışma ve kontrol grubu AntiHAV total oranlarının dağılımı.....	68

12. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: HBV virionunun şematik yapısı.....	4
Şekil 2.2: Elektron mikroskopunda HBV'nin Dane parçacığı, tübüler ve küresel HBs partikülleri.....	5
Şekil 2.3: Hepatit B virusunun genom organizasyonu.....	7
Şekil 2.4: Hepatit B virusunun proteinleri.....	7
Şekil 2.5: HBV replikasyonunun şematik gösterimi.....	14
Şekil 2.6: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler.....	30
Şekil 2.7: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler.....	30
Şekil 2.8: Ülkelerin ulusal bağışıklama sisteminde hepatit B aşısının kullanımının yaygınlaşması.....	38
Şekil 3.1: Örnekte antikör ve antijen tespitinde kullanılan işaretli katı faz yöntemlerinin temel mekanizması.....	44
Şekil 4.1: Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet dağılımı....	48
Şekil 4.2: Çalışma grubu ve kontrol grubu yaş aralıkları dağılımı.....	49
Şekil 4.3: Çalışma grubundaki hastaların başvurdukları bölümlerin dağılımı....	50

Şekil 4.4: Kontrol grubundaki hastaların başvurdukları bölümlerin dağılımı....**51**

Şekil 4.5: Çalışma ve kontrol grubu yaşanan yer dağılımı.....**52**

Şekil 4.6: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hepatit B serolojilerine göre dağılımı.....**61**

Şekil 4.7: Çalışma ve kontrol grubunda aşılı ve aşısız oranlarının dağılımı.....**64**

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hülya

Soyadı: Duran

Doğum tarihi ve yeri: 10.11.1983 / Trabzon

Eğitimi: 19.11.2007 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 2007 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001 yılında Trabzon Yunus Emre Anadolu Lisesi'nden mezun oldum.

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlar Derneği

Bilimsel etkinlikleri:

1.Fidan I, İmir T, Rota S, Karakuş R, Duran H, Ertaş M, Lale Z. Kronik hepatit C hastalarında otoantikör sıklığı ve HCV RNA pozitifliği ile ilişkisi. ANKEM Derg 2012;26(1):35-41.