

## Anne Adaylarında Hepatit B Virüsü Taraması

Yıldız Perk<sup>1</sup>, Selim Badur<sup>2</sup>, Muharrem Uğurlu<sup>2</sup>, Kılıç Aydın<sup>3</sup>, Ertan Sarıdoğan<sup>3</sup>, Özdemir İlter<sup>1</sup>

**Özet:** Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu uzun dönemde siroz ve primer hepatoselüler karsinom ile sonlanabileceğinden, kronik enfeksiyonun önlenmesinde hepatit B'ye karşı aşılanma çok önemlidir. Enfeksiyonun kronikleşme eğilimi çok yüksek olduğundan, özellikle HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklerin rutin aşılanması, hepatit B enfeksiyonlarından korunmanın en kolay ve ucuz yöntemidir. Hepatit B sıklığını araştırmak ve yenidoğanları aşılamak amacı ile 3554 anne adayının hepatit B serolojisini araştırdık ve 170'inin HBsAg-pozitif (% 4.8) olduğunu saptadık. Bunlardan 6'sı (% 3.5) HBV-DNA-pozitif iken, 9'u da (% 5.2) HBeAg-pozitif idi. Yalnız bir yenidoğan HBsAg-pozitif idi (% 0.03). Yenidoğanların 158'ine (% 93) doğumdan hemen sonra aşı ve hepatit B immün globülünü yapıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B virüsü, aşılanma.

**Summary:** Hepatitis B virus screening in pregnant women. Because chronic hepatitis B virus (HBV) infection is associated with long-term consequences of cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma, prevention of chronic infection is the most important reason for vaccination against hepatitis B. Routine infant immunization is the most feasible, cost-effective means to control hepatitis B infection transmission as the tendency of chronic infection is very high particularly in the infants of HBsAg-positive mothers. In order to investigate the prevalence of hepatitis B and to immunize the newborns, we evaluated hepatitis B serology of 3554 pregnant women and found 170 of them HBsAg-positive (4.8%). HBV-DNA was positive in 6 (3.5 %), whereas HBeAg was positive in 9 (5.2 %) women. Only one neonate was HBsAg-positive (0.03 %). 158 of the newborns (93 %) received hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine shortly after birth.

**Key Words:** Hepatitis B virus, vaccination.

### Giriş

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 50 milyon kişiyi infekte eden, 300 milyon kişiyi taşıyıcı duruma getiren ve yaklaşık her yıl bir milyon insanın kaybına neden olan hepatit B virüsünün (HBV) global önemi oldukça büyüktür (1). Varlığı Babil kayıtlarından beri bilinen bu enfeksiyonun günümüze dek bir milyarın üzerinde kişiyi infekte ettiği ve yoğun aşılanma programları çerçevesinde 20-30 yıl içinde eradike edilebileceği düşünülmektedir (1). Perinatal dönemde infekte olan bebeklerde kronik enfeksiyonun gelişme olasılığı % 70-90 oranındadır ve insidansın yüksek olduğu ülkelerde en önemli bulaşma şeklinin anneden bebeğe geçiş ile olduğu gösterilmiştir (2-8).

HBV taşıyıcılığının dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Prevalansın düşük olduğu Kuzey Amerika, İskandinav ülkeleri, Almanya, İsviçre gibi ülkelerde oran % 1-2 iken, Uzakdoğu ve Afrika'da % 15-20'lere ulaşmaktadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu orta risk grubundaki bölge, Akdeniz ülkeleri, Latin Amerika ve Doğu Avrupa'da prevalans % 10 oranındadır (1-5).

Ülkemizde de çeşitli kesimlerde ve bölgelerde yapılan tarama çalışmaları birbirine yakın olmakla birlikte farklılıklar göstermektedir. Bu yazıda bölgemizde HBV insidansını belirlemek ve taşıyıcı annelerden doğacak yenidoğanları korumaya almak amacı ile yapılan çalışmanın sonuçları sunulacaktır.

### Yöntemler

Mart 1990 ile Temmuz 1992 döneminde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na doğum için başvuran yaşları 17 ile 41 arasında, ortalama 24 olan, 3554 anne adayından 2 ml düz kan alınarak serumları İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı'nda HBsAg yönünden ELISA ile incelenmiştir (Organon-Teknika, Hepanostica). HBsAg-pozitif bulunan ve nötralizasyon ile pozitifliği kanıtlanan olguların doğumları sonrasında hem kendilerinden, hem de bebeklerden 2şer ml düz ve heparinli kan örnekleri alınmış; düz

kanda çeşitli serolojik incelemeler (HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs), ayrıca klasik hibridizasyon tekniği ile HBV-DNA araştırması yapılmış; heparinli kandan ise, Ficoll gradient yöntemi ile lenfositler ayrılmış ve üç kez steril PBS ile yıkayıp daha sonraki incelemeler için -20°C'de saklanmıştır. Bu hücrelerde HBV-DNA incelemesi polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction-PCR) tekniği ile yapılmıştır (9).

Serumlarında HBsAg pozitifliği saptanan annelerin bebeklerine doğumu izleyen ilk 24 saat içinde hepatit B immün globülünü (Hepuman, Berna, 200Ü) ile hepatit B aşısı (Hevac B Pasteur, 5 mikrogram) intramüsküler olarak uygulanmış ve daha sonra 1. ve 6. aylarda aşı yinelenmiştir.

### Sonuçlar

Kan örneği alınarak HBsAg araştırılan toplam 3554 anne adayının 170'inde antijen pozitifliği saptandı (% 4.8). Doğumu izleyen dönemde tekrar alınan kandan ayrılan serumdaki incelemelerde 9 annenin HBsAg ile birlikte HBeAg-pozitif olduğu gözlemlendi (% 5.2). HBV-DNA araştırmasında ise, bu 9 annenin 6'sında pozitifite saptandı (% 3.5). Olguların tümünde de diğer serolojik parametreler (anti-HBe, anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs) negatif olarak bulundu. HBsAg, HBeAg ve DNA pozitifliği olan bir annenin bebeğinde HBsAg pozitifliği (% 0.03) saptanırken, diğer bebeklerin hepsinde serolojik incelemeler negatif sonuç vermişti.

Gebeliğin ilk iki trimestrinde hepatit geçiren 3 annede anti-HBs pozitifliği (% 1.7) saptanırken, bebeklerde serolojik testler negatif bulunmuştur. Gebelik öncesi hepatit öyküsü ve HBsAg pozitifliği bilinen 5 anne adayını yeniden değerlendirildiklerinde yine HBsAg-pozitif (% 2.9), ancak HBeAg-negatif olarak saptandı.

HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklerin 158'ine (% 93) aşı ve immün globülün yapılarak izleme alındı.

### İrdeleme

Hepatit B hayvansal kaynağı ya da vektörü olmayan, ancak yarıttığı sekellerin onarılamayışı ile dünyada önemli sorun oluşturan hastalıklardan biridir. Özellikle yenidoğan döneminde etkin aşılanma yapılmadığında, bebekte % 90 oranında taşıyıcılık söz konusudur ve bu bireylerin % 25'inde ilerki yıllarda siroz veya hepatoselüler karsinom gelişecektir (10). Ayrıca bu taşıyıcılar

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

sağlıklı insanlar için de tehlike oluşturmaktadırlar. Bu nedenle kan ve kan ürünlerinin taranması, yüksek risk grubundaki kişilerin aşılanması yanı sıra, en etkili korunma yönteminin başında vertikal geçişin önlenmesi, yani taşıyıcı annelerin belirlenerek yenidoğanların doğumu izleyerek ilk saatlerde aşılanması gelmektedir (11,12-13). Amerikan Pediatri Akademisi annenin taşıyıcı olmasına bakmaksızın tüm yenidoğanlara aşılama yapılmasını önermekte ise de, ABD genelinde bu uygulamanın % 75 oranında olduğu bildirilmektedir (14).

Yurdumuzun değişik yörelerinde çeşitli kesimlerdeki bireylerin HBV taşıyıcılığını belirleyen sonuçlar oldukça benzerdir. Çukurova Üniversitesi'nin Adana'da 400 gebede yaptığı tarama çalışmasında % 10.5 oranında HBsAg pozitifliği bildirilmektedir (15). 300 anne adayında İzmir'de yapılan bir çalışmada ise % 6.6 oranında pozitiflik saptanmıştır (16). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 1988 yılında 110 anne adayının araştırıldığı bir çalışmada bu oran % 6.3'tür (17). Bizim 3554 anne adayını tarayarak saptadığımız % 4.8 şeklindeki HBsAg pozitifliği İstanbul'da gebeler (% 5.5) ve donörler (% 4.4) için bildirilen taşıyıcılık oranlarına çok yakındır (18,19).

İngiltere, ABD ve İskandinavya'da taşıyıcılık % 0.1-0.5 iken, Yunanistan, Güney İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde % 3-10 arasındadır (2,4). Türkiye'de de bölgesel farklılıklar olmasına karşın, genelde Akdeniz kuşağına uyum sonuçları saptandığından orta risk grubunda yer almaktadır. Afrika ve Uzakdoğuda % 15'in üzerinde taşıyıcılık bildirilirken, bazı kapalı toplumlarda oldukça yüksek oranlar gözlenmiştir: Alaska Eskimoları'nda % 45 ve Avustralya yerlilerinde % 85 (2).

Dünya Sağlık Örgütü taşıyıcı oranının % 10'un üzerinde olduğu bölgelerde doğum sonrası aşılama bütününe bebeklere önermekte, % 2'nin üzerinde olan bölgelerde aşılanmanın düşünülmesi gerekliliğini vurgulamakta, taşıyıcılığın düşük olduğu bölgelerde ise ancak annenin HBsAg-pozitif olması halinde bebeğin aşılanması koşulunu getirmektedir (1). Ancak, ABD'de HBV enfeksiyonunu önlemek amacı ile hedeflenen immünoprofilaksinin yetersiz kaldığı, sağlık personeli dışında risk grubunu içeren bireylere ulaşılamadığı gözlenmiştir. Bu nedenle, taşıyıcılık oranının düşük olduğu bölgelerde dahi üniversal aşılama gündeme gelmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi 1992 yılında yayımladığı bir bildiriye bütün çocukların 18 aylık olana dek 3 doz aşı ile profilaksiye alınmasını önermiştir (11). Orta risk bölgesinde olan İtalya'da ise, 1991 yılından beri yenidoğanlara rutin aşı uygulanmakta (20), fakat Pavia Üniversitesi tarafından 1993 yılında yapılan bir araştırmada yüksek risk grubundaki kişilerin aşılanmasının daha etkili olacağı savunulmaktadır (21).

3554 anne adayı ile yaptığımız tarama çalışmaları sonucunda, % 4.8 gibi bir HBsAg pozitifliğinin saptanması, yurdumuzun orta risk bölgesinde olduğunu göstermekte ve ülke genelinde halen yalnız taşıyıcılığı kanıtlanmış annelerin bebeklerine aşılama uygulandığından, aşılama programlarında HBV profilaksisinin yeniden değerlendirilmesi konusunu bir kez daha gündeme getirmektedir.

## Kaynaklar

1. Ghendon Y. WHO Strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 ( Suppl.): 129-33

2. Sherlock S. Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): 6-9
3. Niu TM, Targosky PV, Stoll BJ, Albert GP, Margolis HS. Prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Am J Dis Child* 1992; 146: 793
4. Krugman S. Viral hepatitis. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, eds. *Infectious Diseases of Children*. Ninth ed. St Louis: Mosby Year Book, 1992: 143-74
5. Cole SF. Viral infections of the fetus and the newborn. In: Tacusch WH, Ballard RA, Avery ME, eds. *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. Sixth ed. Saunders: Philadelphia. 1991: 331-49
6. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, Chen RJ, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *J Pediatr* 1985; 76: 713-8
7. Zeldis, JB, Crumpacker CS. Hepatitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*. Third ed. Saunders: Philadelphia, 1990: 574-600
8. Poorawan Y, Sanpavat S, Ponpunlert W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 816-21
9. Brecholt C. Polymerase chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis B and C. *Gut* 1993; 34 (2 Suppl): S39-44
10. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 443-7
11. Halsey NA. Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 446-9
12. Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: hepatitis B and beyond. *J Infect Dis* 1993; 168: 9-14
13. West DJ, Calandra CB, Hesley TM, Ioli V, Miller WJ. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. *Vaccine* 1993; 11 (Suppl 1): S21-7
14. Freed GL, Bordley WC, Clark SJ, Konrad TR. Reactions of pediatricians to a new Centers for Disease Control recommendation for universal immunization of infants with hepatitis B vaccine. *Pediatrics* 1993; 91: 699-702
15. Satar M, Aksu H. Anne ve yenidoğan bebek serumlarında HBsAg ve HBeAg insidansı. In: XXXI. Milli Pediatri Kongresi (22-25 Mayıs 1988, İzmir) *Bildiri Özetleri*, 1988: 34
16. Olgun N, Dirik E, Kavukçu S, Şaşmaz E, Bahar H, Okuyan M. Bölgemizde HBV'nün vertikal transmisyonu. In: XXXI. Milli Pediatri Kongresi (22-25 Mayıs 1988, İzmir) *Bildiri Özetleri*, 1988: 121
17. Kılavuz Ö, Demirkıran F, Ertüngealp E, Tümay G, Topçuoğlu D. Hepatit B virus enfeksiyonunun anneden bebeğe vertikal geçişi. In: XXVII. Türk Pediatri Kurumu Kongresi (27-29 Haziran 1988, İstanbul) *Kitabı*. İstanbul: Türk Pediatri Kurumu Yayınları No. 31, 1988: 183-87
18. Kuru Ü, Turan Ö, Ceylan Y, Nurluoğlu M. Türkiye'de gebe kadınlarda hepatit B virus enfeksiyonu prevalansı. In: II. Çapa Neonatoloji Günleri (16-18 Ekim 1991, İstanbul) *Bildiri Özet Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, 1991: 39
19. Badur S. Hepatit B virusunun yapısı ve enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. In: Yaylı G, ed. *Viral Hepatit B'nin Toplumdaki Yeri ve Korunma Sempozyumu Kitabı*. İstanbul: Haydarpaşa Numune Hastanesi Yayını, 1990: 8
20. Halsey NA: Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 446-9
21. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, Grappasonni I. Vaccination against hepatitis B: the Italian strategy. *Vaccine* 1993; 11: 521-4
22. Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health* 1992; 14: 367-5