

# Hepatit B Taşıyıcı Annelerin Çocuklarının Aşılınması ve Takibi

Fatma Sirmatel<sup>1</sup>, Ali İhsan Bozkurt<sup>2</sup>, Tekin Karslıgil<sup>3</sup>, Alpay Çakmak<sup>4</sup>, İclal Geyikli<sup>5</sup>

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>İnfeksiyon Hastalıkları AD, <sup>4</sup>Çocuk Hast. AD, Şanlıurfa, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Halk Sağlığı AD, <sup>3</sup>Mikrobiyoloji AD, <sup>5</sup>Biyokimya AD, Gaziantep

## ÖZET

*Hepatit B taşıyıcı annelerin çocuklarının aşılınması ve takibi*

**Amaç:** Bu çalışmada son trimester gebelerde hepatit B virus (HBV) seropozitifliği araştırılıp, Hepatit B yüzey antijeni (HBs) pozitif bulunan anneler ve çocukları izlenerek rutin aşılama sonucu çocuklarda oluşan antikor cevabı incelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Gaziantep il merkezinde 13 sağlık ocağı bölgesinde 22 farklı sağlık evi seçildi ve 1998-1999 yıllarında bu bölgelerde yaşayan 397 son trimester gebeden elde edilen serumlarda Hepatit B yüzey antijen ve antikor (AntiHBs) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Yaşları 15-44 arası olan hamileliğin son trimesterindeki toplam 397 gebe kadının doğan çocukları rutin ulusal aşılama programı doğrultusunda yaşamlarının ilk yılında HBV'ye karşı toplam 3 doz aşı ile aşılandı. Aşılama Sağlık Bakanlığının sağladığı rekombinan HBV aşısı ile 2, 3 ve 9. aylarda sağlık ocağı personelleri tarafından uygun şekilde yapıldı. Gebeliğinde HBs pozitif bulunan 37 anne ve doğan çocukları bir ve beş yıl sonra, birlikte tekrar HBs-antiHBs açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 397 son trimester gebede HBs pozitifliği 37 (%9.3), antiHBs pozitifliği 110 (%27.7) olarak bulundu. Gebeliğinde HBs pozitif bulunan 37 kadın ve doğumdan sonra HBV'ye karşı aşılanmış olan çocukları, aşılamadan bir yıl sonra tekrar değerlendirildi. Ulaşılan toplam 31 anne ve çocuğu HBV açısından tekrar incelendi. Toplam 31 anneden 28'inde (%90.3) HBs pozitif, 3'ünde (%9.7) antiHBs pozitif (spontan serokonversiyon) bulundu. HBs pozitif olan 28 annenin 25'inde (%89.3) AntiHBe pozitif, 3 annede ise (%10.7) HBe pozitifliği vardı. Çocukların 20'sinde (%64.5) anti-HBs, 3 çocukta (%9.7) HBs ve HBe antijenleri pozitif olarak saptandı. Sekiz çocukta ise (%25.8) anti-HBs ve HBs negatif olarak bulundu. Beşinci yıl kontrollerinde toplam 20 çocuk halen anti-HBs pozitif olarak saptandı. Hamilelikte HBs ve HBe pozitif üç anneden sadece birine ulaşılabildi. Bu anne ve aşılanan çocuğun kronik hepatit olduğu saptandı.

**Sonuç:** Hamile olan anne adaylarının HBs pozitifliğinin yanısıra diğer hepatit işaretleyicilerinin de incelenmesi ve doğum sonu antiserum yapılması HBV bulaşını tam olarak önleyecektir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatitis B, anneden çocuğa bulaş, Hepatit B aşılması

## ABSTRACT

*Hepatitis B in pregnant women and results of follow up of immunized children whose mothers are hepatitis B surface antigen positive*

**Objective:** In this study, HBV seropositivity was searched in women in the third trimester of pregnancy and HBs positive mothers and their children were observed. The antibody response was evaluated following routine immunization.

**Material and method:** In Gaziantep, 397 pregnant women in the 3rd trimester were evaluated for HBs and anti HBs by the enzyme immuno assay (EIA) method between 1998 and 1999. The age of the mothers ranged from 15 to 44. All the children were immunized according to the routine national vaccination programme. Vaccination by recombinant HBV vaccine provided by the Ministry of Health, was administered by health centre staff at the 2nd, 3rd and 9th month post-natal. Thirty seven mothers who were diagnosed as HBs positive and their children were evaluated one and five years later for HBs and antiHBs.

**Results:** From a total of 397 third trimester pregnancies, 37 were HBs positive (9.3%) and 110 were anti-HBs positive (27.7%). The children of the 37 HBs positive women were vaccinated and evaluated one year later. Of the 31 who could be contacted, 28 (90.3%) were HBs positive and 3 (9.7%) were anti-HBs positive (spontaneous seroconversion). 25 (89.3%) out of 28 mothers who were HBs positive were also positive for antiHBe and 3 (10.7%) for HBe. Of the children, 20 (64.5%) were anti-HBs positive and 3 (9.7%) showed HBs and HBe positive. In 8 children (25.8%) antiHBs and HBs were negative. At the 5-year follow-up, 20 children were still positive for antiHBs. Of 3 mothers who were positive for HBs and HBe when pregnant, only one could be contacted. This mother and her child, who had been vaccinated, both had chronic hepatitis.

**Conclusion:** When pregnant women are positive for HBs and other markers of hepatitis, antiserum should be administered after birth to prevent the spread of HBV.

**Key words:** Hepatitis B, transmission from mother to children, vaccination of HBV

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:31-33

## GİRİŞ

Halen dünyada 350 milyon HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (1). HBV kronikleşmesi, hepatosellüler kanser

ve fulminant hepatite neden olmasından dolayı önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). En sık bulaşma yolu olan parenteral geçiş alınan önlemlerle oldukça aşağılara çekilmiştir. Vertikal geçiş olan anneden çocuğa geçişte bazen aşı yeterli olmayabilir (3). Ulusal aşılama ile hepatosellüler kanser olaylarının önemli ölçüde azaldığı Taiwan projesinde gösterilmiştir (1). İntrauterin bulaşın %10-16 olduğu vertikal geçişte annelerin viral yükü ve virüsün mutant olması bazen çocuklarda HBV açısından tek başına aşının yeterince korumadığını göstermiştir (4).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Alpay Çakmak  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hast. AD, Şanlıurfa

Telefon / Phone: +90-505-840-1330

Elektronik posta adresi / E-mail address: alpaycakmak@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 13 Haziran 2007 / June 13, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 24 Aralık 2007 / December 24, 2007

Ülkemizde 1996'dan beri ulusal aşı kampanyası ile yeni doğanlar ilk bir yıl içinde HBV'ye karşı aşılanmaktadır. Bölgemizde HBV taşıyıcılığı %4-7.5 arasındadır (5). Bu çalışmanın amacı hamile kadınlarda HBV prevalansını saptayarak HBs pozitif annelerin ve aşılanan çocukların verdikleri antikor cevabını incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bölgemizde 1998-1999 yıllarında Gaziantep il merkezinde 13 sağlık ocağı bölgesinde 22 farklı sağlık evi seçildi ve bu bölgelerde yaşayan 397 son trimester gebeden elde edilen serumlarda HBs antijen (HBsAg) ve antikoru (AntiHBs) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Yaşları 15-44 arası olan hamileliğin son trimesterindeki toplam 397 gebe kadının doğan çocukları rutin ulusal aşılama programı doğrultusunda yaşamlarının ilk yılında HBV'ye karşı toplam 3 doz aşıya tabi tutuldu. Aşılama Sağlık Bakanlığı'nın sağladığı rekombinan HBV aşısı ile 2, 3 ve 9. aylarda sağlık ocağı personelleri tarafından uygun şekilde yapıldı. Gebeliğinde HBs pozitif bulunan 37 anne ve doğan çocukları, bir yıl ve beş yıl sonra beraberce tekrar HBsAg ve anti-HBs açısından değerlendirildi.

Deneklerin serolojik çalışmasında Biokit (Barcelona-Spanya) hazır ticari ELISA kiti prospektüsü doğrultusunda kullanıldı.

## BULGULAR

Toplam 397 gebenin 37'sinde (%9.3) HBsAg, 110'unda (%27.7) antiHBs pozitif olarak bulundu. HBsAg pozitif gebeler doğum yaptıktan bir yıl sonra tekrar çağrıldı. Ulaşılan toplam 31 HBsAg pozitif gebenin 28'inde (%90.3) HBsAg halen pozitif iken üç olgunun anti-HBs (%9.6) pozitifliği gösterdiği saptandı. Bu 28 olgunun üçünde (%9.6) HBeAg pozitif iken 22 gebenin (%78.5) anti-HBe pozitif olduğu görüldü.

Bir yaşına gelen ve üç doz hepatit B aşısı alan 31 çocuğun 20'sinde (%64.5) antiHBs >100 i.u./ml olduğu saptandı. Sekiz çocuğun HBs Ag ve antiHBs testi negatif ancak antiHbc total testi pozitif idi. Aşılamaya rağmen antikor gelişmeyen bu sekiz çocuğa birer doz aşı yapıldı. Bu sekiz çocuğun bir yıl sonraki kontrolünde antiHBs testleri pozitif idi. İlk bir yıl sonu kontrolde annesinde HBeAg pozitif olan toplam 3 çocukta aşıya rağmen HBsAg pozitifliği gelişti. Annelerinde HBeAg pozitif olan bu çocukların HBs ve HBe antijeni ilk birinci yılda pozitifdi.

Beş yıl sonra ulaşılan çalışma grubundaki 21 çocuktan 20'si halen antiHBs testi açısından pozitif idi. Aşılamaya rağmen antikor cevabı alınamayan üç çocuktan sadece birisine ulaşılmıştı. Bu çocuğun annesi HBsAg ve HBeAg pozitif olup, yapılan aile içi incelemede kendisinden büyük diğer üç kardeşinin de HBsAg pozitif olduğu görüldü. Yapılan tetkikler sonucu anne kronik HBV tanısı alarak interferon ve daha sonra lamivudin tedavisine alındı. Doğumdan sonra dört doz aşı alan bu çocuğun karaciğer enzimleri yüksek, HBV-DNA testi yüksek titrasyonda pozitif idi. Yapılan genotiplendirmede anne ve çocuğun aynı genotip (genotip D) olduğu saptandı.

## TARTIŞMA

Doğum esnasında anneden geçen HBV %80-90 kronikleşmektedir (6,7). Anneden geçen HBV enfeksiyonunu önlemek için, çocuk doğduktan sonra ilk bir yıl içinde yapılan üç doz aşı sonucu oluşan antikorun bulunma süresi 10-15 yıl kadar olabilmektedir (8). Özellikle anne adaylarının HBV açısından son dönemde incelenmesi ve gerektiğinde aşı ve serumun uygulanması kabul edilir bir kavramdır. HBsAg taşıyan gebelerin %26.9'unda HBeAg pozitif bulunmuştur. HBeAg pozitif gebelerde virüsün bebeğe vertikal geçiş riski HBeAg negatif gebelere göre oldukça yüksektir (9,10). Çalışmada HBsAg pozitif anne adaylarında bu kadar yüksek HBeAg saptamamız hamilelerin mutlaka HBV açısından incelenmesi ve viral replikasyonun da araştırılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Song ve arkadaşları (9) immün profeksi uygulamalarına rağmen perinatal HBV geçişinin tam önlenemediğini, doğum öncesi dönemde annede HBeAg ve HBV DNA'ya bakılması gerektiğini vurgulamışlardır. Juan ve arkadaşları (10) ise HBeAg pozitif gebelere uygulanan üç doz hepatit B immün globulinin vertikal geçişte yetersizliğini göstermişlerdir. Li ve arkadaşları (11) ise gebeliğin geç döneminde uygulanan hepatit B immünglobulinin, intrauterin HBV enfeksiyonunu önlediğini, annenin kanında ölçülen HBV DNA düzeyinin  $\geq 108$  iu/mL olması durumunda riskin artacağını savunmuşlardır. Endemisite oranı yüksek bölgelerde viral yük oranı fazla olan annelerin çocuklarına, doğumdan hemen sonra anti HBV serumu ve aşı birlikte uygulanırsa daha fazla koruyucu olmaktadır (6,10).

Dünyada her üç kişiden birinde HBV ile karşılaşma mümkün iken bölgemizde 397 anne adayının HBsAg taşıyıcılığı %9.3, antiHBs oranı %27.7 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde HBV ile karşılaşma yaşı hayatın ikinci ve üçüncü dönemlerinde olmaktadır. Bizim üç anne adayımızda (%9.7) antiHBs spontan olarak bir yıl sonunda pozitifleşmiştir. Annesinde HBSAg pozitif ve antiHBe testi pozitif olan olan 28 çocuğun 20'sinde (%71.4) üç aşılamanın sonunda antiHBs yeterli düzeyde gelişmiştir. Annelerinde viral yük oranı fazla olan üç çocuk antiHBs seropozitivitesi gösterememiştir. Annelerinde HBeAg pozitif olan bu çocukların HBSAg ve HBeAg antijeni ilk birinci yılda pozitif bulunmuş ve yapılan 4 doz aşıya rağmen aşılamadan beş yıl sonra ulaşılan bir olguda HBV kronikleşmesi saptanmıştır. Hepatit B'de uygulanan aşılamaya rağmen antikor cevabı alınamayan erişkinde sigara içmek, obezite, erkek olmak ve yaş, cevabı olumsuz etkileyen faktörlerdir. Hamilelerin HBSAg açısından araştırılması ve mutlaka viral replikasyon göstergesi açısından incelenmesi gerekir. Rutin aşılama çalışmalarının sonunda özellikle HBS Ag pozitif annelerin çocuklarının antikor cevabı bakılmalıdır. Aşılamaya rağmen antikor cevabı oluşmayan olguların izlenmesi ilerde kronik HBV olgularını önleyebilir. Çocukların ilk yıllarda anne ile yakın teması daha fazladır. Bu durum virüsle karşılaşmayı artırır-

ken antikor cevabında yetersizlik sonucu kronikleşme gözden kaçabilir. İzlediğimiz tek olgumuzda anne ve çocuk aynı serogrup HBV ile enfekte olmuş ve her ikisi de kronik HBV olarak tedavi edilmeye başlanmıştır. Kronik HBV olgularının erken dönemde tedavi edilmesi kalıcı cevabı artırmaktadır. Hala kronikleşmesi tam saptanamayan kronik HBV olgularında virüs ile yakın temas önemli bir faktördür. Bazı yayınlarda gebeliğin son trimestrinde verilen lamivudin ile bebeğe HBV geçişi önlenbilmiştir (3). Bölgemizde halen anneden bulaşan bir çok kronik HBV'li çocuk vardır. Rutin aşılamadan yanı sıra aile fertlerinde HBV açısından incelenmesi gerekir. Bu çalışma sonuç olarak, anneden bebeğe HBV geçişini tam önleyememiştir. Doğum sonu uygulanan immünoprofilaksi intrauterin enfeksiyonun bebeğe geçişini bir miktar önlemiş olsa da, annenin HBeAg pozitifliği, HBV DNA yükünün yüksekliği ve çocuğun hücrel immün cevap yetersizliği enfeksiyon riskini artıran önemli bir faktördür. Rutin aşılama sonucu çocukların, özellikle orta ve yüksek endemik alanlarda, antikor cevabı açısından değerlendirilmesi oldukça pahalı ve zahmetli olan tedaviyi önleyebilir.

## KAYNAKLAR

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403.
2. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7953-7957.
3. Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002; 359: 1488-1489.
4. Zhu Q, Lu Q, Gu X, Xu H, Duan S. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. *Chin Med J* 1997; 110: 145-147.
5. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl:E11-5
6. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999; 6: 135-139.
7. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut* 2004; 53: 1499-1503.
8. Xiao XM, Li AZ, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 167-170.
9. Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 813-818.
10. Yuan J, Lin J, Xu A, et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study. *J Viral Hepat* 2006; 13: 597-604.
11. Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3215-3217.