

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN
TABURCU OLAN ÇOCUKLARDA HEPATİT B AŞISINA
İMMÜN YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma ÇAĞLAR KILIÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN
TABURCU OLAN ÇOCUKLARDA HEPATİT B AŞISINA
İMMÜN YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma ÇAĞLAR KILIÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma ÇAĞLAR KILIÇ'a ait "Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinden taburcu olan çocuklarda Hepatit B aşısına immün yanıtın değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. M. Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
Üye	Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
Üye	Doç. Dr. E.Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŐEKKÖR

Tez yazımı süresince benden ilgi, sabır, yardım ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN' e ve yardımlarından dolayı Biyoistatistik A.B.D.'den Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ' ye sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Kılıç Ç.F. Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinden taburcu olan çocuklarda Hepatit B aşısına immün yanıtın değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışmada Yenidoğan Ünitimizde izlemi yapılan doğum tartısı ve haftasına göre uygun Hepatit B aşısı yapılan yenidoğanlarda antikor yanıtını azaltabileceğini öngördüğümüz risk faktörlerinin etkisi anti-HBs düzeyleri çalışılarak değerlendirildi. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda 1 Kasım 2008–30 Kasım 2009 tarihleri arasında izlenmiş ve taburcu edilmiş 150 (76 erkek, 74 kız) bebek üzerinde yürütüldü. Bu bebeklerden 105'i term (45 hasta, 60 sağlıklı), 45'i pretermdi. < 2000g olan bebeklere 0, 1, 2 ve 12. aylarda olmak üzere dört doz, ≥ 2000g olan bebeklere 0,1 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz aşı uygulandı. Son aşı dozundan 3 hafta-2 ay içinde anti-HBs düzeyini saptamak için çağrıldılar. Anti-HBs titreleri 5 grup altında toplandı. Tüm bebeklerde serokonversiyon oranı %97,3 (%95,5 pretermelerde, %98,05 termlerde) saptandı. Serokonversiyon gerçekleşmeyen 4 bebek vardı. Doğum tartısı ve gestasyonel yaş arttıkça antikor titrelerinin anlamlı oranda arttığı görüldü ($p<0,05$). Preterm ve term bebeklerde anti-HBs düzeylerinin gruplara dağılımı farklı bulundu ($p<0,05$). Risk faktörü olan ve olmayan term bebeklerin antikor dağılımları farklı bulunmadı ($p>0,05$). Taze donmuş plazma, intravenöz immünglobülin, granülosit-koloni uyarıcı faktör ve kan değişiminin antikor düzeyini etkilemediği saptandı ($p>0,05$). Sepsis, neonatal pnömoni ve erken membran rüptürü gibi inflamatuvar süreçlerin antikor düzeyine etkisi olmadı ($p> 0,05$). Hepatit B aşısı yapılmış ya da taşıyıcı olan annelerin bebeklerinde antikor düzeylerindeki azalma anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak preterm bebeklerde ve hasta yenidoğanlarda hepatit B aşısının değişiklik yapılmadan ve geciktirilmeden uygulanmasıyla antikor yanıtının koruyucu düzeye ulaştığı saptandı. İmmün sistemi etkileyebilecek risk faktörlerinin ve kan ürünlerinin verilmesinin bu yanıt üzerine olumsuz etki oluşturmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan immün sistemi, hepatit B aşısı, risk

ABSTRACT

Kılıç Ç.F. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in the infants discharged from Neonatal Intensive Care Unit. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Pediatrics. Specialist Thesis, Eskişehir, 2011.

The aim of this study is to evaluate the effect of presumed risk factors on anti-HBs response to vaccination in NICU graduates. The study group composed of 150 infants (105 term, 45 preterm) who were discharged from the Newborn Unit of Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty from November 1, 2008 to November 30, 2009. Hepatitis B vaccine was administered according to birth weight adjusted schedule. Infants with birth weight less than 2000 g were vaccinated at intervals of 0, 1, 2 and 12 months. Other infants were vaccinated with 0, 1, 6 months schedule. Anti-HBs titers were studied 3 weeks to 2 months after the last dose of vaccine. Anti-HBs titers were classified into 5 groups as ≤ 10 mIU/mL, 11-100 mIU/mL, 101-500 mIU/mL, 501-999 mIU/mL, ≥ 1000 mIU/mL consequently. Distribution of the anti-HBs levels of preterm infants were different than term infants ($p < 0.05$). Antibody titers increased as birth weight and gestational age increased ($p < 0.05$). Anti-HBs titers were not different between the healthy term and sick term infants ($p > 0.05$). Overall seroconversion rate was %97,3 (preterm 95,5 %, term 98,05 %). In four infants (2 preterm, 2 term) seroconversion were not sustained. Antibody response were not effected from the presumed risk factors such as fresh frozen plasma (FFP), intravenous immunoglobuline (IVIG), exchange transfusion, other blood products transfusions. Inflammatory processes such as sepsis, pneumonia, preterm rupture of membranes (PROM) had no effect on the titers either. As a conclusion preventable levels of anti-HBs were achieved in preterm and sick term infants with the schedule routinely used. We concluded that presumed risk factors and transfusion of blood products did not have negative effect on immune response to Hepatitis B vaccine.

Key words: Neonatal immune system, hepatitis B vaccine, risk

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İmmün Sistemin Bileşenleri ve İşlevleri	4
2.1.1. Doğal (non- spesifik) İmmün Sistem ve Komponentleri	4
2.1.1.Fagositik Sistem	5
2.1.1. Makrofajlar	5
2.1.1. Polimorf Nüveli Lökositler-Nötrofiller	5
2.1.1. Doğal Öldürücü (Natural Killer; NK) Hücreler	5
2.1.1. Kompleman Sistemi	6
2.1.2.Spesifik (adaptif) İmmün Sistem	6
2.1.2. Hematopoietik farklılaşma	7

	Sayfa
2.1.2. Lenfopoetik farklılaşma	8
2.1.2. T Hücreleri ve İşlevleri (Hücreyel İmmün Yanıt)	8
2.1.2. B Hücreleri ve İşlevleri (Hümorel İmmün Yanıt)	10
2.2. Neonatal İmmün Sistem	11
2.2.1. Doğal İmmünitedeki Yetersizlikler	11
2.2.2. Hücreyel İmmünite (T lenfosit aracılı)’deki Yetersizlikler	12
2.2.3. Humoral İmmünite (B lenfosit aracılı)’deki Yetersizlikler	13
2.3. Antijen sunumu ve işlenmesi	14
2.3. Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)	15
2.3. Antijen Sunumu	15
2.4. Hepatit B Aşısına Karşı Gelişen İmmün Yanıt	16
2.5. Hepatit B	17
2.5.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı	17
2.5.2 Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı	17
2.5.3. HBV Epidemiyolojisi	19
2.5.4. HBV Serolojisi	21
2.5.5. Klinik Belirtiler	23
2.5.6. Hepatit B Virüsü’nün Bulaş Yolları	24
2.5.7. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma	25
2.6. Hepatit B Aşısı	26
2.6.1. Hepatit B Aşılarının Etki Mekanizması ve Tarihçesi	26
2.6.2. Hepatit B Aşısının Saklanma Koşulları	28
2.6.3. Hepatit B Aşısının Endikasyonları	28
2.6.4. Türkiye ve Dünyada Bulunan HBV Aşıları	30
2.6.5. Hepatit B Aşısının Kontrendikasyonları	31

	Sayfa
2.6.6. Hepatit B Aşısının Yan Etkileri	32
2.6.7. Hepatit B Aşısının Etkinliği ve Koruyuculuğu	32
2.6.8. Hepatit B Aşısına Yanıtsızlık	34
2.6.9. Hepatit B Aşısında Kullanılan Adjuvantlar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışmaya Alınan Vakaların Aşılınması	37
3.2. Anti-Hbs ölçümü ve değerlendirilmesi	37
3.3. Çalışma grubunun özellikleri ve belirlenen risk faktörleri	38
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	62
EKLER	

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hepatit B yüzey proteinine karşı gelişen immün yanıt.FDC: fagositik dendritik hücre, PC: plazma hücrelesi, MC: Bellek hücresi	17
Şekil 2.2. Hepatit B virüsünün genomik yapısı	19
Şekil 4.1. Anti-HBs düzeylerine göre 5 gruba ayrılan olguların dağılımı	42
Şekil 4.2. Grupların anti-HBs median değerleri	42
Şekil 4.3.Cinsiyetlere göre antikor titrelerinin dağılımı	43
Şekil-4.4:Term bebeklerin titrelere göre dağılımı ³⁸	44
Şekil 4.5. Gestasyonel haftalara göre antikor titrelerinin dağılımı	45
Şekil 4.6. Doğum tartılarına göre antikor titrelerinin dağılımı	46
Şekil 4.7. Uygulama yapılan olguların titrelere göre dağılımı	47
Şekil 4.8. Preterm ve TDP uygulanmış olguların antikor dağılımı	47
Şekil 4.9. Sepsis tanısıyla izlenen preterm olguların antikor dağılımı	49
Şekil 4.10. Sepsis tanısı ile izlenen ve TDP uygulanmış olguların antikor dağılımı	49

TABLÖLAR

2.1. Yenidoğanlarda enfeksiyonlara yatkınlığa neden olan konak savunmasındaki defektler	14
2.2. Hepatit B endemisitesinin dünyadaki dağılımı	21
2.3. Türkiye’deki hepatit B aşıları ve uygulama dozları	30
2.4. Dünyada bulunan HBV aşılar	31
2.5. Erişkin ve bebeklerin Hepatit B aşısına antikor yanıtları	33
4.1. Çalışma grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri	40
4.2. Olguların anti-HBs titrelerinin düzeylerinin dağılımı	41
4.3. Term bebeklerin tanılarına göre dağılımı	44
4.4. Anti-HBs yanıtını etkileyebilecek faktörlerin gruplara göre dağılımı	46
4.5. Risk faktörü taşıyan bebeklerin gruplara dağılımı	48
4.6. Anne bağışıklığının bebek bağışıklığı ile ilişkisi	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	<i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i> (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
Al(OH) ₃	Alüminyum hidroksit
Al(PO) ₄	Alüminyum fosfat
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
ASH	Antijen sunan hücre
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i> (Hastalık kontrol merkezi)
CLIP	<i>Class II invariant chain-associated peptide</i>
CPDA-1	<i>Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenine-1</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen</i>
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein Barr Virüs
EMR	Erken Membran Rüptürü
FDC	Fagositik Dendritik Hücre,
G-CSF	Granülosit- Koloni Uyarıcı Faktörü
HBİG	Hepatit B İmmunglobulin
HBsAg	Hepatit B surface Antigen (Hepatit B yüzey antijeni)
HBV	Hepatit B Virüsü

HCC	Hepatosellüler Karsinoma
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICAM-1	<i>Inter-Cellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN- γ	İnterferon-gamma
IL-1	İnterlökin-1
IL-2	İnterlökin-2
KC	Karaciğer
KIR	<i>Killer immünglobulin-like reseptör</i>
LGL	Büyük Granüllü Lenfosit
LBW	Düşük doğum tartılı doğan bebekler (low birth weight)
LFA-1	<i>Lymphocyte Function-Associated Antigen-1</i>
LHBs	<i>Large HBs</i>
MAC	Membran Atak Kompleks
MC	<i>Memory Cell</i> (Bellek hücresi)
MHBs	<i>Middle-sized HBs</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NKR-P1	<i>Natural Killer Reseptor-P1</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
PC	Plazma hücresi
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit

RCF	<i>Relative Centrifugal Force</i>
RT	<i>Revers Transkriptaz</i>
SHBs	<i>Small-sized HBs</i>
TAP-1/TAP-2	<i>Transporter associated with antigen processing 1/2</i>
TCR	<i>T Cell Receptor</i> ($\alpha\beta$ -T-hücre reseptörü)
TDP	Taze Donmuş Plazma
Th	T helper hücre
THR-CD3	T hücre reseptörü
TLR	Toll-benzeri reseptörler
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör-alfa

1.GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; ortalama 2 milyar kişinin Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu bilinmektedir. Dünyada, yılda 360 milyonun üzerinde kronik HBV enfeksiyonu ve 2000 yılı itibarıyla 5.7 milyon yeni akut Hepatit B vakası ve 600.000'den fazla hepatit B ilişkili ölüm bildirilmiştir (1). İnsanlarda kanserojen hepatosellüler karsinomaların %80'inin nedeni hepatit B virüsüdür (2). Orta endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği %2-7 arasında olup, bu bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 aralığındadır. Türkiye'nin bir bütün olarak bakıldığında orta endemik bölge olduğu düşünülse de İstanbul, İzmir gibi batı illerimizde %3-4,5 gibi düşük oranda HBsAg pozitifliği gösterilirken; Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde oran %8-%14,3 gibi yüksektir (3-8).

Hepatit B virüsünün yenidoğan döneminde bulaşına neden olan başlıca yol perinatal-vertikal yoldur. Perinatal bulaş iki açıdan önemlidir: Birincisi; bulaşma doğum sırasında olduğundan aşı veya hepatit B immunglobulin (HBİG) ile önlenbilir olması, ikincisi ise kronikleşmenin %90 gibi çok yüksek oranda olmasıdır (9). HBV ile temasın erken dönemlerde olması, kronikleşmeyi arttıracığından yenidoğan döneminde aktif bağışıklama yoluyla koruyuculuk sağlanması önem taşımaktadır. Bu nedenle hepatit B aşısı gündeme alınmıştır. Hepatit B aşısı konusundaki ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman ve arkadaşları tarafından yapılmış, ilk plazma kaynaklı hepatit B aşısı olan Heptavax (Heptavax B® , Merck Sharp and Dohme, USA) 1981 yılında lisans almıştır. DSÖ, 1995 yılına dek taşıyıcılık oranının %8' den az olduğu ülkelerde; 1997 yılından sonra ise tüm ülkelerde, rutin yenidoğan ve çocukluk dönemi aşılmasını önermiştir. Ülkemizde 4 Haziran 1998 tarihinde yayımlanan genelge ile Hepatit B aşısı rutin aşı takvimine alınmış, yenidoğanlara ve tüm risk gruplarına ücretsiz aşı uygulamasına geçilmiştir. Doğumda aşılana preterm bebeklerde immün yanıtın düşük olduğu gösterilen Hong Kong ve Tayland'dan elde edilen sınırlı verilere dayanarak aşının uygulanmasında revizyona gerek

duyulmuştur. Bu nedenle riskli olmayan prematüre bebeklerde aşının tartıları 2000 g üzerine çıkıncaya kadar ya da 2 aylık oluncaya kadar ertelenmesi önerilmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hasta popülasyonunu preterm ve hasta yenidoğanlar oluşturur. Yenidoğan döneminde adaptif immün sistem henüz olgunlaşmamıştır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin konak savunmasının temeli doğal immün sistem komponentlerine dayanmaktadır (10,11). Tüm rekombinant hepatit B aşılı, maya ya da memeli hücrelerinde HBsAg ekspresyonu gerçekleştirilerek elde edilen ve canlı virüs partikülü içermeyen aşılardır. HBsAg' e karşı gelişen immün yanıt T hücre bağımlı bir yanıttır. Antijen ile karşılaşan CD4⁺ T hücreleri aktive olarak birbiriyle ilişki içerisinde davranan pek çok sitokin sentezlemek yoluyla B lenfositlerini uyarır ve IgG yapısında antikor salınımını sağlar.

Yenidoğanlarda, nonspesifik (doğal) immünitinin de kalitatif ve kantitatif anormallikleri görülür. Bu nedenle; yenidoğan bebeklerde her türlü mikroorganizma ile enfeksiyon görülme sıklığı yüksektir. Preterm bebekler, özellikle 28 gebelik haftasından küçük doğanlar, term yenidoğanlara göre 5-10 kat daha fazla enfeksiyon sıklığına sahiptir (10-12). Term ve preterm yenidoğanların immün sistemindeki yetersizlikler, kolaylaştırıcı faktörler de eklendiğinde, onları enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu nedenle yenidoğan immünitelerini desteklemek için bazı uygulamalar gündeme getirilmiştir. Bu uygulamalar arasında kan ürünü transfüzyonu, immün sistem hücre serilerini artırma özelliği olan rekombinant insan granülosit- koloni uyarıcı faktörü (G-CSF) ya da intravenöz immünglobülin (IVIG) kullanımı vardır. Literatürde, intravenöz immünglobülin uygulamasının B lenfositlerin çoğalması ve immünglobülin salgılaması üzerine doğrudan etkide bulunmadığı, oluşacak antikor yanıtını T yardımcı lenfositler üzerinden dolaylı olarak azalttığını ancak, engelleyemediği gösterilmiş (13), GCSF uygulamasının hepatit B aşısı sonrası elde edilen antikor düzeyini arttırdığı belirtilmiştir (14). Literatürde yapılan çalışmalar olsa da, bu gibi faktörlerin aşuya karşı immün yanıtın oluşumundaki net etkileri bilinmemektedir ve yeterli bağışıklığın oluşabileceği konusunda endişe uyandırmaktadır.

Bu alışmada Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesinde izlenmiş ve taburcu edilmiş bebeklerde hepatit B aşısına karşı gelişecek immün yanıtı azaltabileceği varsayılan risk faktörlerinin etkisini belirlemek, uygulanan aşı şemasının etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İmmün sistemin oluşumu embriyonel dönemde başlar, fetal yaşam boyunca devam eder ve doğumdan sonraki yıllar içerisinde tamamlanır. Prematüre ve düşük doğum tartılı doğan bebeklerin (low birth weight= LBW) hastalanma riskleri yüksektir ve aşı ile önlenabilir hastalıklar nedeniyle hastaneye yatışları da daha fazladır (15). Buna rağmen preterm ve LBW bebeklerin immunizasyonu gecikir. Yenidoğanlara ilk yapılan aşı hepatit B'dir. 2000g üzerinde doğan tüm bebeklere doğumu izleyerek ilk dozu uygulanmakta, 1. ve 6. ayda olmak üzere 3 doza tamamlanmaktadır. Daha düşük doğum tartılı bebeklerde ise ilk doz hepatit B aşısı 2000g üzerine çıkınca yapılmaktadır. 2000 g altında doğduğu halde yapılma endikasyonu varsa aşı 0, 1, 2 ve 12. aylarda olarak 4 doz uygulanmaktadır. Ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi ve bakım gören preterm ve hasta yenidoğanlar, plasma infüzyonu, IVIG verilmesi, kan değişimi, diğer kan ürünleri transfüzyonu gibi aşılarla karşı vücudun yeterli immün yanıt oluşturması ile etkileşime girebilecek tedavi girişimlerine de maruz kalırlar. Hepatit B aşısına karşı yeterli immün yanıt gelişebilir mi endişesi aşının uygulanmasında gecikmelere yol açmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden taburcu edilen yenidoğanlarda hepatit B aşısına karşı immün yanıtın değerlendirilmesi için intrauterin ortamdan başlayarak immün sistem ve gelişiminin bilinmesine gerek vardır.

2.1.İmmün Sistemin Bileşenleri ve İşlevleri

Genel olarak immün sistem, 'non-spesifik (doğal, innate) immün sistem' ve 'spesifik (adaptif) immün sistem' olarak iki başlık altında incelenebilir. Bu iki sistem birbiriyle bağımlı ve bağlantılı olarak çalışır (16).

2.1.1. Doğal (innate, non-spesifik) İmmün Sistem ve Komponentleri

Primer olarak inflamatuvar yanıt sırasında fonksiyon gösterir. Cilt ve mukoza bariyeri, nötrofil, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, antijen sunan hücreden türemiş sitokinler, mast hücreleri, tip I interferon, doğal öldürücü hücreler, kompleman, fibronektin, defensin, lizozim, myeloperoksidaz, doğal antikorlar ve

diğer antimikrobiyal ajanlar daha önceden bir antijenle duyarlanmaya gerek duymaksızın patojene karşı ilk yanıtı oluşturan doğal immün sistemin bileşenleridir (10,17).

2.1.1.Fagositik Sistem

Makrofajlar

Mononükleer fagositik sistemi oluşturan monositler ve doku formları olan makrofajların temel işlevi saldıran organizmaların ve diğer antijenlerin fagositozunu sağlamaktır. Bu işlevi, lizozomal granüllerinde bulunan asit hidrolazlar yoluyla kazanmışlardır. Monosit ve makrofajların aktivasyonunu tümör nekroze eden faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin salınımı izlemekte ve inflamasyon genişlemektedir. Makrofajlar ek olarak antijenin T hücrelerine sunumunda da önemli rol oynamaktadır (18).

Polimorf Nüveli Lökositler-Nötrofiller

Fagositoz açısından önem taşıyan diğer hücre grubu nötrofillerdir. Bu hücreler makrofajlar gibi hücre içine giren yabancı antijenleri öldürme yeteneğine sahiptir. İnflamasyon bölgesine göç eden nötrofiller sitoplazmalarında bulunan granüllerin içerisinde sahip oldukları enzimler aracılığıyla fagositoz yapabilmektedir.

Nötrofillerin iki granül çeşidi bulunmaktadır. Primer granüller, lizozim ve hidrolitik enzimler içerirken; sekonder granüller kollajenaz, lizozim ve laktoferrin içermektedirler (18).

Doğal Öldürücü (Natural Killer; NK) Hücreler

Kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfosit (LGL) özelliğindeki NK hücreleri CD3-CD16+CD56+ (CD: cluster of differentiation) fenotipinde bulunan ve spontan litik aktivite gösterebilen ve doğal immünitede önemli rol alan hücrelerdir. Özellikle virüsle enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasında ve tümör immünitesinde

rol alan NK hücreleri, hedeflerindeki hücreleri antikor ve antijen uyarısına gerek duymaksızın öldürme yeteneğine sahiptir.

İşlevini eksprese ettikleri yüzey reseptörleri aracılığıyla sağlar. İki tip yüzey reseptörü eksprese etmektedir. NKR-P1 (natural killer reseptor-P1) lektin-tip reseptör; hedef hücre yüzeyindeki karbonhidrat ligandları tanıyarak lizisi başlatır. Killer immünglobulin-like reseptör (KIR) olarak adlandırılan reseptörler, hedef hücre yüzeyindeki MHC (major histocompatibility complex) sınıf 1 moleküllerine bağlanmaktadır. Viral enfeksiyonlarda MHC ekspresyonunun azalması veya MHC sınıf 1 molekülündeki değişikliklerden dolayı NK hücreleri, virüsle enfekte hücreleri tanıyarak doğrudan öldürme yeteneğine sahiptir (18).

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi birbiri ile reaksiyona girebilen pek çok plazma proteininden oluşmakta, bu komponentler C harfi ve sayılarla ifade edilmektedir. Normalde inaktif şekilde bulunan bu proteinler birer proenzim olarak düşünülebilmektedir. C1' den C9' a kadar adlandırılan bu moleküller kendinden önceki komponent tarafından aktiflenirken; kendinden sonrakini etkinleştirerek bir şelale oluşturmaktadır. Bu sistemin ana işlevi; mikroorganizmalar, immünglobülin ve/veya kompleman ile kaplı immün komplekslerin makrofajlar tarafından kolayca tanınarak fagosite edilmesidir.

Kompleman sisteminin aktivasyonu ve C3 komponentinin parçalanması üç yoldan gerçekleşmektedir. Her üç yolda da C3 konvertaz oluşmaktadır. C3 konvertaz gelişiminden itibaren tüm yollarda aynı reaksiyonlar gelişmektedir. Bu basamaktan sonra C5' in C5 konvertaza bağlanması ile C5 parçalanarak C5b oluşmaktadır. C6, C7, C8 ve C9 bağlanması gerçekleşmektedir. Bu bağlanmalar sonucunda membran atak kompleks (MAC) oluşmakta, öldürülecek hücre yüzeyine bağlanarak hücre içine su ve iyon girişine yol açmaktadır (10).

2.1.2.Spesifik (adaptif) İmmün Sistem

Spesifik (adaptif) immün sistem ise; hücrenel (T lenfosit aracılı) ve humoral (B lenfosit aracılı) immün sistemden oluşur. T ve B lenfositler, antikorlar, doğal öldürücü hücreler, koloni stimüle edici faktörler, T hücre kökenli ve immunregülatör sitokinler ve interferon gama adaptif immunitenin ana komponentleridir. Spesifik immün sistemin maturasyonu intrauterin dönemde 8. ve 12. haftalarda başlar. Gelişmekte olan embriyonun kemik iliği, yolk kesesi ve fetal karaciğer gibi organlarının içinde bulunan progenitör hücreler kök hücre gibi davranarak spesifik hücrelere doğru farklılaşırlar. Farklılaşma, bu hücrelerin etrafını saran mikrokimyasal çevreye bağlı olarak ‘hemopoietik ve lenfopoietik sistem’ şeklinde iki farklı yolda gerçekleşir (16).

2.1.2. Hematopoietik Farklılaşma

Mikrokimyasal çevrenin bir tipi, kök hücrelerinin myeloid, eritroid ve megakaryosit prekürsörleri olarak prolifer olmasına ve farklılaşmasına yol açar. Bu hücrenel yolağın ürünleri monositler, granülositler, eritrositler ve plateletlerdir. Hemapoietik hücreler embriyonda gebeliğin 3–4. haftalarında belirir, yolk kesesinden karaciğer ve dalağa 5–12. haftalarda göç eder ve fetal dolaşım ile kemik iliğine erişmesi 2.–3. trimesteri bulur. Granülositik hücreler gebeliğin 2. ayında fetal karaciğerde görülür. Ortalama 5. aylarda karaciğerin lökositik aktivitesi azalır ve kemik iliğinin lökositik aktivitesi artar. T lenfosit farklılaşması timusta 7. gebelik haftasından sonra başlar fakat T hücrelerinin fetal karaciğer, dalak ve kemik iliğinde kolonizasyonu 13. haftadan sonradır. Fetal timosit ve splenositler, helper ve supresör aktiviteyi ancak 12-16. haftalar arasında kazanırlar. HLA (human leukocyte antigen) antijenleri, lenfositlerde ancak 2. trimesterin başında saptanır (19,20). Hematopoietik progenitor hücreler sıklıkla CD34 yüzey antijeni ekspres ederler ve kök hücreler CD38⁻, HLADR⁻ ve CD34⁺ hücreler olarak adlandırılırlar (19,21). İnsan umbilikal kord kanı progenitör hücreler yönünden zengindir. CD34⁺ hücreler oran ve miktar olarak 25 haftadan daha küçük doğum haftası olan bebeklerde, daha matür preterm ve term bebeklere göre anlamlı ölçüde daha fazladır. CD34⁺ hücreler ve doğum haftası arasında ters bir korelasyon söz konusudur. Buna göre en düşük doğum haftasında en güçlü progenitör hücre proliferasyonu mevcutken, gelişmiş doğum

haftasında hematopoietik kök hücre miktarı progresif olarak azalır. Sonuç olarak, preterm fetüsler anlamlı ölçüde daha büyük bir progenitör hücre havuzuna sahiptir ve fetal kan hücrelerinin gelişimi özellikle son 2 trimesterde görülür (19,22).

2.1.2.Lenfopoietik Farklılaşma

Klasik olarak lenfoid sistem morfolojik ve fonksiyonel olarak iki farklı popülasyonda gelişir. Timüs kökenli hücreler immünite, T hücreler ile sağlanır; antikor aracılı bursa kökenli immünite, B lenfositler ile sağlanır. T lenfositler yaygın olarak T hücre reseptörleri TCR-CD3 kompleksi veya CD2 yüzey belirteci ile; B lenfositler CD19-CD20 yüzey belirteçleri ile ya da immünglobülinler ile ayırt edilirler (16).

2.1.2.T Hücreleri ve İşlevleri (Hücrelerel İmmünYanıt)

Temel hücreler, progenitör hücrelerin etkilenmesi ile belli hücre gruplarına evrilirler. Bu etkilenmenin olduğu lokalizasyonlardan ilki timüstür (23, 24). Timus fetal hayatın 6. haftasında 3. veya 4. faringeal pošta bulunan epitelden köken alır. Paratiroid bezleri de aynı bölgeden köken alır. Sekizinci haftanın başında kaudal migrasyon meydana gelir, kan kökenli kök hücreleri beze gelirler ve lenfoid farklılaşma gerçekleşir. Daha sonra timus lenfositlerle infiltre edilir, küçük lenfositler yoğun görünümlü korteks kısmına yerleşirler. Daha az yoğun görünümlü santral kısma ise epitelyum hücreleri yerleşir. Timosit prekürsörleri, fetal karaciğer ve kemik iliğindeki multipotansiyel hemopoietik prekürsörlerden köken alır (25-27). Timik epitelyal kökenli kemoatraktanların etkisiyle pro-T hücreleri başlangıçta timik kortikomedüller bileşkeye yerleşirler. Bu CD4(-)/CD8(-) t prekürsörleri gen düzenlemesi sonucu timüs içinde seçilirler. Seçilme sonucunda timus içerisinde olgunlaşan spesifik T hücre reseptörü taşıyan CD8(+) veya CD4(+) hücreler bulunur. Bu prekürsörlerin farklılaşmasında IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-7 görev alır (28). Ayrıca, bu değişimde timik epitelden köken alan maddeler de etkilidir. Bu şekilde görev yapan timik hormonların içinde en çok söz edilen ve en iyi tanımlanmış olan timopoetindir, ki bu madde protimositi timosite dönüştürür. Bu dönüşüm T hücre üzerindeki yüzey belirteci ile fark edilir (29).

T hücrelerinin oluşum basamakları yüzeylerine bağlı glikoprotein yapılı antijenlerin farklılıklarıyla anlaşılabilir. Bir kısmı monoklonal antikor çalışmaları ile tanımlanabilir. İmmatür timositler, transferrin reseptör (CD71), CD1, CD2, CD4, CD8 ve THR-CD3(T hücre reseptörü) kompleksi ile ayırt edilir. T hücreler dolaşıma girdikten sonra transferrin reseptör ve CD1 moleküllerini kaybederler. Periferik kanda ortalama %70 T hücre CD4 yüzey belirteci taşır, %30' u CD8 yüzey belirteci taşır. Yüzeylerinde CD4 taşıyanlar helper T hücre (yardımcı,Th), CD8 taşıyan CD4 buldurmuyan hücreler süpresör T (baskılayıcı,Ts) hücre olarak isimlendirilirler (16).

Yardımcı T hücreleri, yardımcı T hücresi 1 (Th1) ve Th2 olmak üzere iki tipte T hücresi gelişimine neden olmaktadır. Bu iki farklı tipteki T hücrelerinin gelişiminde ortamda bulunan sitokinler söz sahibidir; IL-12 Th1 gelişimini sağlarken, IL-4 ve IL-6 Th2 gelişimine neden olur. Th1 hücreleri, öncelikle TNF ve IFN- γ sekrete ederek hücrel immünitede rol oynarken; Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13 sekrete ederek B hücre tarafından kuvvetli antikor üretiminin stimülasyonundan sorumludur (18).

Edinsel immün yanıtın temel hücrelerinden olan T hücreleri antijen sunan hücreler tarafından kendilerine sunulan antijenleri CD3/THR kompleksi ile tanımaktadır. İlk kez antijenle karşılaşan belli sayıdaki T hücresi yanıtta rol alırken, B hücrelerine de yardım etmek üzere transformasyon ve proliferasyona gitmekte, ikinci ve sonraki karşılaşmada ise birinci yanıtı nazaran çok daha hızlı ve yüksek miktarda immün yanıt oluşturmaktadır. Bu noktada CD45RO taşıyan hafıza hücrelerin artmış miktarda yapışma molekülleri LFA-1(Lymphocyte function-associated antigen-1), CD2, LFA-3, ICAM-1(Inter-Cellular Adhesion Molecule-1) ve aynı zamanda ilgili antijen için yüksek afiniteli reseptörleri yüksek oranda içermesi devreye girmektedir (18).

Th1 ve Th2 dışında kalan T hücreleri Th0 olarak isimlendirilmektedir. CD8⁺ T hücreleri de aynı şekilde sitokin profillerine göre Tc1 ve Tc2 olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

T hücrelerinin efektör işlevleri hücre aracılı sitotoksinite ve hücre aracılı immünite veya gecikmiş tip aşırı duyarlılık olarak özetlenebilmektedir.

2.1.2.B Hücreleri ve İşlevleri (Hümmoral İmmün Yanıt)

Multipotent kök hücreden B lenfositlerin farklılaşması fetal karaciğerde 8. ve 9. gestasyonel haftalarda pre-B hücrelerinin görülmesiyle başlar. Pre B hücreleri, yüzeylelerinde MHC II antijenleri ve CD19 reseptörleri bulundurur. Bu hücreler IgM'in ağır zinciri olan sitoplazmik μ sentezleyerek immatür B hücrelere dönüşürler. Ayrıca, immatür B hücreleri yüzeylelerinde C3d (kompleman 3d) ve EBV(Epstein Barr Virüs) için reseptör işlevi gören CD21' de bulundururlar (16). Bu hücreler zamanla yüzeylelerinde IgM ve diğer immünglobülinleri eksprese ederler. Birincil immün yanıtta salgılanan antikor tipi IgM iken; ikincil immün yanıtta izotip dönüşümü nedeniyle oluşan antikor tipi IgG' dir.

Ek olarak profesyonel bir antijen sunan hücre olan B hücreleri, yardımcı T hücrelerine antijen sunarak aktivasyonuna ve CD40L ekspresyonuna neden olmaktadır. CD40L ekspresyonu ile birlikte sitokin salgılayan T hücreleri, B hücreleri üzerindeki CD40 ile etkileşerek CD40/CD40L etkileşimi yoluyla izotip dönüşümünü sağlamaktadır. CD40L genindeki mutasyondan dolayı gelişen CD40L eksikliğinde, serum Ig profilinin değişmediği, germinal merkez oluşumunun zayıfladığı ve hafıza B hücrelerinin üretimini azaldığı bir immün yetersizlik tablosu meydana gelir (18).

B hücrelerinin protein antijenlere karşı verdikleri yanıtta T hücrelerinin yardımına ihtiyaçları bulunmaktadır. Bu sayede izotip dönüşümü ve daha yüksek afiniteye sahip antikor üretilir. Afinite olgunlaşması lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde meydana gelmekte ve foliküler dentritik hücrelerin sunduğu antijen tarafından seçilen yüksek afiniteli B hücrelerinde Ig genlerinin hipermutasyonu sonucu gelişmektedir. B hücreleri polisakkarit, lipid ve diğer protein olmayan antijenlere (T hücre bağımsız antijenler) T hücre yardımı olmaksızın yanıt verebilmektedir, fakat bu yanıtta hem izotip dönüşümü hem de afinite olgunlaşması yoktur veya çok düşük düzeydedir.

2.2. Neonatal İmmün Sistem

Yenidoğan bebeklerde her türlü mikroorganizma (virüs, bakteri, mantar, parazit) ile invaziv enfeksiyon görülme sıklığı yüksektir. Bu bebekler ağır enfeksiyonlara yatkın olduklarından, klinik olarak enfeksiyonu düşündüren hafif semptom ve bulgular görüldüğünde bile hızlı tanısal ve terapötik yaklaşımlar gerekir (30, 31).

Preterm bebekler, özellikle 28. gebelik haftasından küçük doğanlar, term yenidoğanlara göre 5-10 kat daha fazla enfeksiyon sıklığına sahiptir (10, 12). Sınırdan preterm olarak kabul edilen 34-36 haftalık yenidoğanlar ise, sağlık problemleri yönünden genel olarak term yenidoğanlarla benzer risklere sahip olmakla birlikte, neonatal sepsis kuşkusu ile istatistiksel olarak daha yüksek oranda değerlendirildikleri de gösterilmiştir (32). Yenidoğan döneminde adaptif immün sistem henüz olgunlaşmamıştır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin konak savunmasının temeli doğal immün sistem komponentlerine dayanmaktadır (10,12).

Yenidoğanlarda, doğal immüitenin kalitatif ve kantitatif anormallikleri görülür. Nicel anormallik, fetal karaciğer, dalak, kemik iliği, akciğer ve cilt gibi organlarda bulunan fagositik hücrelerin depolanması için gerekli boyut ve maturasyona ulaşamamasıyla ilişkilidir. Nitel anormallik ise fagositik hücrelerin ekzojen ya da endojen uyarılara yeterince yanıt vermeyerek, migrasyon, opsonizasyon, adezyon ve fagosite etme yetilerinin tamamlanmamış olmasıdır. Prematür bebeklerde söz konusu yoksunluk durumu daha belirgindir. Gebelik boyunca gelişimi devam eden immün sistemin gelişim ve olgunlaşması büyük oranda üçüncü trimesterde ve hatta son gebelik haftalarında tamamlanır.

2.2.1. Doğal İmmüitedeki Yetersizlikler

Yenidoğan monosit ve makrofajlarının intrasellüler mikroorganizmaları (mikobakteri, listeria, virüsler) öldürme kapasitesi düşüktür. Bu durum kısmen T lenfositlerinden azalmış sitokin salınımı ile ilişkilidir. Ayrıca; monosit ve makrofajların hareket kapasitesindeki yetersizliğinde rol oynadığı bilinmektedir. Yenidoğanların granülosit yanıtları yeterli olmasına rağmen, kemik iliği rezervlerinde yetersizlik söz konusudur. Bu nedenle ağır enfeksiyonların seyri

sırasında, nötropeniye yatkınlık görülür. Ek olarak yenidoğan granülositlerinin hareket yetenekleri de kısıtlıdır. Yenidoğan bebeklerde kompleman sistemi kısıtlı bir bakterisidal ve opsonik aktiviteye sahiptir. Çünkü, kompleman komponentlerinin aktivitesi ve düzeyleri yetişkin bireylerin %50'si kadardır. Bu değerler prematürelde daha da düşüktür. Primer olarak dendritik hücrelerin bir fonksiyonu olan antijen sunumu düşüktür. Dendritik hücreler CD4+ yardımcı ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerin adaptif immün yanıtlarının başlatılmasında anahtar rol oynarlar. Dendritik hücrelerin olgunlaşması ve patojenler üzerinde bulunan molekülleri tanımasında ise Toll-benzeri reseptörler (TLR) önemli moleküllerdir (33). Yenidoğan döneminde dendritik hücrelerin fonksiyonları yetişkin bireylerle karşılaştırıldığında daha düşüktür (3,34). Bu durum yenidoğanın CD4+ yardımcı T lenfositlerinin, Th1 ve Th2 dönüşümünde yetersizlikle sonuçlanır. Gebelik boyunca süregelen ve yenidoğan döneminde halen baskın olan Th2 tipi immün yanıtın devam etmesi, ileri yaşlarda alerjik hastalıklar için risk oluşturur (34,35). Yenidoğanın T lenfositlerinin aktivasyonu ve Th1 tipine farklılaşmasında yetersizlik bu duruma yol açarken aynı zamanda antijenik uyarılar immün yanıtta ve aşı antijenlerine özgül antikor sentezinde yetersizlik meydana getirir.

2.2.2.Hücrel İmmünite (T lenfosit aracılı)'deki Yetersizlikler:

Patojenlere ve aşı antijenlerine karşı meydana getirilen özgül immün yanıtlar, $\alpha\beta$ -T-hücre reseptörü (TCR) taşıyan T lenfositler tarafından oluşturulmaktadır (34,36). CD4+ Th lenfositlerin büyük bir kısmı TCR- α ve TCR- β heterodimerlerinden oluşan antijene özgül TCR taşırlar. Bu $\alpha\beta$ -TCR, antijen sunan hücrelerin (APC) üzerinde bulunan ana doku uyum kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerine (HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ) bağlı yabancı peptitleri tanıma özelliğine sahiptir. İmmatür CD4+ T lenfositler bu peptit/MHC kompleksi ile uyarıldıktan sonra, klonal çoğalma ve farklılaşma dönemi geçirerek efektör ve bellek T lenfositlerine dönüşürler. Aktifleşen bu hücreler interferon-gamma (IFN- γ), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-2 (IL-2) salgılayan T yardımcı (Th)-1 tipi hücrelere dönüşürler ve CD154 (CD40R) ekspres ederler (10,16). IFN- γ , bir yandan CD4+ yardımcı ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerine antijen sunumunu

artırırken, diğer yandan TNF- α ile birlikte antiviral immünette rol oynar (31). CD154 ekspres eden CD4+ T lenfositler, IFN- γ salgılayarak B lenfositlerin antikor üretimini ve özgül immünglobulin sentezi için gerekli olan IgM'den IgG'ye izotip dönüşümünü sağlarlar (17,37). IgG tipi antikorlar, hücre dışı ortamda bulunan, henüz hücre içine girmemiş virusların nötralizasyonu için özellikle çok önemlidir (36). CD4+ T lenfositlerin aynı zamanda CD8+ sitotoksik T lenfositlerin normal aktivitesinin devamında katkısı bulunmaktadır (38). CD8+ sitotoksik T lenfositler, özellikle virüslerle enfekte konak hücrelerinin öldürülmesinde rol oynarlar. $\alpha\beta$ -TCR taşıyan CD8+ T lenfositler, MHC sınıf I molekülleri ile sunulan yabancı peptitleri tanırlar ve bu peptitleri taşıyan hedef hücrenin hızlı bir şekilde apoptozise yönlendiği için sitotoksik bir immün yanıtı başlatırlar (31,36). Hedef hücre apoptozisi, CD8+ sitotoksik T lenfositlerin salgıladığı perforin ve granzimlerle gerçekleşir (39). Sitotoksik CD8+ T lenfositler, özgül bir takım ligandlar (Fas ligand) taşırlar ki, bu ligandlar hedef hücre yüzeyindeki kendi reseptörlerine (Fas) bağlanınca apoptozis sinyali verirler (40). CD8+ T lenfositler, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinleri de salgırlar. Bu sitokinlerin doğrudan antiviral aktivitesi vardır (31,36).

2.2.3. Humoral İmmünte (B lenfosit aracılı) deki Yetersizlikler:

Yakın dönemde, B hücreleri üzerinde CD40 ligandı saptanmış, bu ligandın T hücreleri üzerindeki CD40R (reseptör) ile bağlandığı, bu sayede immatür B hücrelerinin IgG veya IgM sentezlemek üzere özelleşebildiği anlaşılmıştır. CD40 ligand eksikliğinde hiperimmünglobülin M sendromu tanımlanmıştır. İmmatür B hücrelerinin, hafıza hücreleri olarak da adlandırılan plazma hücrelerine dönüşerek IgG sentezleyebilmeleri için CD40 ligand- CD40R bağlanmasının mutlak olduğu belirtilmiştir (41). CD40 ligandlarının, yenidoğan B hücrelerinde erişkinlere oranla daha az miktarda olduğu, yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde yükselmeye başladığı, 2. dekatta plato yaptığı gösterilmiştir (42,43). Öte yandan, immatür B hücrelerinin sentezleyecekleri immünglobülin sınıfı için T hücrelerinin yanı sıra sitokin uyarılarına da gereksinim duyulduğu, plazma hücresi oluşumunda en çok rol oynayan sitokinin IL-6 olduğu belirtilmiştir. Zola ve ark. (43) 'nın yaptığı bir çalışmada yenidoğanlarda IL-6 düzeylerinin, IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, TNFR (p75),

TNF- α , ve IFN- γ düzeyleri gibi düşük olduğu gösterilmiştir. 1. yılda IgM, 5-7. yıllarda IgG ve 10-14. yıllarda IgA erişkin düzeyine ulaşabilmektedir (44). 2 yaşın altındaki infantlarda, antikor yanıtının anlatılan nedenlere bağlı olarak yeterli olmaması sonucu, aşı etkinliğini arttırmak amacıyla başta polisakkarit aşılar olmak üzere tüm aşılar adjuvan maddelerle konjüge edilmiştir.

Tablo 2.1: Yenidoğanlarda enfeksiyonlara yatkınlığa neden olan konak savunmasındaki defektler

<p>Anatomik Bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taşıma esnasındaki yaralanmalar (örn: cilt abrazyonları) - Hemşirelik bakımındaki invaziv uygulamalar (örn: umbilikal arter kateteri, endotrakeal tüp) <p>Fagositik Hücreler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polimorfonükleer lökosit havuzunun azlığı - Azalmış polimorfonükleer lökosit adherensi - Azalmış polimorfonükleer lökosit ve monosit kemotaksisi - Stres altındaki yenidoğanda polimorfonükleer lökositte azalmış öldürme etkinliği - Stres altındaki yenidoğanda azalmış fagositoz yeteneği <p>Komplemanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azalmış kompleman düzeyi - Kompleman reseptörlerinin azalmış ekspresyonu <p>Hücrel İmmünite</p> <ul style="list-style-type: none"> - T hücre regülasyonunda bozulma <p>Humoral İmmünite</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azalmış IgA, IgM - Prematür yenidoğanda azalmış IgG - Bozulmuş antikor fonksiyonu - Fibronektinin azalmış düzeyleri - Sitokinlerin azalmış düzeyleri (örn: interferon gama, TNF)
--

- Avery'den alınmıştır

2.3. Antijen Sunumu ve İşlenmesi

Doğal immün sistem komponentlerinin aktifleşerek etki gösterebilmeleri için reaksiyon geliştirecek antijenin varlığı, antijenin tanıtılması ve sunulan antijenin tanınması gerekmektedir. Bu işlevleri sağlayan antijenler major histokompatibilite kompleksi denen gen bölgelerinden eksprese edilir.

2.3.a. Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)

MHC insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan kompleks yapılı bir gen bölgesidir. HLA olarak da isimlendirilen bu antijenler sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki tiptedir. Antijenlerin T hücrelerine tanıtılmasında rol oynayan MHC moleküllerinden sınıf I antijenleri A, B ve C olmak üzere üç grupta toplanmıştır. Sınıf I molekülleri bütün çekirdekli somatik hücrelerden eksprese edilmektedir (18).

B lenfositleri, aktive T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve bazı epitel hücrelerinden eksprese edilen ve ekspresyonu IFN- γ ile artış gösteren MHC sınıf II antijenlerindeki peptid bağlanma bölgesi $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirleri arasında yer almaktadır. İnsan sisteminde HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR olmak üzere üç grup sınıf II antijeni bulunmaktadır.

Yardımcı T hücreleri antijeni sınıf II molekülüne ile; sitotoksik T hücreleri ise sınıf I MHC ile birlikte sunulduğunda tanınmaktadır.

2.3.b Antijen Sunumu

Endojen kaynaklı peptidler (örneğin viral antijenler) MHC sınıf I eşliğinde CD8+ T hücrelerine sunulurken; ekzojen antijenler MHC sınıf II molekülüne ile CD4+ T hücrelerine sunulmaktadır. Endojen peptidler parçalandıktan sonra TAP-1 ve TAP-2 (transporter associated with antigen processing) molekülleri ile sitoplazmadan endoplazmik retikuluma taşınmakta ve MHC sınıf I moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine çıkarılmaktadır. Bu şekilde MHC sınıf I molekülünün oyuğuna yerleşmiş durumdaki peptid hücre yüzeyinde CD8+T hücrelerine sunuma hazır hale gelmektedir. TAP gen bölgesindeki herhangi bir mutasyon MHC sınıf I moleküllerinin hücre yüzeyinde sunumunu engelleyerek immün yanıt gelişimini engellemektedir.

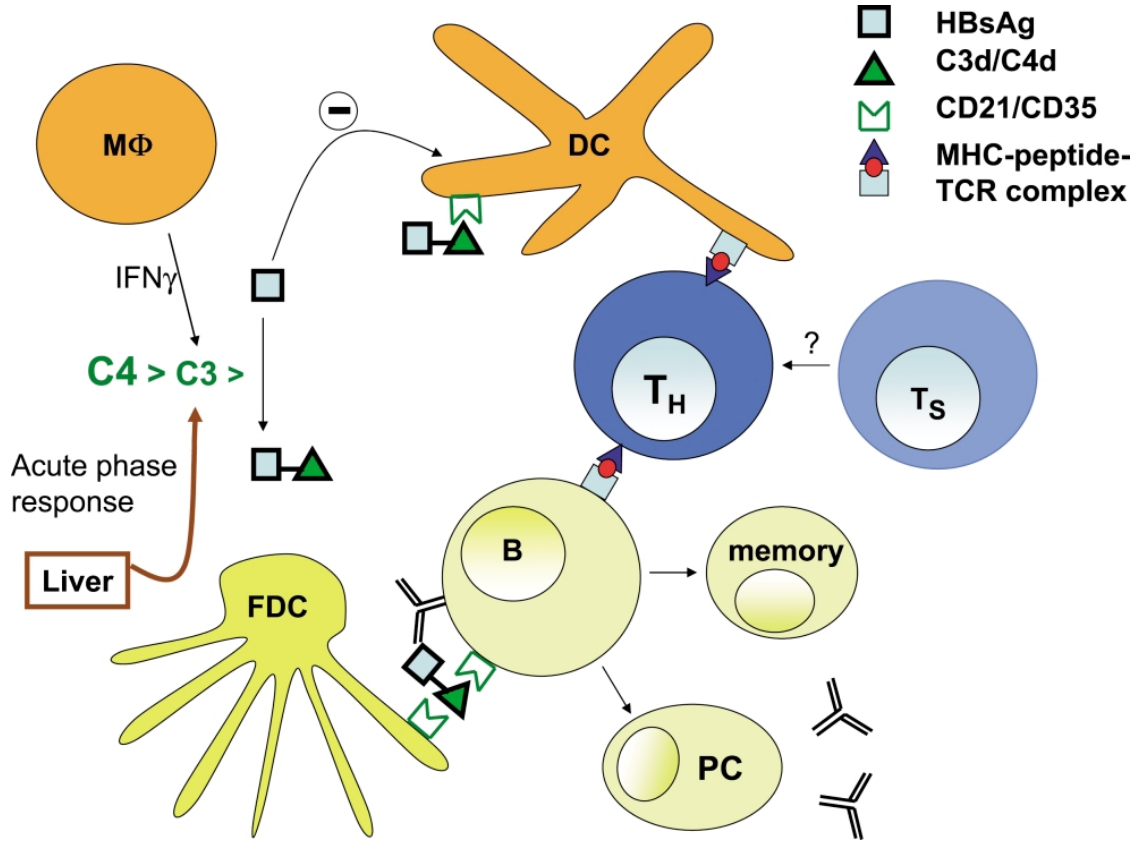
Hücre dışı proteinler ise antijen sunan hücreler (ASH) tarafından veziküllere alınmakta ve peptidlere ayrılmaktadır. Bu esnada MHC sınıf II molekülleri de aynı vezikül içerisinde peptidleri bağlamak üzere oyuklarında taşıdıkları CLIP (class II invariant chain-associated peptide) proteinini kaybederek peptidlerle yüklenmektedir. Peptid-MHC sınıf II kompleksi hücre yüzeyine taşınarak CD4+T hücreleri tarafından tanınacak şekilde sunulmaktadır.

T hücrelerinin aktive olabilmeleri için mutlaka protein antijenlerin ASH tarafından sunuma hazır hale getirilmesi gerekmektedir, aksi halde T hücreleri immün yanıt oluşturamamaktadır. Fakat bu aktivasyon için ASH yüzeyindeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) T hücre yüzeyindeki sırasıyla CD28 ve CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) ile reaksiyona girmesi zorunludur, bu eş uyarıların yokluğunda T hücreleri aktif konuma geçememektedir.

2.4. Hepatit B Aşısına Karşı Gelişen İmmün Yanıt

Bütün aşılarda koruma sağlamak istenen hastalığa karşı koruyucu immün cevap oluşturacağı düşünülen bir veya daha fazla bağışıklayıcı antijen bulunur. Bağışıklık antijenleri, immün sistemi uyararak, enfeksiyon hastalıklarından korunmak için uygulanan canlı (genellikle attenue) veya inaktif mikroorganizmalar (bakteri, virus, riketsia) veya bu mikroorganizmaların değişik fraksiyonlarıdır. Mevcut HBV aşılarının hepsi hepatit B zarf proteini içermektedir.

Aşılarda kullanılan bağışıklık antijenlerine karşı gelişen antikor cevabında T ve B lenfositleri birlikte, ancak farklı görevler üstlenirler. Protein yapısındaki antijenler dendritik hücreler gibi antijen prezente eden hücrelerce işlendikten sonra önce yardımcı Th hücrelerini uyarır. Daha sonra T lenfositleri B lenfositlerini uyarır. B hücreleri proliferer olur ve antikor üreten hücreler haline alarak, antikor salgırlar. Hepatit B aşısında da immünojen madde olarak hepatit B yüzey proteini kullanıldığından, aşıya karşı gelişen yanıt bu mekanizmayla sağlanır. Bu mekanizmada antijenik uyarı sonucu bazı B lenfositler bellek hücrelerine dönüşerek aşı ile ikinci karşılaşmada daha güçlü immün yanıt oluşmasını sağlar (şekil 2.1).



Şekil 2.1: Hepatit B yüzey proteinine karşı gelişen immün yanıt. FDC: fagositik dendritik hücre, PC: plazma hücresi, MC: Bellek hücresi

2.5. Hepatit B

2.5.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesinden, ortohepadna virüs cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı, kısmen çift ve kısmen tek sarmallı, genomik yapısı 3200 nükleotidden oluşan bir DNA virüsüdür. Virüs ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Bunun dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın revers transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir (45).

2.5.2 Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı

HBV genomu, ortaklık (overlapping) gösteren dört açık okuma bölgesi (open reading frame-ORF) kodlar. Bunlar, S; yüzey (surface) geni, C; kor geni, X; x geni ve P; polimeraz genidir. S ve C genlerinin preS (preS1, preS2 olmak üzere iki farklı bölge) ve pre-C olarak adlandırılan başlangıç kodon olarak görev yapan bölgeleri vardır.

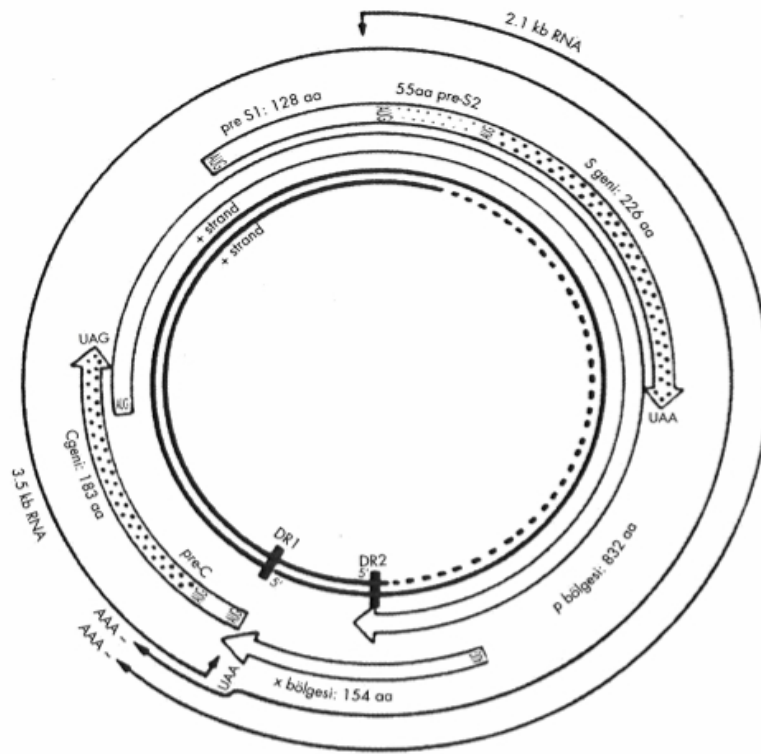
Virüsün zarfı S geni tarafından kodlanır. HBV'nin zarf bölgesi üç ayrı konfigürasyonda sentezlenen proteinlerden oluşur, bu proteinler içerdikleri aminoasit sayısına göre büyük (large), orta (middle) ve esas (major) proteinler olarak adlandırılır ve transkripsiyonları sırasıyla preS1, preS2 veya S geninden başlayarak gerçekleştirilir. PreS1 ve preS2 gen ürünleri HBsAg'nin immünojenik kısımlarından ikisini oluşturur. Diğer antijenik kısımlar arasında yer alan “ a determinantı” tüm HBsAg'lerinde bulunur. HBsAg' ye karşı gelişen sellüler ve humoral immünite HBV enfeksiyonuna karşı koruyucudur ve rekombinant teknoloji ile üretilen aşılarla bulunur (46).

Pre-C/ C, ORF' si kor proteini (P21) için genetik materyal sağlar, ki bu yapı konak tarafından HBcAg olarak tanınan, nükleokapsid ya da çekirdek yapısına giren temel proteindir. HBcAg kaynaklı peptidler hepatositlerin yüzeyinde sunulduklarında, bu hücrelerin (HBV enfekte hücrelerin) sellüler immünite ile öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca, Pre-C bölgesi, çözünebilir ve bu özelliği nedeniyle serumda saptanan HBeAg' i kodlar. Kor geninden oluştuktan sonra modifiye edilerek karaciğer hücrelerinden dışarıya atılır, aktif viral replikasyon sırasında atıldığı için aktif replikasyonun göstergesi olarak kabul edilir.

ORF' lerin en uzun segmenti olan pol geni, 90-kilodalton (kDa) ağırlığında, birçok özelliği olan, ancak en temel özelliği reverse transkriptaz gibi davranabilen RNaz ve DNA polimerazı kodlar.

X ORF ' leri, 154 aa'lik viral yapıya girmeyen, düzenleyici etkisi olan X proteinini kodlar. Bu proteinin fonksiyonu çok anlaşılmamakla birlikte hepatosellüler karsinom gelişiminde aktivatör özellik gösterdiği düşünülür.

Kor proteini, bir araya gelerek, sitoplazma içindeki kapsid yapısına entegre olur. Bu yapı, HBV RNA'nın tek bir iplikçliğini içermektedir. RNA, pol geninin revers transkriptaz aktivitesi ile DNA'ya transkribe edilir. Nükleokapsid içinde RNA parçalanır, viral polimeraz çift iplikçikli DNA' yı son şekline dönüştürür. DNA'nın eksi kutbu 3' ucu ile kovalent olarak bağlanır ve nükleokapsid formasyonu tamamlanmış olur. Son olarak, zarf proteinleri bağlandıkları hücre membranından serbestleşirler (şekil 2.2).



Şekil 2.2: Hepatit B virüsünün genomik yapısı

2.5.3. HBV Epidemiyolojisi

DSÖ verilerine göre; ortalama 2 milyar kişinin Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu bilinmektedir. Dünyada, yılda 360 milyonun üzerinde kronik HBV enfeksiyonu ve 2000 yılı itibarıyla 5.7 milyon yeni akut hepatit B vakası ve 600.000'den fazla hepatit B ilişkili ölüm bildirilmiştir (1). İnsanlarda kanserojen-

hepatosellüler karsinomaların %80'nin nedeni hepatit B virüsüdür (2). Yılda en az 500-750 milyon kişinin kanser veya siroz nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri 3 gruba ayrılır:

1.Yüksek endemisite bölgeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Dünya nüfusunun %45'i bu bölgelerde yaşar. Bu ülkelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Çoğu enfeksiyon kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır.

2. Orta endemisite bölgeleri: HBsAg pozitifliği %2-7 arasında olup, Dünya nüfusunun %43'ü bu bölgelerde yaşar. Bu bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 olup, enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülür. Gebe kadınların %2-7'si HBsAg pozitif olup bunların %20'den az bir kısmı HBeAg pozitifdir. Kronik enfeksiyonların içinde perinatal enfeksiyon daha seyrek (%10-20). Türkiye, orta endemik ülkeler içinde yer alır.

3. Düşük endemisite bölgeleri: Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altındadır ve Dünya nüfusunun %12'si bu bölgelerde yaşar. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ve Avustralya düşük endemisite ülkeleridir. Bu ülkelerde hayat boyunca HBV enfeksiyonuyla karşılaşma riski %20'den azdır. Enfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür (1) (Tablo 2.2).

Tablo 2: Hepatit B Endemisitesinin Dünya'daki Dağılımı

Endemisite Düzeyleri	Bölgeler
Yüksek (\geq %8 HBsAg pozitifliği) Endemik alanlar	Doğu-Güneydoğu Asya, Orta Doğu Ülkeleri Amazon Havzası, Birçok Afrika Ülkesi
Orta (\geq %2-< %8 HBsAg pozitifliği) Endemik Alanlar	Güney-orta ve Güneybatı Asya Doğu Avrupa, Akdeniz Ülkeleri, Rusya Federasyonu
Düşük (< %2 HBsAg pozitifliği) Endemik Alanlar	Kuzey-Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya Orta ve Güney Amerika, Yeni Zelanda

Türkiye'de HBV Epidemiyolojisi

Türkiye'nin bir bütün olarak bakıldığında orta endemik bölge olduğu düşünülse de İstanbul, İzmir gibi batı illerimizde %3-4,5 gibi düşük oranda HBsAg pozitifliği gösterilirken; Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde oran %8-%14,3 gibi yüksek düzeylere çıkmıştır Ancak; 2000 yılı sonrasında Van'da %2.92, %2.55, Diyarbakır'da %4, %4.9 ve %7, Şanlıurfa'da %9.6 oranları rapor edilmiştir (47,48).

Türkiye'de hastaneye başvuran akut viral hepatitli çocukların %1,3 - 30'undan HBV sorumludur (erişkinlerde %30-85). Yine ülkemizde hepatit nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda hepatit B oranı %1,3-24 aralığında olup Hepatit A' dan sonra ikinci sırada gelmektedir. HBsAg seroprevelansı çocuklarda <10 yaşlarda %5'in altında olup %0.48-13 arasında saptanmıştır. Enfeksiyon seroprevelansı (anti HBc IgG pozitifliği) ise %6.1-9.6 arasında saptanmıştır (48).

2.5.4. HBV Serolojisi

HBV ile maruziyet sonrasında, 1-2 hafta içerisinde HBsAg serumda, duyarlı ölçümlerle saptanabilir. Bununla birlikte, klinik hastalık, virüsle temas sonrasında sıklıkla 1-3 ay içerisinde ve bazen 6 ay içerisinde gelişir. HBeAg ise inkübasyondan daha geç sıklıkla HBsAg belirdikten sonra ortaya çıkar. Bu basamakta, HBV DNA polimeraz ve HBV DNA ölçülebilir düzeye gelir, özellikle inkübasyon periyodunun geç dönemlerinde en yüksek düzeylere ulaşır. Karaciğer hastalığının başlangıcında antijenlerin konsantrasyonları azalır. İyileşme dönemine giren hastalarda, klinik düzelme sürecinde HBsAg serumda saptanamaz.

HBsAg 'in serumda saptanmasından sonra ortalama 2-4 hafta içerisinde ilk saptanan antikor anti-HBc' dir. Anti-HBc titreleri, enfeksiyonun akut evresinde yükselir ve yıllarca kalıcı olabilir. AntiHBe, HBeAg' nin kayboluşunun hemen ardından belirir ve bu sırada HBsAg halen saptanmaktadır. Pencere dönemi, bazen HBsAg klirensinden itibaren 20 hafta süresince devam edebilir. Bu dönemde Anti-HBs ve HBsAg dolaşımında saptanamaz. Bununla birlikte, spesifik anti-HBc IgG ve IgM sıklıkla saptanır. Hastalar bu dönemde bulaştırıcıdır. Anti-HBs ölçülebilir düzeye geldikten sonra, titreleri ortalama 6-12 ay boyunca yükselme eğilimi gösterir (49, 50). HBV DNA saptanmış hastaların ortalama %18' inde, 3-6 ay sonrasında anti-HBs halen saptanmış, bazı vakalarda bu 5 yıla kadar uzamıştır (51,52). Anti-HBs antikorları ömür boyunca kalır ve HBV reinfeksiyonuna karşı koruyucudur.

Serum HBsAg' i 20 hafta ya da daha uzun süre, HBeAg 10 hafta ya da daha uzun süre veya HBV DNA 4 hafta ya da daha uzun süre saptanan hastalar kronik HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edilirler. Kronik taşıyıcıların ortalama %25-%50' sinde HBeAg pozitifdir, geri kalanlarda anti- HBe bulunur. HBeAg, HBV DNA polimeraz veya HBVDNA taşıyan kişiler yüksek ölçüde bulaştırıcıdır. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda HBV 'nin plazmadan temizlenme süresi yarım gün iken, HBV ile enfekte hücrelerden perifere bir gün içerisinde salınan HBV miktarı 10^{11} virüstür (53). Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaların tama yakınında ömür boyunca HBsAg pozitifdir, hastaların yalnızca %1- %12' sinde HBsAg negatifleşir.

Genç yaş kronikleşme için tanımlanan en önemli risk faktörüdür. Yenidoğan döneminde enfekte olan kişilerde kronikleşme %70-90 iken, 5 yaşından önce enfekte olanlarda kronikleşme olasılığı % 25-50, erişkin dönemde enfekte olanlarda kronikleşme olasılığı (%1-%12), ortalama %5 oranındadır. Kronikleşme için diğer risk faktörleri arasında HIV pozitifliği, hemodiyaliz, diğer immünyetmezlik tabloları, Down Sendromu ve erkek cinsiyet sayılabilir (54, 55). Kronik HBV enfeksiyonunun yeniden aktive olması gebelik boyunca olabilir, fakat nadirdir (56).

2.5.5. Klinik Belirtiler

Özellikle çocuklarda HBV enfeksiyonları subklinik olarak seyreder. Semptomatik enfeksiyon ılımlı ve anikterik seyredebileceği gibi, ensefalopati, koagülopati ve ölümlü seyredecek kadar ciddi bir klinik tabloya ilerleyebilir. Fulminan hepatit erişkinlerde daha yaygındır, sıklıkla mutant HBV suşları sonucu ya da hepatit B sonrası HCV veya HDV ile koenfeksiyona sekonder geliştiği görülür (49,57-59). Ekstrahepatik hastalık serum hastalığı, poliarteritis nodosa, membranöz glomerulonefrit, kriyoglobülinemi veya papüler akrodermatitis olarak seyreder (57,60).

Kronik HBsAg taşıyıcılarının ortalama 2/3 'ünde kronik persistan hepatit gelişir. Kronik persistan hepatit gelişenler sıklıkla sağlıklıdır, ancak; süregelen yada tekrarlayan serum transaminaz yüksekliği görülür. Kronik HBsAg taşıyıcılarının geri kalan 1/3' ünde ise kronik aktif hepatit gelişir. Bu vakalarda ilerleyen süreçte postnekrotik karaciğer (KC) sirozu gelişir. Primer hepatosellüler karsinoma (HCC) Güneydoğu Asya, Japonya, Yunanistan ve İtalya gibi bölgelerde yaygın olarak gözlenir. HBsAg-pozitif erkeklerde görülme sıklığı 300 kat artar. Primer HCC, HBsAg taşıyıcılarında ortalama 35 yıl içerisinde gelişir. Bu hastalarda ek olarak siroz eşlik etme oranı %60-90' dır.

Annelerinden bulaş yoluyla Hepatit B gelişen bebek ve infantların birçoğunda semptomlar benign özellik gösterir. Fulminan hepatit nadirdir. Bütün hastalar kronik taşıyıcı olur ve bunların %25 veya daha fazlasında HCC veya KC sirozu gelişir.

2.5.6. Hepatit B Virüsü'nün Bulaş Yolları

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır:

- Enfekte kan ya da vücut sıvıları ile parenteral temas (perkütan),
- Cinsel temas,
- Enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal),
- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

Hepatit B virüsünün yenidoğan döneminde bulaşına neden olan başlıca yol perinatal- vertikal yoldur. Anneden bebeğe HBV enfeksiyonunun bulaşması sıklıkla anne taşıyıcı olduğunda görülür. Annenin gebeliğinin son trimestrinde veya postpartum erken dönemde geçirdiği HBV enfeksiyonu da daha az olasılıkla bebeği enfekte edebilir.

HBV bulaşının, travay veya doğum sırasında amnion sıvısının veya plasenta yırtıklarından sızan anne kanının yutulması ile olduğu kabul edilmektedir. Bebeklerin yaklaşık %5' i intrauterin dönemde ve yaklaşık %95'i doğumda enfekte olurlar. Sezaryen ile doğumun enfeksiyon riskini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır. HBV anne sütünde sekrete edilse de düşük konsantrasyonda bulunur ve bebekte enfeksiyona yol açmaz. Ancak annenin meme başlarında çatlak varsa emzirme sırasında bebek çok az bir olasılıkla enfekte olabilir.

Perinatal bulaş iki açıdan önemlidir: Birincisi; bulaşma doğum sırasında olduğundan aşı veya hepatit B immunglobulin (HBİG) ile önlenabilir olması, İkincisi ise; kronikleşmenin %90 gibi çok yüksek oranda olmasıdır (9). Anne HBsAg pozitif ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksi uygulanmadığı takdirde bebek %70-90 oranında enfekte olur. Anne HBsAg pozitif, HBeAg negatif ise bu oran %5-20'ye iner. HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri doğumda enfekte olmamışlarsa erken çocukluk döneminde yakın temas ile enfekte olurlar. Güneydoğu Asya ülkelerinde HBsAg pozitif annelerin %35-50'si HBeAg pozitifler ve çocuklukta kronik HBV enfeksiyonlarının %30-50'si perinatal yolla kazanılmıştır.

Doğumdan hemen sonra aktif ve pasif immunizasyon uygulanması aynı zamanda perinatal bulaşma riskini ortadan kaldırır (9, 61). HBV taşıyıcısı annelerin

çocukları perinatal dönemde enfekte olmasalar bile yaşamlarının ilk 5 yılı içerisinde horizontal yolla bulaşabilecek HBV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar.

Enfeksiyon ne kadar kısa sürede meydana gelirse kronikleşme riski o oranda artar. İmmünoprofilaksi almamış, HBeAg ve HBsAg pozitif anneler ile enfekte olmuş infantların %90' ından fazlasında büyüme sırasında kronik HBV enfeksiyonu görülmüştür. HBeAg, küçük bir antijen ve plasental bariyer yoluyla anneden bebeğe geçebilir. HBeAg pozitif HBsAg taşıyıcısı annelerde, transplasental yolla bebeğe geçen HBeAg' i T helper hücrelerinde bir bellek yanıt oluşturur. Bunun sonucunda, bu annelerden doğan bebeklerde %90 oranında kronikleşme görülür. HBV kronikleşmesi okul öncesi dönemde oluşan bulaşla %23 ve genç erişkin dönemde oluşan bulaşla %2,7 oranında görülür (62).

2.5.7. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma

Pasif Korunma (İmmünoprofilaksi)

HBV ile mücadelede pasif immünizasyonda immün serum globülin ve HBIG (Hepatit B immünoglobülini) kullanılır. İmmün serum globülinde anti-HBs titreleri 1: 16 ila 1: 1,000 aralığında bulunur. HBIG ise 1: 100,000 ila 1: 250,000 aralığında anti-HBs içerir. HBIG, HIV (Human Immunodeficiency Virus) negatif olan ve yüksek titrede anti-HBs taşıyan donörlerin plazmalarından elde edilir ve HBIG uygulamak, uygulanan kişinin hepatit B aşısına karşı geliştireceği immün yanıtı değiştirmez.

HBV ile kontamine kana maruziyet sonrasında immünoprofilaksi iki doz HBIG (0,06 mL/ kg–maksimum 5 mL) ile uygulanmalıdır. HBIG ilk dozu maruziyet sonrası ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır. Maruziyetten 7 gün sonra uygulandığındaki etkinliği bilinmemektedir. İkinci doz, bir ay sonra verilmelidir. Bu uygulamanın etkinliği gebelerde bilinmemektedir, ancak; sağlıklı kişilerde etkinliğinin %75 oranında olduğu bilinmektedir. Eğer hepatit B aşısı ile kullanılacaksa tek doz HBIG' in yeterli olduğu bilinmektedir. Aşı HBIG'in uygulandığı ekstremiteden farklı bir ekstremiteye uygulanmalı, ilk doz aynı gün yapılamıyorsa mutlaka 7 gün içinde uygulanmalıdır. Cinsel maruziyette de profilaksi rejimi benzer olmakla birlikte

farklılık gösteren konu aşılamanın son cinsel birleşmeden 14 gün sonra başlatılmasıdır.

- **Aktif Korunma:** Hepatit B aşısı uygulanarak sağlanır

2.6. Hepatit B Aşısı

2.6.1. Hepatit B Aşılarının Etki Mekanizması ve Tarihçesi

Tüm HBV aşılarının hepsi hepatit B zarf proteini içermektedir. HBsAg üç akraba zarf proteininden meydana gelmiştir:

1. Küçük- çaplı (small-sized) HBs (SHBs) proteini, 226 aminoasitten meydana gelmiş bir majör polipeptid içerir.
2. Orta- çaplı (middle-sized) protein (MHBs), C ucunda p24 bölgesinin 226 aminoasidi ve N ucunda ilave 55 aminoasit kalıntısına sahiptir.
3. Geniş (large) HBs proteini (LHBs), S ve pre-S2 domainlerine ilaveten 119 aminoasitli pre-S1 domaini içerir.

Doğal zarfta birbirine disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanmış SHBs, MHBs ve LHBs proteinlerinin tümü yer alır. LHBs'nin rölatif olarak yüksek oranda olması HBs'nin filamentöz formasyonunun çok olmasına yol açacak, HBsAg filamentlerini içeren bir aşı her üç tip zarf antijen komponentine bağışık yanıt meydana getirecektir (63, 64).

HBV zarf proteinin serolojik olarak belirlenmiş adw, adr, ayw ve ayr olmak üzere dört major subtipi ve subtiplerin kodlandığı en az 8 genotipi mevcuttur. Antijenik spesifite bütün HBV subtiplerinde ortaktır. Bir determinanta karşı oluşan antikolar tüm subtiplere karşı koruyucu olacaktır.

HBsAg' ye karşı immün belleğin indüksiyonu ve anti-HBs antikoların oluşması HBV enfeksiyonuna karşı uzun süreli koruma için esastır. Akut HBV enfeksiyonunda vireminin kaybolmasını takiben serumda anti-HBs gelişir. Bu durum SHBs'ye humoral bağışık yanıtı gösterir ve gelişmesi birkaç haftayı bulur. Pre-S1 ve pre-S2 antijenleri ve antikoları akut enfeksiyondan sonra görülür ve kaybolur, bazen bifazik olabilir. Pre-S antijenleri T hücreleri uyararak Anti-HBs üretimini hızlandırır.

Bu gözlemler pre-S antijenleri içeren ve üçüncü kuşak HBV aşıları olarak adlandırılan yeni aşılarda geliştirilmesine yol açmıştır (63, 65).

Pre-S antijenleri, nötralizan antikorların oluşmasına neden olur, bu antikorlar HBV 'nin hepatosit yüzeyine tutunmasını, endositozu ve sonuç olarak hepatosit içine penetrasyonu engeller. Pre-S1 domaini, proteoliziste ve HBV partiküllerinin sitozol içine transferinde görevlidir. Pre-S antijenleri, özellikle pre-S1, yüksek oranda immünojenik özellik göstererek B ve T hücre epitopu eksprese eder, bu sayede 3. kuşak aşılarda daha güçlü bir immünojenite elde edilmiştir.

Anti-HBs serokonversiyonu, immünolojik ölçeklerde anti-HBs'nin standart deviasyonunun ≥ 2.1 'e (yaklaşık 10mIU/mL) eş değer olması şeklinde tanımlanır. İnfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda mümkündür. Çocuklar ve gençlerin büyük çoğunluğunda 3 doz aşılardan sonra bu düzeylerin çok üzerinde anti-HBs meydana gelmektedir. Üç doz aşı sonrasında 2.1-10 mIU/mL anti- HBs “ yetersiz yanıtılık” olarak değerlendirilir ve HBV' ye karşı yeterli korunma sağlanmayacağına göstergesidir. Üç doz aşından sonra 10-100 mIU/mL arasındaki anti-HBs seviyeleri “ düşük yanıtılık” olarak tanımlanır. Anti-HBs düzeyi zamanla azalsa bile, HBsAg ile rapel inokülasyonda anamnestic anti-HBs yanıtı meydana gelecektir (63).

Hepatit B aşısı konusundaki ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (k1). Bu yıllarda HBsAg taşıyıcılarının serum örneklerinin bir dakika kadar kaynatılmasıyla hazırlanan inokulumun kısmen de olsa koruyucu olduğunun gösterilmesi daha sonra geliştirilecek plazma aşılarının temelini oluşturmuştur. Safılaştırılmış HBsAg formaldehit ile muamele edilmiş ve alüminyum hidrokside adsorbe edilerek aşı hazırlanmıştır. İlk plazma kaynaklı hepatit B aşısı olan Heptavax (Heptavax B®, Merck Sharp and Dohme, USA) 1981 yılında lisans almıştır. 1982 yılında ABD ve Fransa'da ticari olarak üretilmeye başlanmıştır. Bu aşılarda birinci kuşak aşılarda isimlendirilmişlerdir (66). ABD orijinli aşılarda pre-S'den yoksun HBsAg içerirken, Fransız orijinli aşılarda küçük miktarda pre-S2 ve pre-S1 içermekteydi. Bu aşılarda tüm dünyada güvenle kullanılırken, 1980'li yıllarda AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome)' in gündeme gelmesi ile birlikte kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının plazmalarından elde edilen bir havuzdan

hazırlanan aşıların güvenilirliği tartışılmaya başlanmıştır. Bunun sonucu olarak da 1980'li yılların ortalarında rekombinant DNA teknolojisi aşı hazırlanışında uygulanmaya başlanmıştır (67).

1980'li yılların ortalarında rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesi ile ikinci kuşak aşılar üretilmeye başlanmıştır. Bu aşılar, mayada (*saccharomyces cerevisiae*) ya da memeli hücrelerinde (chinese hamster ovary cells) HBsAg ekspresyonu gerçekleştirilerek elde edilen ve canlı virüs partikülü içermeyen aşılardır. Maya hücrelerindeki hepatit B yüzey antijeni çeşitli işlemlerle saflaştırılarak, ortalama 20 nm çapında glikozilleşmemiş HBsAg polipeptidlerini (SHBs p24) ve fosfolipidlerden oluşan bir lipid matriksi taşıyan küresel partiküllere dönüştürülmüş, adjuvan olarak kullanılan alüminyum hidroksite adsorbe edilmiş ve karışıma koruyucu olarak tiomersal eklenmiştir (63, 67). Bu şekilde üretilen EngerixTM- B (SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium) 1986 yılında lisans almıştır. Recombivax HB (Merck Sharp Dohme, USA), Engerix-B (SmithKline Beecham, Philadelphia, PA) aşıları 1989 yılında Belçika'da üretilmiş ve FDA onayı almıştır. Uygulanan aşı 10 mcg HBsAg proteini içerecek şekilde hazırlanmıştır. Bu teknoloji sayesinde maliyet düşmüş ve aşılamaya yaygınlaşmıştır.

2.6.2. Hepatit B Aşısının Saklanma Koşulları

Her iki aşının termostabilitesi benzerdir. 2-8⁰C arasında saklanmalı ve dondurulmamalıdır. Aşı dondurulduğu takdirde içerisindeki alüminyum adjuvant disosiye olarak aşı etkinliğinin azalmasına neden olur. Hepatit B aşısının donma noktası -0,5⁰ C' dir. Her iki aşı da, 45⁰C ısıda bir hafta süreyle, 37⁰C ısıda iki-altı ay süreyle ve 20-26⁰C ısıda bir yıl süreyle immünojenik ve reaktogeniktir. Her iki aşı arasında değişim yapılabilir.

2.6.3. Hepatit B Aşısının Endikasyonları

Prevalansın yaygın olduğu ülkelerde korunma için hedeflenen gruplar; yeni doğanlar, ulaşılabilen tüm çocuklar, adölesan ve risk grubundaki erişkinler iken; düşük prevalanslı ülkelerde hedef, yüksek risk grupları ile evrensel aşılamaya programı çerçevesinde yenidoğan ve adölesanların aşılansıdır (68).

DSÖ, 1995 yılına dek taşıyıcılık oranının %8' den az olduğu ülkelerde; 1997 yılından sonra ise tüm ülkelerde, rutin yenidoğan ve çocukluk dönemi aşılmasını önermiştir (63, 69). DSÖ 2008 yılı verilerine göre yüz yetmiş yedi ülkede hepatit B aşılması yenidoğanlar veya risk altındaki bireyler için ulusal aşı takvimine girmiş ve 2008 yılında doğan bebeklerin ortalama %69'una 3 doz hepatit B aşısı uygulandığı bildirilmiştir (70). Ülkemizde 4 Haziran 1998 tarihinde yayımlanan genelge ile Hepatit B aşısı rutin aşı takvimine alınmış, yenidoğanlara ve tüm risk gruplarına ücretsiz aşı uygulamasına geçilmiştir. Yayımlanan genelgeye (71) göre hastalığa yakalanma riski yüksek olan ve aşı programında yer alan gruplar:

- Anneden bebeğe doğum esnasında bulaşmayı engellemek amacıyla sıfır yaş grubu tüm bebekler,
- Hepatit-B taşıyıcısı annelerin bebekleri,
- Sağlık çalışanları,
- Damar yoluyla uyuşturucu kullananlar,
- Çok sayıda cinsel eşi olanlar ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar,
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda olanlar,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler,
- Hepatit-B taşıyıcıları ile yakın teması olan kişiler,
- Yetiştirme yurtları, ıslahevi ve cezaevinde yaşayanlardır.

Aynı genelgeye göre Hepatit B aşılama programı aşağıdaki gibi düzenlenmiştir:

- Hepatit B aşısı doğumdan sonra en geç ilk 72 saat (tercihen ilk 24 saat) içinde uygulanmalıdır.
- Taşıyıcı olduğu bilinen anneden doğan bebeklere doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde Hepatit B aşısı uygulanmalı, ayrıca doğumda aşı ile birlikte Hepatit B immun globulini de yapılmalıdır.
- Doğum ağırlığı 2000 gr'ın üzerindeki bebeklerde Hepatit B aşılama şeması aynen uygulanmalıdır. 2000 gr'ın altında doğum ağırlığı olan bebeklerde ise aşağıdaki şekilde uygulanmalıdır:

- Anne Hepatit B taşıyıcısı ise veya taşıyıcılık durumu bilinmiyorsa doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde ilk doz yapılır, daha sonra 1., 2. ve 12. aylarda aşı tekrarlanır (toplam 4 doz uygulanır).
- Anne Hepatit B taşıyıcısı değilse, bebek 2000g'a ulaştığında veya 1. ayın sonunda ilk doz yapılır, ilk dozdan 1 ay ve 6 ay sonra aşı tekrarlanır (toplam 3 doz uygulanır).”

1 yaşına kadar Hepatit B aşısı yapılmamış çocuklara ise; karşılaşma anında ilk doz, 4 hafta sonra 2. doz ve karşılaşmadan en az 16, 2. dozdan en az 4 hafta sonra 3. doz olmak üzere üç kez hepatit B aşısı yapılması önerilmiştir (72). Sağlık Bakanlığı 2004 yılı verilerine göre ülkemizde rutin hepatit B aşılama oranı %77 olarak tespit edilmiştir (73).

2.6.4. Türkiye ve Dünya’ da Bulunan HBV Aşıları

Tablo 2.3 ve tablo 2.4’ de hepatit B aşıları ve uygulama dozları mevcuttur

Tablo 2.3: Türkiye’ deki hepatit B aşıları ve uygulama dozları

Aşı Tipi	Ticari İsmi	Zarf antijeni	Doz
Rekombinant maya kökenli aşılar	Engerix-B (GSK)	SHBs HBsAg	10-20µg/doz
	Hepavax-Gene(onko-koçsel)	SHBs HBsAg	10-20µg/doz
	Euvax-B (Berk)	SHBs HBsAg	10-20µg/doz
	H-B-VaxII (MSD)	SHBs HBsAg	2,5-10-40µg/doz
Rekombinant memeli hücre kökenli aşılar	Genhevac-B® (sanofi-Pasteur)	SHBs, MHBs	20µg/doz

Ayrıca; Türkiye’de kombine formlar da bulunmaktadır. Bunlar:

Twinrix: Hepatit B ve inaktif hepatit A virüsü içerir (pediatrik form 1-16 yaş grubu için önerilmektedir). Aşı 360 EU hepatit A antijeni ve 10µ/doz HBsAg içerir.0,1 ve 6. aylarda uygulanır.

Comvax: Hepatit B, Hemophilus tip b ve *N. meningitidis* membran proteini içerir. 6. Haftadan önce uygulanmaz. Annesinde HBsAg pozitif veya annenin antikor durumunun bilinmediği bebeklerde de kullanılabilir (74).

Pediatrix: Rekombinant HBsAg, difteri, tetanoz toksoidleri, asellüler boğmaca ve inaktive polio içerir. 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz halinde onay almıştır. Booster doz için onaylı değildir. 6. haftadan önce kullanılmaz. Hepatit B aşısının doğum dozunu almış 2, 3, 4 / 2, 4, 6 aylık infantlara uygulanabilir (total 4 doz). HBsAg pozitif annelerden doğan veya durumu bilinmeyen çocuklara da uygulanabilir (75)

Tablo 4: Dünyada bulunan HBV aşılar

Ticari ismi	Zarf antijeni	Doz
Hepatavax-B	SHBs	5-40µg/doz
Hevac B	SHBs Ag (± MHBs)	5-20µg/doz
KGC	SHBs 1	5-20µg/doz
RecombivaxHB	SHBs1,HBsAg	2,5-10µg/doz
Engerix-B	SHBs1,HBsAg	10-20µg/doz
TGP 943 TM	SHBs1,MHBs,HBsAg	10µg/doz
GenhevacBTM	SHBs,MHBs,HBsAg+preS2	20µg/doz
Bio-Hep TM/	SHBs,MHBs,LHBs, HBsAg,preS1,preS2	2,5-10µg/doz
Sci-B-Vac		
AG-3 TM	SHBs,MHBs,LHBs, HBsAg,preS1,preS2	10-20µg/doz

2.6.5. Hepatit B Aşısının Kontrendikasyonları

Hepatit B aşısı, içeriğindeki maya yada herhangi bir başka maddeye aşırı duyarlılığı olan kişilere kontrendikedir. Ancak; *Saccharomyces cerevisiae* alerjisi olduğu gösterilen kişilerin hiçbirinde aşı yapıldıktan sonra alerjik reaksiyon gözlenmemiştir. Aşı sonrasında alerjik reaksiyon gözlenen kişilere rapel dozlar

uygulanmamalıdır. Ateşli, ateşsiz enfeksiyonu olan çocuklar enfeksiyon geçtikten sonra aşılanmalıdır. Multiple sklerozis, Guillain Barre sendromu, otoimmün hastalıklar ve diğer kronik hastalıklar aşı için kontrendikasyon gerektirmez (70, 76).

2.6.6. Hepatit B Aşısının Yan Etkileri

Hepatit B aşıları genellikle tolerasyonu iyi olan aşılardır. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%22) ve halsizlik (%14) 'tir (78). Diğer reaksiyonlar;

a. İnsidansı %1-10 arasında olan yan etkiler:

1. Enjeksiyon yerinde endürasyon, eritem, şişlik gibi lokal reaksiyonlar
2. Ateş (> 37.5⁰C)
3. Baş ağrısı, kulak çınlaması, somnolans, uykusuzluk, ajitasyon gibi nörolojik semptomlar

b. İnsidansı <%1 olan yan etkiler

1. Enjeksiyon yerinde ağrı, ekimoz, kaşıntı gibi lokal reaksiyonlar
2. Üşüme, titreme, ürperme, halsizlik
3. Hipotansiyon
4. İnfluenza benzeri semptomlar
5. Bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, konstipasyon
6. Lenfadenopati
7. Kollarda, omuz ve boyunda ağrı, sertlik, miyalji, artralji, sırt ağrısı
8. Döküntü, ürtiker, peteşi, kaşıntı

2.6.7. Hepatit B Aşısının Etkinliği ve Koruyuculuğu

Rekombinant HBsAg aşılarının koruyuculuğu %95 (%80-%90) civarındadır, koruyuculuk süresi 15 yılın üzerindedir ve booster doz gerekmez. Aşı şeması 3 dozdur ve koruyucu antikor seviyesi 10mIU/mL' nin üzeri olarak kabul edilmektedir. Başlangıçtaki anti-HBs titresi düşse bile virüsle karşılaşıldığında hızlı bir amnestik yanıt gelişmektedir (78). Çocukluk çağının diğer aşıları ile birlikte aynı anda güvenle yapılabilir. Yüzseksenbir klinik çalışmanın gözden geçirildiği 24.277 kişinin Engerix-B ve 8627 kişinin Recombivax HB Vax II ile aşılandığının bildirildiği bir çalışmada, her iki aşıda da önerilen pediatrik doz sırasıyla 10 ve 5 µg, erişkin doz 20

ve 10µg 'dır. 0, 1. ve 6. ayda 10µg dozda yapılan, üç doz aşılama ile %95.8 ve %94.3 koruyuculuk (serokonversiyon düzeyi ≥ 10 mIU/mL) sağlanmıştır. Çocuklar ve adolesanlarda koruyuculuk oranları %98' in üzerinde bulunmuştur. Hızlandırılmış aşılama şemalarında aşı aralarındaki süre kısa olduğundan antikor titresi düşük olabilir ve bu durumda dört doz (0, 1, 2 ve 12. ay) daha etkilidir (78) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: Erişkin ve bebeklerin Hepatit B aşısına antikor yanıtları

Doz	Bebekler %	Adölesan ve Erişkin %
1	16-40	20-30
2	80-95	75-80
3	98-100	90-95

Hepatit B aşısı ile primer immünizasyondan sonra birinci yıl içerisinde anti-HBs konsantrasyonlarının hızla, ilerleyen yıllar içerisinde daha yavaş bir oranda azaldığı gözlenmiştir. Üç kez aşılama sonrasında anti-HBs ≥ 10 mIU/mL saptanan çocukların %15-50' sinde 5-15 yıl sonra anti-HBs titrelerinin çok az miktarda saptandığı ya da saptanamayacak kadar azaldığı görülmüş (80, 79-85) erişkinler arasında ise bu oran, 5 yıl sonraki kontrolde %7-50 aralığında, 9-11 yıl sonraki kontrolde % 30-60 aralığında saptanmıştır (80-87). Ancak; hepatit B aşısı sonrası, antijen spesifik B ve T lenfositlerde klonal ekspansiyon meydana gelmekte, bunun sonucunda oluşan anamnestic yanıt ile <10 mIU/mL anti-HBs konsantrasyonunda da aşı koruyuculuğunun olduğu görülmüştür (80,88-92). Anti-HBs konsantrasyonu <10 mIU/mL olduğu saptanan kişilere, 2-4 hafta sonra ek doz aşı uygulanmış, bu kişilerin % 67-76 'sında anti-HBs konsantrasyonunun hızla ≥ 10 mIU/mL olduğu görülmüştür (80, 93-95). Bu bilgilerin ışığında, U.S ve Avrupa'da aşı çalışma grupları aşı sonrası rutin serolojik tarama ve ek (booster) doz aşı önermemekte, Hastalıkları Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control=CDC) tarafından aşı serisinin son dozundan sonraki ilk iki ay içerisinde antikor düzeyinin yeterli olduğunun gösterilmesi önerilen hasta grupları (96).

- Kan teması olan sağlık çalışanları
- İmmün yetmezliği olanlar
- Diyaliz hastaları

- Aşı deltoid bölge dışına uygulananlar
- HbsAg pozitif anneden doğan bebekler
- Kronik hepatit B hastalarının cinsel partnerleri dir.

DSÖ' nün önerileri doğrultusunda, üç doz aşının doğru ve uygun dozda uygulandığı rutin çocukluk çağı aşılması, benzer şekilde risk grubunda bulunmak nedeniyle aşılanan kişilerde rapel doz uygulamaya gerek olmadığı; ancak HIV pozitif hastalar ya da hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi immün yetmezlikli hastalarda anti-HBs konsantrasyonu azalacağından ek doz önerilmektedir (1).

2.6.8. Hepatit B Aşısına Yanıtsızlık

İkinci kuşak HBV aşılarının mükemmel etkinliğine rağmen, immünizasyon başarısız olabilir, bu gibi durumlarda saklama koşulları, uygulama hataları, 40 yaşın üzerinde olmak, sigara kullanımı, obezite, renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı ve immünsüpresyon gibi faktörler sorgulanmalıdır. 40 yaşından sonra primer aşılamaı takiben antikor seviyesi %90'ın altına, 60'lı yaşlarda ise %65-75' e kadar düşer. Bir başka önemli faktör, yanıtsızlarda var olan genetik dirençtir. HBsAg ile immünizasyona yanıtta antikor oluşumu otozomal dominant olarak eksprese edilen HLA klas 2 molekülleri tarafından kontrol edilir (97, 98). 2000 gramdan küçük bebekler aşılamaıya etkin yanıt vermezler. Eğer bu bebeklerin anneleri HBsAg (-)' ise, ilk doz için bebeklerin 2000 grama ulaşmaları beklenmeli, ancak; anne HBsAg (+)' ise HBIG (0,06ml/kg) ve aşı aynı anda farklı ekstremitelerden uygulanmalıdır. Preterm bebeklere 0, 1, 2. ve 12. aylarda olmak üzere dört doz aşı uygulanmalıdır. Aşıya yeterince yanıt oluşturamayan veya yanıtsız sağlıklı kişilerde primer seriyi takiben bir veya daha fazla aşı uygulaması önerilmektedir. Bir veya iki dozdan sonra yanıtı az veya yanıtsız kişilerin %25' i, üçüncü dozdan sonra ise %50' si koruyucu titre oluşturur (99). Ancak; ek doz aşılamaıya rağmen yanıt sağlanamayan kişilere HBIG yapılmalıdır.

2.6.9. Hepatit B Aşısında Kullanılan Adjuvantlar

Adjuvanlar; kendileri immünojen olmayan, antikor oluşturmayan ancak verildikleri antijenin immünojenitesini arttıran, güçlendiren maddelerdir (100, 101).

Adjuvanların genel olarak kullanım amaçları; iyice saflaştırılarak elde edilmiş veya rekombinant DNA tekniğiyle elde edilen antijenlerin immünojenitesini arttırmak, kısa sürede daha güçlü ve uzun süreli bir immün yanıt oluşturmak, primer immün yanıt elde edebilmek için gereken antijen miktarını ya da aşılama sayısını azaltmak ve bu yolla aşı maliyetini düşürmek, aşının yenidoğanlar, yaşlılar, immün yetmezliği olan kişilerde etkinliğini artırmak, antijenlerin mukoza tarafından alınımını güçlendirmek (mukozal immüniteyi uyarmak), hücrel immüniteyi uyarmak , kombine aşılar da antijen kompetitasyonunun engellenmesine yardım etmektir (101).

Ramon'un adjuvanları 1925 yılında tanımlamasından bir yıl sonra Glenny ve arkadaşları alüminyuma adsorbe edilmiş difteri toksoidi ile alüminyum tuzlarının adjuvan etkisini göstermiştir. O yıllardan günümüze alüminyum bileşikleri (alüminyum hidroksit $Al(OH)_3$ ile alüminyum fosfat $Al(PO)_4$ tuzları) en sık kullanılan aşı adjuvanı olmuştur (101, 102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın 1 Kasım 2008–30 Kasım 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve taburcu edilen tüm bebekler üzerinde, ileriye dönük olarak yürütülmesi planlandı. Bu süreler içerisinde serviste izlenen 650 bebeğin aileleri ile temasa geçildi. Bu bebeklerin yalnızca 150'si aşı sonrası anti-HBs titresini ölçümüne getirildi. Çalışma, takibe getirilen 150 bebek üzerinde yürütüldü. Çalışmaya Etik Kurul'un 23.12.2009 tarih ve 2009/8 sayılı onayı alınarak başlandı.

Değerlendirme kapsamına alınan 150 bebeğin gestasyonel yaşları, doğum tartıları, cinsiyetleri, hepatit B aşısının ilk dozunun uygulanma zamanı kaydedildi. Annelerin hepatit B immunizasyon durumu, aşı yapılıp yapılmadığı, hepatit B serolojisinin (HbsAg ve anti-HBs) bilinip bilinmediği öğrenildi. Erken membran rüptürü (>18 saat) ve immün sistem aktivasyonu oluşturabilecek sepsis, neonatal pnömoninin varlığı sorgulandı. Neonatal sepsis tanısı klinik bulguların yanında, lökopeni ya da lökositoz, trombositopeni, CRP pozitifliği ve kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi ile kondu. Solunum güçlüğüne klinik bulguları, akciğer dinleme bulguları ve göğüs röntgenogramında infiltratif patern ile enfeksiyonun laboratuvar bulgularının varlığı neonatal pnömoni olarak değerlendirildi. Hepatit B aşısına karşı immün yanıtı değiştirebileceği düşünülen taze donmuş plazma, intravenöz immunglobulin infüzyonu ve kan değişimi (exchange transfüzyon) ile diğer kan ürünleri transfüzyonu (eritrosit süspansiyonu, plazmaferez tekniği ile elde edilen trombosit süspansiyonu) yapılanlar, filgrastim (rekombinant insan granülosit- koloni uyarıcı faktörü, G-CSF) uygulanmışsa kaydedildi.

Çalışma için, bebeklerin demografik özellikleri, taşıdıkları risk faktörleri, uygulanan tedavi basamakları, kullanılan hepatit B aşı şeması, hepatit B aşısının başlangıç–bitiş tarihi, anti-HBs kontrol tarihi, anti-HBs titreleri, annelerin hepatit B immunizasyon durumları ve ailelerin iletişim bilgilerinin kaydedildiği bir değerlendirme formu oluşturuldu. Değerlendirme formu EK-1' de verilmiştir.

Serviste ve sağlam çocuk polikliniklerinde çalışan tüm sağlık personeline çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin takip ve tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

3.1.Çalışmaya Alınan Vakaların Aşılanması

Çalışmaya alınan bebekler, Sağlık Bakanlığı' nın 2006 yılında Hepatit B aşısı için yayınladığı genelgeye uygun olarak aşıldı. 2000 g altında doğan ve annelerinin Hepatit B durumları bilinmeyen bebeklere aşı ilk 24 saat içerisinde ve 1, 2, 12. aylarda olmak üzere 4 doz yapıldı. Annelerinin HBsAg'i (-) olan bebeklerde aşı uygulaması vücut ağırlıkları 2000g' ı geçince başlatıldı. Hepatit B aşısı 2000g üzerinde doğan bebeklerin tümüne 0, 1 ve 6 aylarda olmak üzere 3 doz olarak uygulandı

Hepatit B aşılmasında, 10mcg/0,5ml' lik Engerix B (GSK) aşısı kullanıldı. Bu aşı rekombinant DNA teknolojisıyla üretilen, maya kökenli, 2. kuşak bir aşıdır. HBs antijeninin zarf kısmının major polipeptid parçası olan SHBs (küçük) antijene karşı geliştirilmiştir. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak tiomersal kullanılmıştır. Aşı, tüm bebeklere kas içi yoldan uygulandı.

3.2.Anti-HBs lm ve Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamına alınan tüm yenidoğan bebeklerden son aşı dozlarından 3 hafta-1 ay sonra anti-Hbs titrasyonu ölümü için, steril koşullar sağlanarak, CPDA-1(citrate-phosphate-dextrose-adenine-1) içeren biyokimya tüplerine 1 ml kan rneği alındı. Örnekler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı' na gönderildi. Öncelikle 10.000 RCF (relative centrifugal force)' de 10 dakika santrifüj edilen örnekler, burada Abbott firmasının Axsym system cihazıyla, mikropartikül enzim immünolojik test teknolojisiyle çalışılarak, Hepatit B yüzey antijeni (anti-HBs) antikoru kantitatif olarak tayin edildi. 10.0 mIU/mL' den daha düşük konsantrasyonlardaki numuneler nonreaktif, 10.0 mIU/mL ve daha yüksek konsantrasyonlardaki numuneler reaktif kabul edildi.

Anti-Hbs düzeyleri 0-1000 mIU/mL arasındaki değerlerde yer aldı. 1000 mIU/mL üzerindeki değerler için sonuç verilemediği için istatistiksel değerlendirme

açısından anti-HBs düzeylerinin gruplandırılarak incelenmesi planlandı. Buna göre; grup 1 anti-HBs düzeyi: <10mIU/mL (nonreaktif), grup 2 anti-HBs düzeyi: 11-100 mIU/mL (zayıf yanıt verenler), grup 3 anti-HBs düzeyi: 101-500 mIU/mL, grup 4 anti-HBs düzeyi: 501-999 mIU/mL ve grup 5 anti-HBs düzeyi: 1000mIU/mL ve üzeri olarak belirlendi.

3.3. Çalışma Grubunun Özellikleri ve Belirlenen Risk Faktörleri

Çalışma kapsamına aldığımız yenidoğan bebeklerin anti-HBs titreleri aşağıda belirlenen özelliklerine ve risk faktörlerine göre incelendi ve 5 grup altında toplanan antikör düzeyleri üzerine dağılımı karşılaştırıldı;

- Preterm (gestasyonel yaş<37 hafta) doğanlar
- Term (gestasyonel yaş≥37 hafta) doğan bebekler
 - Hiçbir sağlık sorunu bulunmayan anne yanında takip edilen bebekler
 - Solunum distresi, konjenital malformasyon, enfeksiyon ve indirek hiperbilirubinemi gibi tanılarla yoğun bakımda izlenen bebekler
- Doğum tartısı <2000 g altında doğan bebekler
- Neonatal sepsis ya da neonatal pnömoni tanısı alanlar
- Annelerinde erken membran rüptürü saptanan bebekler
- Annelerinin hepatit B serolojisi bilinmeyen bebekler
- Annelerinde anti-HBs + olan ya da hepatit B immünizasyonu yapılmış olan bebekler
- Annelerin HBsAg'inin + olduğu bebekler
- İntravenöz immünglobülin, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu ve plazmaferez yoluyla elde edilmiş trombosit süspansiyonu gibi kan ürünlerinden biri veya birkaçı uygulanmış bebekler

- İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanmış bebekler
- Filgrastim uygulanan bebekler

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız gruptaki veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Bağımsız değişkenlerden oluşan veri setleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile Spearman Korelasyon ve Kolmogorov-Smirnov testlerinden yararlanıldı. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapıldı. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı tarafından neonatal dönemde izlemi yapılan ve hepatit B immunizasyon süreci tamamlanmış 150 bebek ile yürütüldü.

Çalışmaya alınan 150 olgunun 105' i term (≥ 37 hafta) (%70), 45 'i preterm (< 37 hafta) (%30) idi. Çalışma grubundaki olguların ortalama doğum ağırlıkları $2836 \pm 769,9$ g (en az 990 g, en fazla 4865g) ve ortalama gestasyonel yaşları $36,89 \pm 3,073$ hafta (en küçük 26 hafta, en büyük 42 hafta) olarak saptandı. Term bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $38,56 \pm 1,2$ hafta ve doğum tartısı $3182 \pm 544,8$ g' idi. Preterm olguların ortalama gestasyonel yaşı $32,97 \pm 2,4$ hafta ve doğum tartısı $2025 \pm 589,32$ g' idi. Doğum tartılarına göre düşük doğum tartılı (< 2500 g) 45 bebek ve çok düşük doğum tartılı (< 1500 g) 8 bebek vardı. Doğum tartısı 2000g altında olan 21 (%14) bebek mevcuttu. Çalışmaya alınan 150 olgunun 76'sı erkek (%50,7), 74'ü kız (%49,3) idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma grubunu oluşturan olguların demografik özellikleri

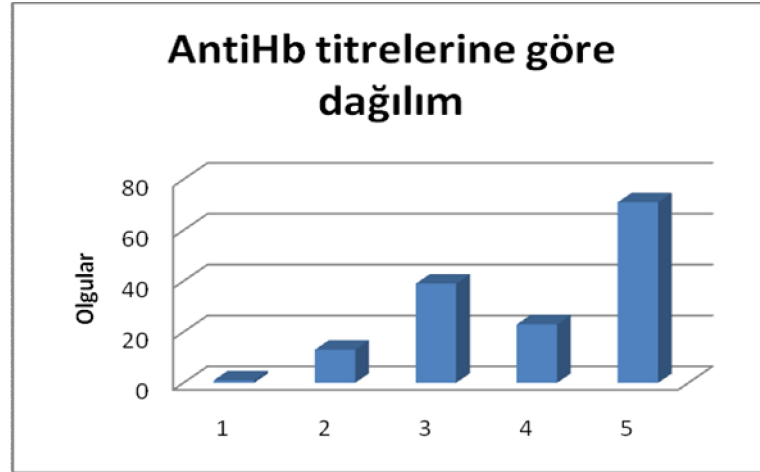
Demografik Özellikler	N	Cins (K/E)	Doğum Ağırlığı Mean \pm SD Minimum- maksimum	Gestasyonel Yaş Mean \pm SD Minimum- maksimum
Tüm Bebekler	150	74/76	$2835 \pm 769,9$ 990-4865	$38,88 \pm 3,07$ 26-42
Term Bebekler (≥ 37 hafta)	105	50/55	$3182 \pm 544,8$ 1630-4865	$38,56 \pm 1,2$ 37-42
Preterm Bebekler (< 37 hafta)	45	24/21	$2025 \pm 589,32$ 990-3690	$32,97 \pm 2,49$ 26-36
LBW (< 2500 g)	45	25/20	$1885 \pm 428,22$ 990-2490	$33,48 \pm 2,94$ 26-38
VLBW (< 1500 g)	8	5/3	$1192 \pm 167,82$ 990-1460	$29,62 \pm 2,72$ 26-34

Çalışmaya alınan 150 bebeğin serokonversiyon oranı (anti-HBs \geq 10mIU/mL) %97,33 olarak saptandı. Preterm bebeklerde bu oran %95,5; term bebeklerde %98,05' idi. Serokonversiyon ikisi preterm olan 4 olguda sağlanamadı.

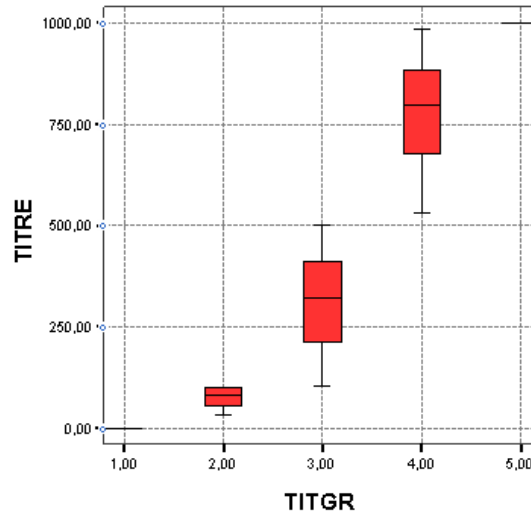
Olgular anti-Hbs titrelerine göre gruplandırıldıklarında 1. gruptaki (anti-HBs< 10mIU/mL) olguların tümünün anti-HBs titresini negatif idi. 2. grupta yer alan olguların anti-HBsAg ortalama düzeyi 73,84 \pm 27,06; 3. grupta 313,23 \pm 114,91 ve 4. grupta 762,6 \pm 141,21 mIU/ml saptandı. Anti-HBs>1000mIU/mL üzerinde olanlar için (Grup 5) ayrı ayrı sayısal değer verilmediğinden ortalamaları alınmadı. Aşı ilk dozu en erken birinci, en geç yedinci gün yapıldı. Son doz uygulamadan ortalama 1 ay sonra alınan kan örneklerinden elde edilen anti-Hbs titrelerinin düzeylerinin dağılımını incelendi. (Tablo 4.2, Şekil 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.2. Olguların anti-HBs titrelerinin düzeylerinin dağılımı

Gruplar	Anti-HBs Titreleri (mIU/MI)	Anti-HBs median değerleri	Olgu Sayıları n=150	Olguların % si
Grup I	0-10	Negatif	4	%2.7
Grup II	11-100	73,84 \pm 27,06	13	%8.7
Grup 3	101-500	313,23 \pm 114,91	39	%26
Grup 4	501-999	762,6 \pm 141,21	23	%15.3
Grup 5:	1000 ve üzeri	1000	71	%47.3

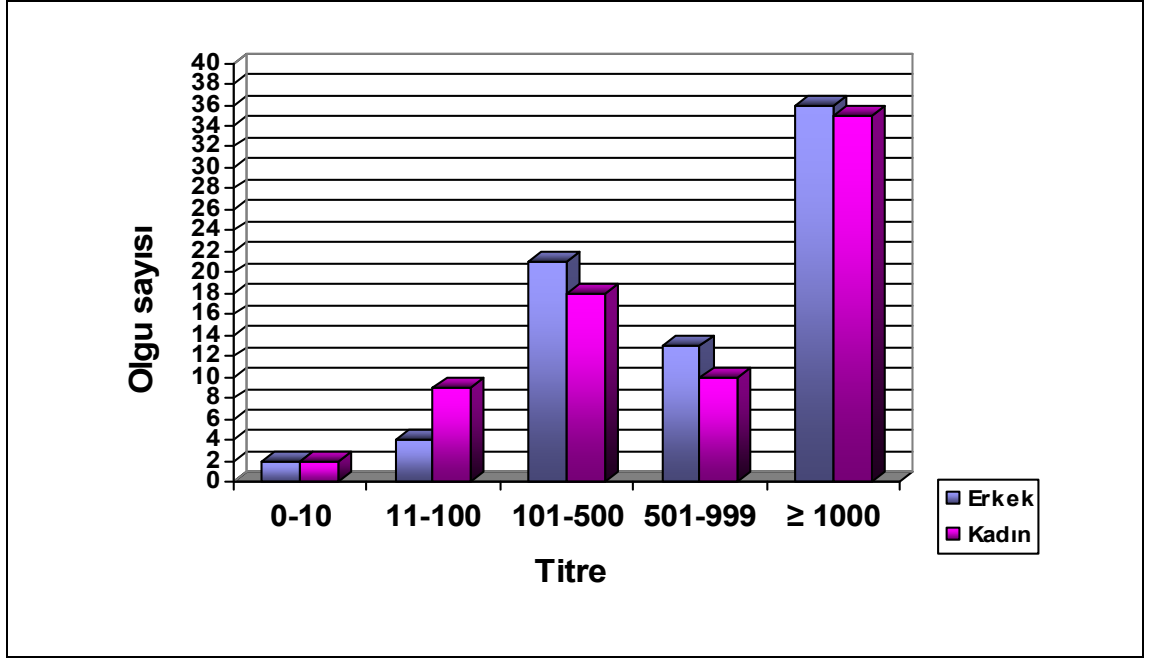


Şekil 4.1. Anti-HBs düzeylerine göre 5 gruba ayrılan olguların dağılımı



Şekil 4.2. Grupların anti-HBs median değerleri

Anti-HBs titreleri ve cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkek ve kızlar arasında elde edilen antikor titrelerinin dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (şekil 4.3)

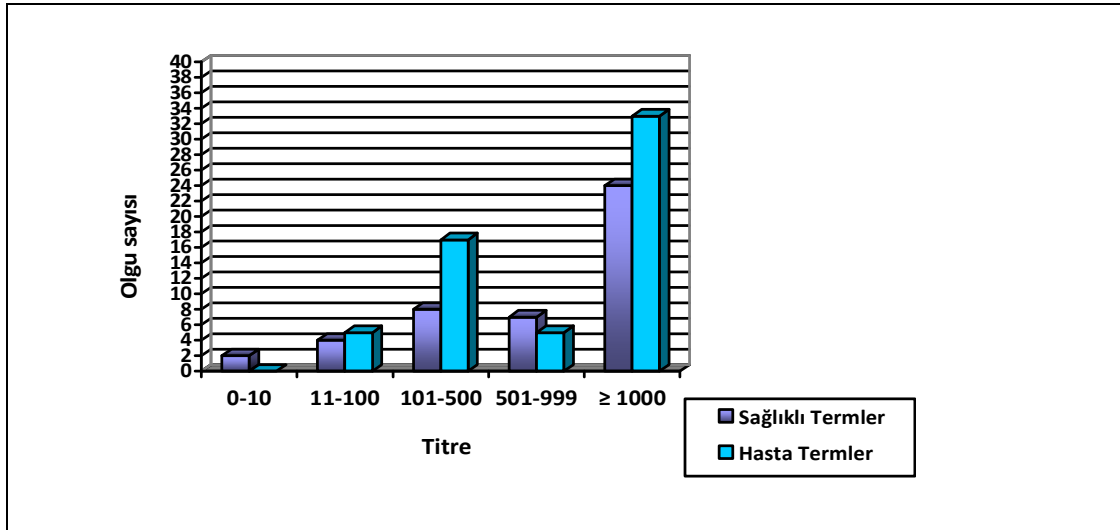


Şekil 4.3:Cinsiyetlere göre antikor titrelerinin dağılımı

Çalışmaya alınan 105 term bebeğin 45 (%42,8)'inde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı. Geriye kalan 60 bebeğin 25'inde indirek hiperbilirubinemi mevcuttu. Bu bebeklerin 2'sine kan değişimi uygulandı. 2 bebek konjenital kalp hastalığı, 1 bebek koanal atrezi, 1 bebek bronkojenik kist, 1 bebek meningomyelose, 1 bebek ventrikülomegali, 1 bebek yarık dudak, 2 bebek enfeksiyon ve 26 bebek solunum sıkıntısı nedeniyle servisimizde yatırılarak izlendi. Term bebeklerin antikor dağılımları değerlendirildiğinde, risk faktörü olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.3, şekil 4.4)

Tablo 4.3: Term bebeklerin tanılarına göre dağılımı

	n=60
Konjenital malformasyonlar (koanal atrezi, bronkojenik kist, konjenital kalp hastalıkları, meningomyelose, ventrikülomegali, yarı damak)	7
İndirek hiperbilirubinemi	25
Enfeksiyon	2
Solunumsal hastalıklar (neonatal pnömoni, yenidoğanın geçici takipnesi)	26
Anne yanında izlenen bebekler	45

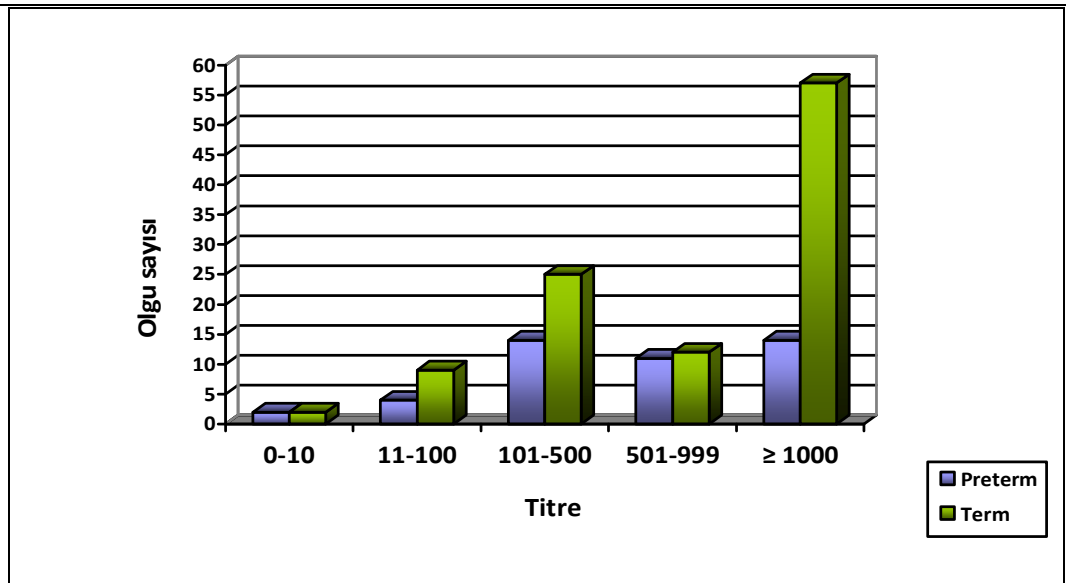


Şekil-4.4: Term bebeklerin titrelerine göre dağılımı.

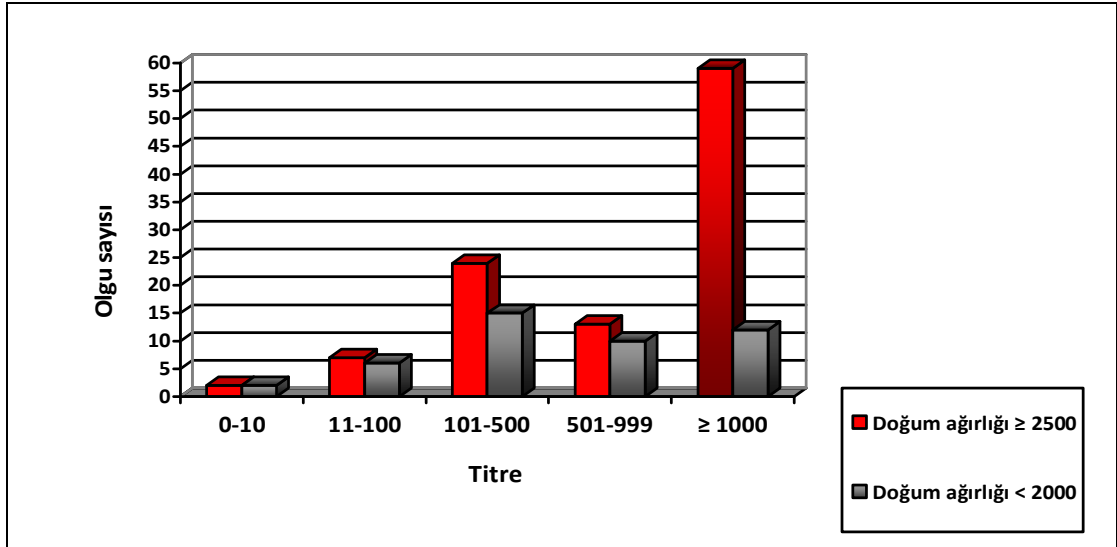
Çalışmamızda 45 olgu (%30) 37 haftadan daha düşük doğum haftasına sahipti. Bu olgulardan 2' sinde elde edilen antikor titresi < 10mIU/mL olarak, 43 olgu'da > 10mIU/mL olarak saptandı. Çalışmamızda 105 (%70) olgunun doğum

haftası ≥ 37 ' idi. Bu olgulardan 103'ünde anti-HBsAg düzeyi $> 10\text{mIU/mL}$, 2'inde $< 10\text{mIU/mL}$ olarak saptandı. Elde edilen serokonversiyon oranları sırasıyla %95,5 ve %98,1' idi. Preterm ve term olguların gruplandırılmış anti-Hbs düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildiğinde, $r=4,38$; $p<0,001$ olarak elde edildi. Bu veriye göre, doğum haftası arttıkça elde edilen antikor titrelerinin miktarının arttığı görüldü.

Çalışmamızda doğum tartısı $<2000\text{g}$ olan 21 (%14) olgu bulunmaktaydı. Hepatit B immunizasyon programı ≥ 2000 gram olan 129 olguda (%86) 3, doğum ağırlığı $<2000\text{gram}$ olan 21 olguda (%14) 4 doz olarak uygulandı. Elde edilen serokonversiyon oranları sırasıyla %95,23 ve %97,67' idi. Doğum tartısı ile gruplandırılmış anti-Hbs düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendiğinde, $r=0,218$ ve $p<0,01$ olarak elde edilirken; gestasyonel yaşın gruplandırılmış anti-Hbs düzeyleri ile ilişkisi $r=0,255$ ve $p<0,01$ olarak değerlendirildi. Bu verilere göre, doğum tartısı ve gestasyonel yaş arttıkça elde edilen antikor titrelerinin anlamlı oranda arttığı görüldü (şekil 4.5-4.6).



Şekil 4.5: Gestasyonel haftalara göre antikor titrelerinin dağılımı



Şekil 4.6: Doğum tartılarına göre antikor titrelerinin dağılımı

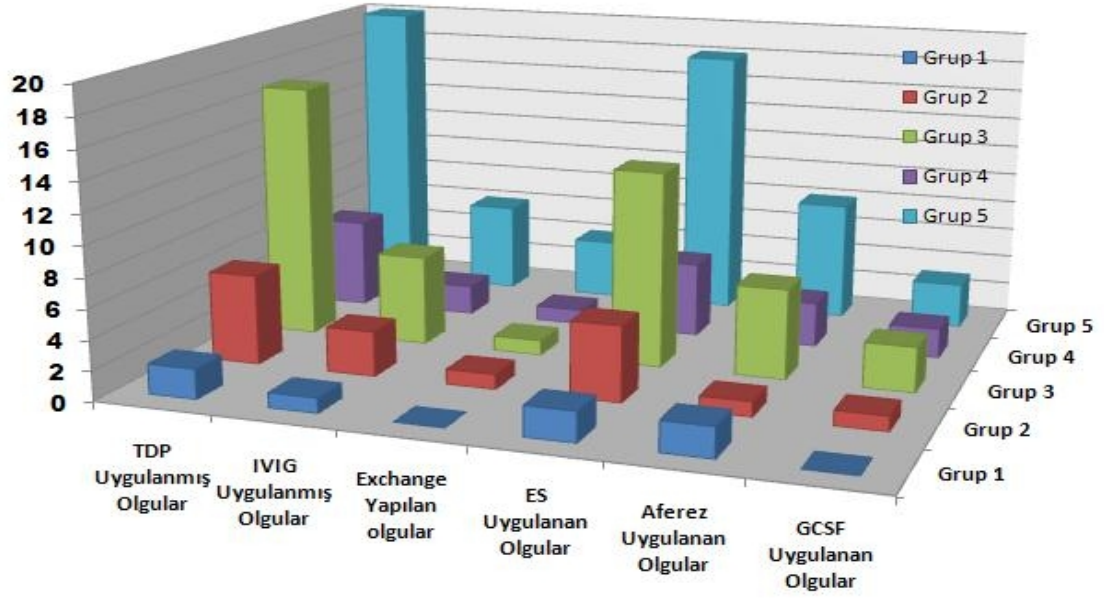
Çalışmamızda 51(%34) olguya taze donmuş plazma uygulanmış, 18(%12) olguya IVIG verilmişti. 7(%4,6) olguda indirek hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılmış, 43(%28,6) olguya eritrosit süspansiyonu, 20(%13,3) olguya aferez tekniği ile hazırlanmış trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştı. Lökopeni nedeniyle GCSF (filgastrim) verilmiş olan 9(%6) olgu mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo.4.4:Anti-HBs yanıtını etkileyebilecek faktörlerin gruplara göre dağılımı

Olgular	TDP n=51	IVIG n=18	Kan değişimi n=7	Eritrosit süsp n=43	Tromboferez n=20	GCSF (filgastrim) n=9
Grup 1	2	1	0	2	2	0
Grup 2	6	3	1	5	1	1
Grup 3	17	6	1	13	6	3
Grup 4	6	2	1	5	3	2
Grup 5	20	6	4	18	8	3

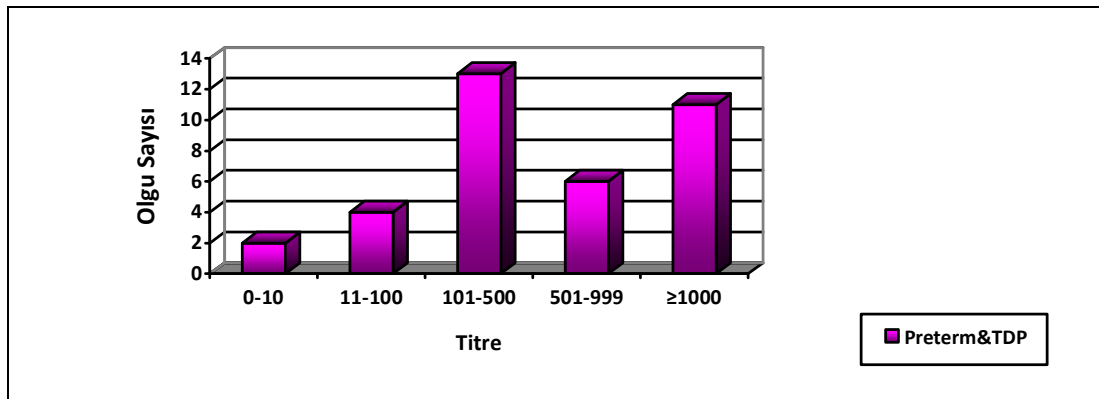
Antikor yanıtı bakımından olumsuz etki yaratabileceği düşünülen bu uygulamalara maruz kalan bebeklerde anti-HBs titreleri incelendi. Herbir

uygulamanın anti-HBs düzeylerinde gruplar arasında anlamlı dağılım gösterip göstermediği değerlendirildi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Uygulama yapılan olguların titrelere göre dağılımı

Çalışmamızda yer alan 45 preterm olgunun 36'sına taze donmuş plazma uygulandı. Bu olguların antikor titrelerine göre dağılımları şekil 10'da görülmektedir. Taze donmuş plazma alan preterm ve term olguların anti-HBs düzeylerinin gruplara dağılımı farklı bulunmadı ($p>0,05$) (şekil 4.8).



Şekil 4.8:Preterm ve TDP uygulanmış olguların antikor dağılımı

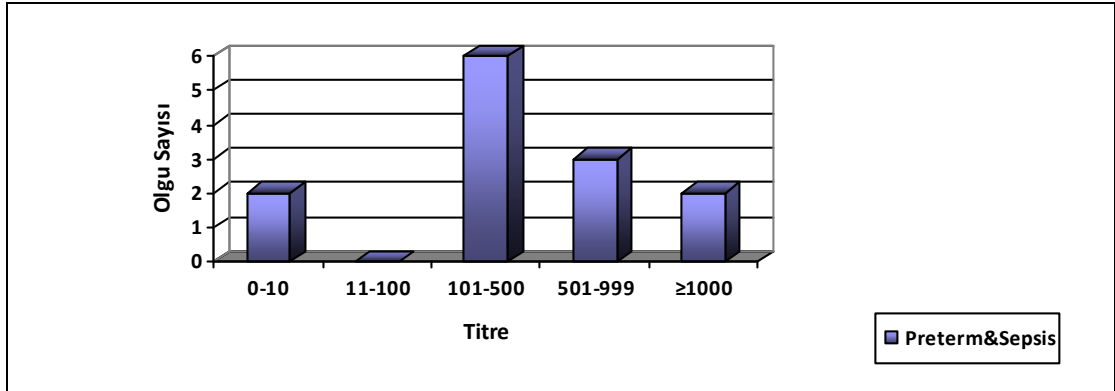
Kan değişimi uygulanan preterm olgular ve term olguların gruplandırılmış anti-HBs düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendiğinde, $r=0,316$ ve $p>0,05$ olarak elde edildi. Kan değişimi uygulamasının elde edilen antikor değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Neonatal sepsis, pnömoni gibi enfeksiyonu olan ya da annesinde erken membran rüptürü mevcut olup enfeksiyon riski taşıyan bebeklerde, bu sorunların Hepatit B aşısına karşı antikor yanıtını etkileyip etkilemediği araştırıldı. 14(%9,3) olgu sepsis, 12(%8) olgu pnömoni tanısıyla izlenmiş ve 11(%7,3) olgunun annesinde erken membran rüptürü (EMR) saptanmıştı (Tablo 4.5). Bu olgulara Hepatit B aşısı ilk dozu yapılma zamanı ortalama 3,08 gündü (en erken 1-en geç 7.gün).

Tablo 4.5: Risk faktörü taşıyan bebeklerin gruplara dağılımı

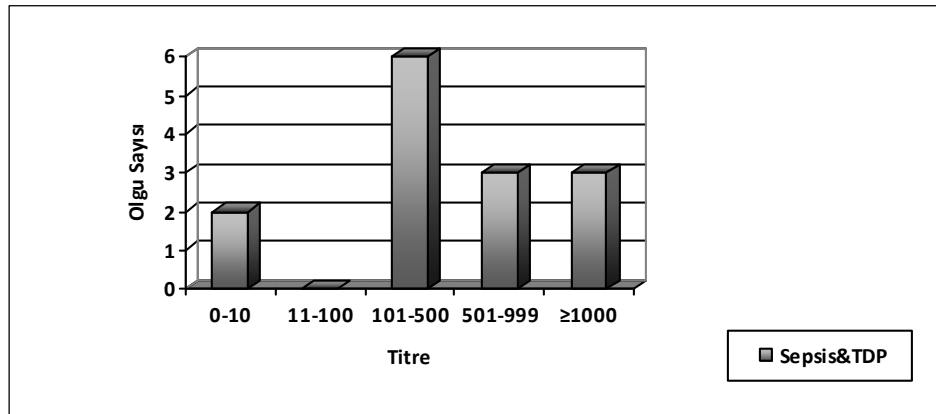
Gruplar	Anti-HBs yanıtını oluşturmada riskli olarak kabul edilen durumlar			
	Sepsis	Pnömoni	EMR	Term/Preterm
Grup 1	2	1	0	2/2
Grup 2	0	0	2	9/4
Grup 3	6	3	5	25/14
Grup 4	3	2	1	12/11
Grup 5	3	6	3	57/14

Çalışmaya alınan olgular, antikor yanıtını etkileyebilecek çoklu risk faktörleri açısından tekrar değerlendirildi; gestasyonel yaşa göre preterm olan ve sepsis tablosunda izlenen 12 hastanın antikor titrelerine göre dağılımlarına bakıldığında; 11’inde saptanan antikor değerinin $\geq 100\text{mIU/mL}$ olduğu görüldü. 1 bebekte antikor yanıtı gelişmedi (şekil 4.9).



Şekil-4.9:Sepsis tanısıyla izlenen preterm olguların antikor dağılımı

Çalışmamızda yer alan 14 sepsis tanılı olgunun tamamına, tedavinin bir parçası olarak taze donmuş plazma uygulandı. Bu olgulardan yalnızca 2'sinde anlamlı ölçüde antikor düzeyi elde edilemedi (anti-Hbs < 10mIU/mL). Bu iki olguda prematürite, düşük doğum tartısı olmak gibi ek risk faktörleri de mevcuttu. Şekil 4.10' da bu olguların dağılımları görülmektedir.



Şekil 4.10:Sepsis tanısı ile izlenen ve TDP uygulanmış olguların antikor dağılımı

125 olgunun (%83,3) annesinin hepatit B bağışıklık durumu bilinmiyor ya da negatif olarak saptanmış; 25 (%16,6) olgunun annesinin hepatit B aşısı pozitif ve anti-HBs antikor düzeyleri koruyucu sınır olan ≥ 10 mIU/ mL olarak belirlenmişti. Annelerine hepatit B aşısı uygulanmış ve serokonversiyon elde edilmiş annelerin

bebeklerinde antikor düzeyinin anlamlı düzeyde azalmadığı görüldü ($p=0,065$),(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Anne bağışıklığının bebek bağışıklığı ile ilişkisi

	Anne HBV Durumu	25	Median	75	P
TİTRE	Var	201	430	1000	P>0,05
	Yok	344	1000	1000	

Mann Whitney U

5.TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonları, sıklığı, kronik karaciğer hastalığı ve kanser gibi komplikasyonları nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Yüksek endemik alanlarda HBV' nin en sık bulaş şekillerinin perinatal yol veya özellikle erken çocukluk döneminde sık görülen horizontal yol olması nedeniyle, HBV ile savaşta etkili ulusal aşı şemaları oluşturmak zorunluluğu doğmuştur. 2008 yılında, hepatit B aşısı 177 ülkenin ulusal aşı şeması içerisine alınmış, daha önce tüm dünyada % 27 olan hepatit B aşılama oranı %69' a ulaşmıştır (70).

Hepatit B aşısı, tüm ülkelerde benzer bir uygulamayla 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz uygulanmış, bu şema sonrasında aşılanan infantların %95' inde koruyucu düzeyde anti-HBs elde edildiği görülmüştür. DSÖ, tüm ülkelerin endemisite özelliklerine göre kendi aşılama programlarını oluşturmalarının uygun olacağını belirtmiştir(1).

Hepatit B aşısı, yüksek serokonversiyon elde edilen bir aşı olmasına karşın, birtakım etkenlerin aşının etkinliğini azaltabileceği düşünülmüştür. Bu etkenlerin başında prematürite ve düşük doğum ağırlığı gelmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 1994 yılında, HBsAg (-) annelerden doğan, doğum ağırlığı 2000 g'ın altındaki bebeklerde, hepatit B aşısı başlangıç dozunun, bebek 2000 g oluncaya kadar ya da doğumdan sonraki 2. aya kadar ertelenmesini önermiştir (103). Bu önerinin yapılmasında, Hong Kong ve Tayland'dan bildirilen, prematür yenidoğanların doğumdan hemen sonra aşılanmaları sonucu düşük bağışıklık elde edildiğini bildiren yayımların etkisi olmuştur (104,105). Losonsky ve ark.(106), 1000 gramın altındaki bebeklerde, ilk dozun doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde uygulandığı üç doz aşı sonrasında koruyuculuk oranını %71, 1000–1500 gram aralığında %86, 1500 gramın üzerinde %97 saptamış, uygulanacak ilk dozun 1700 gram üzerine ertelenmesini önermişlerdir. Ancak; HBsAg (+) annelerin bebeklerinde ya da anne hepatit B bağışıklığının yeterli ölçüde değerlendirilemediği, yüksek–orta endemik bölgelerde, 2000g' ın altındaki bebeklerin, aşılanmak için tartı almalarının

beklenmesinin uygun olmayacağı, dördüncü bir booster doz yapılarak antikor titresinin kontrol edilebileceği belirtilmiştir (107)

Yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler sık kan transfüzyonları, kan değişimleri, plazma infüzyonları, IVIG uygulamaları gibi aşuya karşı immün yanıtı değiştirebilecek çeşitli uygulamalara maruz kalmaktadırlar. Bu gibi faktörlerin aşuya karşı immün yanıtın oluşumundaki net etkileri bilinmemektedir ve yeterli bağışıklığın oluşabileceği konusunda endişe duyulmaktadır. Buna ek olarak, immünizasyon amacıyla uygulanan enjeksiyon sayısı, aile ve pediatristlerde endişe yaratmakta, preterm infantlarda rutin aşılama takviminin ertelenmesine yol açmaktadır(108).

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinden taburcu ettiğimiz, Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı genelgeye uygun olarak aşılanmış 150 bebek immün yanıtı değiştirebilecek risk faktörleri yönünden incelenmiştir. Belirlenen risk faktörlerinin hepatit B immunizasyonu tamamlandıktan sonra serokonversiyon üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen preterm ve term bebekler, Sağlık Bakanlığı'nın ilk kez 1998 yılında yayınladığı ve son olarak 2006 yılında, 2000 gram altında doğan bebekler için yeniden düzenlediği genelgeye uygun şekilde aşılandı (71). Çalışmaya alınan 150 bebeğin serokonversiyon oranı (anti-HBs \geq 10mIU/mL) %97,33 olarak saptandı. Preterm bebeklerde bu oran %95,5; term bebeklerde %98,05' idi. Doğum tartısı ve gestasyonel yaş arttıkça elde edilen antikor titrelerinin anlamlı oranda arttığı görüldü.

Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı < 2000 gr olan 21 olgu (%14) mevcuttu. Bu bebeklere, annelerinin hepatit B serolojileri bilinmediğinden, 0, 1, 2 ve 12. aylarda olmak üzere dört doz hepatit B aşısı uygulandı. Dört doz aşılama sonrasında 990g ağırlığındaki bir bebekte koruyucu düzeyde antikor titresini elde edilemedi. Bu bebeğe, yeniden üç doz hepatit B aşısını içeren bir şema uygulanması ve bu üçlü şemanın sonrasında 2 ay içerisinde antikor değerlendirmesi yapılması planlandı. Çalışmamızda <2000g olan bebeklerde serokonversiyon oranı %95,2 olarak saptandı.

Benzer şekilde, Golebiowska ve ark.(109)' ları yaptıkları bir çalışmada, ağırlıkları 700-2460 g aralığında değişen, doğum haftaları 25-36 haftalar arasında bulunan 64 preterm bebeğin 0, 1, 2 ve 12. aylarda 10 mcg' lık Engerix B ile aşılandıklarında, ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde immün yanıtın, >2000gr olan bebeklere göre çok zayıf olduğunu, ancak; 12.ayda yapılan rapelin ardından bakılan antikor düzeylerinin %98,4 oranında koruyucu düzeye ulaştığını bildirmişlerdir. Ballesteros-Trujillo ve ark(110), doğum ağırlığı 2000g' ın altında olan 29 prematür yenidoğan ile yaptıkları çalışmada dört doz aşı sonrasında bakılan antikor düzeylerini %89,7 saptayarak, koruyuculuk elde ettiklerini belirtmişken, Sadeck ve ark (111). bu oranı %92,6 olarak saptamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, anne hepatit B durumunun bilinemediği prematüre yenidoğanlara dört doz hepatit B aşısı uygulamanın yeterli serokonversiyon sağlayacağı sonucuna vardık.

Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70'ini preterm yenidoğanlar oluşturmaktadır (107). Preterm doğum sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarla bildirilmektedir. 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde canlı doğan bebeklerin %7,6'sının doğum ağırlığı 2500g' ın, %1,1'inin doğum ağırlığı ise 1500 g'ın altında doğduğu saptanmıştır. Türkiye'de her yıl doğan yaklaşık 1.3 milyon bebekten en az 130.000'inin preterm ve düşük doğum ağırlıklı olduğu, gebeliklerin %7-10'unda görülen preterm doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin yaklaşık olarak %75-80'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir (112).

- Preterm bebekler, özellikle 28. gebelik haftasından küçük doğanlar, term yenidoğanlara göre 5-10 kat daha fazla enfeksiyon sıklığına sahiptir. Sınırdaki preterm olarak kabul edilen 34-36 haftalık yenidoğanlar ise, sağlık problemleri yönünden genel olarak term yenidoğanlarla benzer risklere sahip olmakla birlikte, neonatal sepsis şüphesi ile istatistiksel olarak daha yüksek oranda değerlendirildikleri de gösterilmiştir (10,12). İmmün sistemi oluşturan tüm hücrelerde fonksiyonel kapasite azdır. Yetersiz PMNL (polimorf nüveli lökosit) ve monosit kemotaksisi, azalmış fagositoz ve hücre içi öldürme işlevi, kompleman ile ilgili eksiklikler, makrofajların antijeni tanıma, T lenfositlerine sunma işlevinde yetersizlik, azalmış antikor sentezi, düşük fibronektin ve adezyon molekülleri, yetersiz sitokin üretimi gibi eksiklikler

yenidoğan bebeklerin enfeksiyonlara karşı duyarlılığını arttıran faktörlerdir (113). Hepatit B aşısında immünojen madde olarak hepatit B yüzey proteini kullanıldığından, aşıya karşı gelişen yanıt bu mekanizmayla sağlanır. Protein yapısındaki bu antijenler dendritik hücreler gibi antijen prezente eden hücrelerce işlendikten sonra önce Th hücrelerini uyarır. Daha sonra T lenfositleri, B lenfositlerini uyarır. B hücreleri proliferer olur ve antikor üreten hücreler haline alarak, antikor salgırlarlar. Bu mekanizmada antijenik uyarı sonucu bazı B lenfositler bellek hücrelerine dönüşerek aşı ile ikinci karşılaşmada daha güçlü immün yanıt oluşmasını sağlar. Antijen prezentasyonunda yetersizlik, T hücre regülasyonunda bozulma, azalmış IgA, IgM ve IgG, bozulmuş antikor fonksiyonu gibi nedenler, preterm bebeklerde hepatit B aşılama programında değişiklikler yapılmasını gerektirmiştir.

APA, 1994 yılında yayınladığı ve 1998 yılında teyit ettiği bildiriye, düşük doğum ağırlıklı ve düşük doğum haftalı bebekler için hepatit B aşılmasına ilişkin değişiklikler yapmıştır. Bu bildiriye göre; 2000g'ın altında ve hepatit B Ag (-) annelerden doğan bebeklerde hepatit B aşısı başlangıç dozunun, vücut ağırlığının 2000 g'a ya da yaşı 2. aya ulaştığı zamana ertelenmesi, kalan iki dozdan ilkinin, birinci dozdan 1-2 ay sonra, üçüncü dozun ise 6-18 aylar arasında yapılması önerilmiştir (113).

Sadeck ve Ramos (111)' un 2004 yılında yaptığı çalışmada, anne hepatit B durumunun bilinemediği bölgelerde, preterm yenidoğanların hepatit B aşılmasının dört doz uygulanması şeklinde yapılması önerilmiştir. Bunun yanında, Losonsky ve ark.(106)' larının 1999 yılında yayınladıkları çalışmada, anne hepatit B durumu bilinen, <2000 g altındaki preterm yenidoğanlarda, başka risk faktörleri de yok ise (sepsis, solunum desteği gibi), hepatit B aşısının ilk dozunun uygulanması için bebeğin 2000 g'a ulaşmasının beklenmesi ve üç doz aşı uygulanmasını önermektedir.

Bizim çalışmamızda 45 olgu (%30) 37 haftadan daha düşük doğum haftasına sahipti. Bu olgulardan 2' sinde (%4,5) elde edilen antikor titresi <10 mIU/mL olarak, 43 olgu'da (%95,5) > 10mIU/mL olarak saptandı. Çalışmamızda 105 (%70) olgunun doğum haftası \geq 37 haftaydı. Bu olgulardan 103 (%98,1)' ünde anti-HBsAg düzeyi

>10 mIU/mL, 2 (%1,9)' sinde < 10mIU/mL olarak saptandı. Çalışmamızda, doğum ağırlığı esas alındığında 2000 g' ın altındaki olgular, anne hepatit B durumu bilinmediğinden, 0, 1, 2 ve 12. aylarda dört doz olarak aşılandı. Bu aşılama şemasıyla yeterli serokonversiyon sağlandığı görüldü. Ayrıca; term ve preterm bebeklerin antikör titrelerine göre dağılımları değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı.

Benzer olarak Omeneca ve ark. (108)' larının 2005 yılında yayınladıkları 24 ve 36 haftalar arasındaki 94 preterm ve 92 term hastayı değerlendirdikleri çalışmada, 2, 4 ve 6. aylarda uygulanan hepatit B aşısı sonrası immünizasyon oranları; pretermelerde %93.4 ve term bebeklerde %95.2 olarak saptanmıştır. Golebiowska ve ark. (109)' larının 1998 yılında yayınladıkları; 25 ve 36 haftalar arasındaki, 64 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, 0, 1,2 ve 12. aylarda uygulanan hepatit B aşısı sonrası immünizasyon oranı %98,4 olarak saptanmıştır. Kirmani ve ark. (115)' larının, 2002 yılında yayınladıkları; ulusal aşı şemalarına göre aşılanmış preterm ve term olguların, aşılanmadan 7 yıl sonraki takiplerinde elde edilen antikör titrelerinin değerlendirildiği çalışmada, preterm olguların antikör titrelerinin, koruyucu sınırlar içerisinde olmakla birlikte, term olgulara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, doğum ağırlığı <2000 g olan ve doğum haftası < 37 hafta olarak değerlendirilen 20 (%13,3) olgu bulunmaktaydı. Bu olguların 19 (%95)' unda anti-HBsAb titresi > 10mIU/mL olarak saptandı. Doğum ağırlığı \geq 2000 gram ve doğum haftası < 37 hafta olan olgu sayısı 25 (%16,6)' idi. Bu olgulardan 24 (%96)'ünde anti-HBsAb titresi > 10mIU/ mL olarak bulundu. Doğum ağırlığı farklı preterm olguların tümünde, uygulanan aşı şemasıyla elde edilen koruyucu antikör düzeylerinin benzer oranlarda olduğu görüldü.

Term ve preterm yenidoğanların immün sistemlerindeki yetersizlikler, kolaylaştırıcı faktörler de eklendiğinde, onları enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu nedenle yenidoğan immünitesini desteklemek için bazı uygulamalar gündeme getirilmiştir. Bunlar intravenöz immünglobülin, TDP ve G-CSF' dir. TDP, labil pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarını yeterince koruyabilecekleri bir sürede ve uygun bir ısıda dondurularak tam kan veya aferezle toplanan plazmadan transfüzyon amacıyla hazırlanan komponenttir. Bu komponent stabil koagülasyon faktörlerini,

albümin ve immünglobulinleri normal plazma düzeylerinde içerir. Bizim çalışmamızda 51 (% 33.77) olguya taze donmuş plazma uygulandı. Bu hastaların 2 (%3,92)'sinde elde edilen anti-HBs titresini koruyucu düzeyin altında saptandı. TDP uygulamasının, hepatit B aşısı sonucu elde edilen antikor miktarını azaltmakla birlikte anlamlı ölçüde değiştirmediği görüldü ($p=0,052$). Acunaş ve ark. (116)'nın 67 sepsis şüpheli yenidoğana taze donmuş plazma ve intravenöz immünglobülin vererek serum immünglobülin G, A, M, C4 ve fibronektin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, serum IgG ve alt gruplarında artış olmadığı gösterildi.

Bizim çalışmamızda, 18(%12) olguya intravenöz immünglobülin (IVIG) uygulandı. Elde edilen antikor titrelerinden IVIG uygulanan vakalarda oluşan antikor değerlerinde azalma olmakla birlikte, koruyucu düzey olan titre değerinin (≥ 10 mIU/mL) altına düşmediği görüldü. Literatürde intravenöz immünglobülin uygulamasının aşı yanıtı üzerine etkisini ele alan çalışma bulunmasa da Heidt ve ark. (13) yaptıkları çalışmada intravenöz immünglobülin uygulamasının B lenfositlerin çoğalması ve immünglobülin salgılaması üzerine doğrudan etkide bulunmadığı, oluşacak antikor yanıtını T yardımcı lenfositler üzerinden dolaylı olarak azalttığı ancak, engelleyemediği gösterilmiştir. Bu bilgi, bizim çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz, intravenöz immünglobülinin hepatit B aşısına karşı oluşacak yanıtı değiştirmeyeceği bulgusunu desteklemektedir.

Çalışmamızda 9 (%6) olguya G-CSF uygulandı. Bu olguların tamamında koruyucu düzeyde antikor titresini elde edildi. GCSF uygulanan olguların tümünde elde edilen antikor titreleri 100mIU/mL'nin de üzerindeydi. Tarr ve ark. (14)'nin yaptıkları çalışmada 108 sağlıklı olgunun 81'ine eş zamanlı olarak hepatit B aşısı ve GCSF, 27' sine yalnızca hepatit B aşısı uygulanmış, 28 gün sonra antikor titreleri değerlendirilmişti. Elde edilen antikor titreleri 81 olgunun 11'inde 10mIU/mL'nin üzerinde saptanırken, GCSF verilmeyen olgularda antikor titrelerinin yeterli düzeye ulaşmadığı görüldü. Bu çalışma ve bizim çalışmamızın sonucunda GCSF'nin hepatit B aşı yanıtını güçlendirdiği düşünülebilir. Benzer şekilde Fabrizi ve ark. (117)'nin son dönem böbrek yetmezliği bulunan ve diyaliz uygulanan 187 olguya eşzamanlı

olarak hepatit B aşısı ve GCSF uyguladıkları çalışmada, GCSF'nin hepatit B aşısı sonucu elde edilen antikor yanıtı arttırdığı görüldü.

Çalışmamızda 7 (%4,66) olguya indirek hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapıldı. Kan değişimi, kliniğimizde bebeğin kan grubuyla uyumlu eritrosit süspansiyonu ve TDP verilerek uygulanır. Kan değişimi sırasında bebeğin umbilikal ven kateterinden 10-20 ml kan alınır ve eşit miktarda değişim kanı aynı kateterden bebeğe gönderilir. Bu işleme bebeğin kan hacminin iki katına çıkıncaya kadar (170 ml/kg) devam edilir. Böylece bebeğin kanının %85' i değiştirilmiş olur. Bu işlem yaklaşık olarak bir saat sürdürülür. Bu esnada kullanılan kan ürünleri, erişkin kanından elde edilir. Bizim olgularımızın tamamında elde edilen antikor titresi 100 mIU/mL' nin üzerinde saptandı. Kan değişimi uygulamasının, hepatit B aşısı sonucu elde edilen antikor yanıtını azaltmadığı düşünüldü.

Miadında doğan bir bebeğin kanındaki IgG düzeyinin genellikle annesininkine eşit veya ondan biraz daha yüksek düzeyde olduğu, bu antikorların yaşamın ilk altı ayında bebeği enfeksiyonlara karşı koruduğu, ancak; bu antikorların aşılama ile sağlanacak yanıtı engelleyerek olumsuz etki gösterdiği belirtilmiştir (118). Çalışmaya alınan olguların 25 (%16.7)'inin annelerinin anti-HBs antikor değerleri pozitif olarak saptandı. Bu olgulardan elde edilen antikor titrelerinin, diğer olgularla kıyaslandığında median değerlerinin azalmış olduğu görüldü. Bu durum, annelerden plasenta aracılığıyla bebeklere geçen IgG yapısındaki antikorların, aşıya karşı gelişen aktif bağışık yanıtı azalttığını düşündürdü. Bizim çalışmamızda annelerine hepatit B aşısı uygulanmış ve serokonversiyon elde edilmiş annelerin bebeklerinde antikor düzeyinin anlamlı düzeyde azalmadığı görüldü ($p=0,065$) Ancak; bu şekilde çalışmaya alınan anne sayısının az olması nedeniyle tercih edilen nonparametrik testte $p > 0,05$ olarak bulundu ($p=0,065$).

Çalışmamızda ele alınan sepsis, neonatal pnömoni, respiratuar distres sendromu ve annede erken membran rüptürünün varlığı gibi risk faktörlerinin, hepatit B aşısına karşı elde edilen aktif bağışık yanıt üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamız sonucunda, Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde uygulanan hepatit B aşısı sonrasında elde edilen antikor yanıtının preterm ve hasta bebelerde de koruyucu düzeye ulaştığı, bu bebeklerde tedavi amacıyla uygulanan ve bağışıklığı azaltabileceği düşünülen kan ve kan ürünlerinin aşı yanıtını olumsuz yönde etkilemediği görüldü. Annede hepatit B durumunun bilinmediği, endemisitenin orta ve yüksek düzeyde olduğu ülkelerde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hepatit B aşısı programına geciktirilmeden başlanması gerektiği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 150 olgu alındı. Çalışmaya alınan 150 olgunun 76' sı erkek (%50,7), 74' ü kız (%49,3) idi. Bu olguların 105' i term (≥ 37 hafta) (%70), 45' i preterm (< 37 hafta) (%30)' idi. Çalışma grubundaki olguların ortalama doğum ağırlıkları $2836 \pm 769,9$ g (en az 990g, en fazla 4865g) ve ortalama gestasyonel yaşları $36,89 \pm 3,073$ hafta (en düşük 26 hafta, en büyük 42 hafta) olarak saptandı.
2. Term bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $38,56 \pm 1,2$ ve doğum tartısı $3182 \pm 544,8$ g, preterm olguların ortalama gestasyonel yaşı $32,97 \pm 2,4$ ve doğum tartısı $2025 \pm 589,32$ g' idi.
3. Doğum tartılarına göre düşük doğum tartılı (< 2500 g) 45 bebek ve çok düşük doğum tartılı (< 1500 g) 8 bebek vardı. Doğum tartısı 2000 g altında olan 21 (%14) bebek mevcuttu.
4. Çalışmaya alınan 150 bebeğin 146 (%97,33)' sında serokonversiyon (anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) sağlandı. Preterm bebeklerde bu oran %95,5; term bebeklerde %98,05' idi. Preterm ve term olguların gruplandırılmış anti-HBs düzeyleri arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendiğinde, $r=4,38$; $p<0,001$ olarak elde edildi. Bu veriye göre, doğum haftası arttıkça elde edilen antikor titrelerinin miktarının arttığı görüldü.
5. Anti-Hbs titreleri ve cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkek ve kızlar arasında elde edilen antikor titrelerinin dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.
6. Olgular anti-HBs titrelerine göre gruplandırıldıklarında 1. gruptaki (anti-HBs <10 mIU/mL) olguların tümünün anti-HBs titresini negatif idi. 2. grupta yer alan olguların anti-HBsAg ortalama düzeyi 73,84; 3. grupta 313,23 ve 4. grupta 762,6 mIU/ml saptandı. 5. gruptaki olguların (anti-HBs >1000 mIU/mL) anti-HBs düzeyleri için rakamsal bir değerlendirme yapılmadığından ortalama alınmadı.

7. Çalışmaya alınan 105 term bebeğin 45 (%42,8)'inde herhangi bir risk faktörü bulunmazken, 60 (%57,2)'ı çeşitli tanılar ile izlenmişti. Term bebeklerin antikor dağılımları kendi aralarında değerlendirildiğinde, risk faktörü olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görüldü ($p>0,05$)
8. Doğum tartısı ile gruplandırılmış anti-HBs düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, $r=0,218$ ve $p<0,01$ olarak elde edilirken; gestasyonel yaşın gruplandırılmış anti-Hbs düzeyleri ile ilişkisi $r=0,255$ ve $p<0,01$ olarak değerlendirildi. Bu verilere göre, doğum tartısı ve gestasyonel yaş arttıkça elde edilen antikor titrelerinin anlamlı oranda arttığı görüldü.
9. Çalışmamızda 51(%34) olguya taze donmuş plazma, 18(%12) olguya IVIG ve 9(%6) olguya GCSF (filgastrim) verildi. 7(%4,6) olguya indirek hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanırken, 43(%28,6) olguya eritrosit süspansiyonu, 20(%13,3) olguya aferez tekniği ile hazırlanmış trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Antikor yanıtı bakımından olumsuz etki yaratabileceği düşünülen bu uygulamalara maruz kalan bebeklerde anti-HBs titreleri incelendi. Hiçbir grupta, elde edilen antikor titrelerinin koruyucu düzeyin ($<10\text{mIU/mL}$) altına düşmediği görüldü.
10. Çalışmamızda yer alan 45 preterm olgunun 36'sına taze donmuş plazma uygulandı. Taze donmuş plazma alan preterm ve term olguların anti-Hbs düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ($p>0,05$) olarak elde edildi. Bunun sonucunda taze donmuş plazma alan preterm ve term bebeklerin antikor titreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
11. Kan değişimi uygulanan preterm olgular ve term olguların gruplandırılmış anti-HBs düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, $r=0,316$ ve $p>0,01$ olarak elde edildi. Kan değişimi uygulamasının elde edilen antikor değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.
12. 14(%9,3) olgu sepsis, 12(%8) olgu pnömoni tanısıyla izlendi ve 11(%7,3) olgunun annesinde erken membran rüptürü (EMR) saptandı. Bu olgularda,

antikor titrelerinin gruplara göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

13. Çalışmamızda yer alan 14 sepsis tanılı olgunun tamamına, taze donmuş plazma uygulandı. Bu olgulardan yalnızca 2'sinde anlamlı ölçüde antikor düzeyi elde edilemedi (anti-Hbs<10mIU/mL). Bu iki olguda prematürite, düşük doğum tartısı olmak gibi ek risk faktörleri de mevcuttu.
14. 125 olgunun (%83,3) annesinin hepatit B bağışıklık durumu bilinmiyor ya da negatif olarak saptanırken; 25 (%16,6) olgunun annesinin hepatit B aşısı pozitif ve anti-HBs düzeyleri koruyucu sınır olan ≥ 10 mIU/mL olarak belirlendi. Annelerine hepatit B aşısı uygulanan ve serokonversiyon elde edilen annelerin bebeklerinde antikor düzeyinin anlamlı düzeyde azalmadığı görüldü (p=0,065)
15. Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen verilerde hepatit B aşısının, doğum ağırlığı, doğum haftası ve annenin hepatit B bağışıklık durumu göz önüne alınarak, uygun aşı şemasına göre yapıldığında serokonversiyon sağladığı, aşı sonucu elde edilen antikor titresinin tedavi amacıyla uygulanan kan ürünlerinden, immün sistem hücreleri üzerinden etki gösteren ilaçlardan, sepsis, EMR, pnömoni gibi enfeksiyöz-inflamatuvar süreçlerden etkilenmediği görüldü.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.org.int/wer>. 2 october 2009, 84th year
2. Koziel M, Siddiqui A: Hepatitis B virus and hepatitis Delta Virus. In: Principles and Practies of Infectious Disease. Eds. Mandell 2005 Vol 2. pp 1864-1890.
3. Zaghouani H, Hoeman CM, Adkins B. Neonatal immunity: faulty T-helpers and the shortcomings of dendritic cells. Trends in Immunology 2009; 30: 585-91.
4. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, et al. Newborn Immunology: Relevance to the clinician. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006; 36: 189-204.
5. Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, et al. CD40/CD154interactions at the interface of tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2004; 22: 307-28
6. Bevan MJ. Helping the CD8+ T-cell response. Nat Rev Immunol 2004; 4: 595-602.
7. Catalfamo M, Henkart PA. Perforin and the granule exocytosiscytotoxicity pathway. Curr Opin Immunol 2003; 15: 522-7.
8. Lee HO, Ferguson TA. Biology of FasL. Cytokine Growth FactorRev 2003; 14: 325-35.
9. Chang MH: Hepatitis B virus infection.Seminars in fetal & neonatal medicine 2007; 12,160-167.
10. Düşünsel R. İmmünoloji. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A in:(Eds). Temel pediatri, Türkiye Milli Pediatri Derneği, 1339-1345.
11. Chirico G. Development of the immune system in neonates. J. Arab Neonatal Forum, 2005; 2: 5-11.
12. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. Semin perinatol 2006;30: 69-72.

- 13 Heidt S, Roelen D.L., Eijsink C, et al. Intravenous immunoglobulin preparations have no direct effect on B cell proliferation and immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158(1):99-105.
- 14 Tarr PE, Lin R, Mueller EA, Kovarik JM, et al. Evaluation of tolerability and antibody response after recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) and a single dose of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1996;14(13):1199-204.
- 15 American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:193–8.
- 16 Reisli İ. Yenidoğanın immün sistemi ve enfeksiyonlara yatkınlık. *Türkiye Klinikleri J Pediatr. Sci.*2007; 3(4): 43-48.
- 17 Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin perinatol* 2006;30: 69-72.
- 18 Chirico G. Development of the immune system in neonates. *J. Arab Neonatal Forum,* 2005; 2: 5-11.
- 19 Royo C, Touraine JL, de Bouteiller O. Ontogeny of T lymphocyte differentiation in the human fetus: acquisition of phenotype and functions. *Thymus* 1987; 10:57-73.
- 20 D' arena G, Musto P, Cascavilla N, Di Giorgio G, Zendoli F, Carotenuto M. Human umbilical cord blood: immunophenotypic heterogeneity of CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Haematologica* 1996; 81: 404-09.
- 21 Gasparoni A, Ciardelli L, Avanzini MA, Bonfichi M, Di Mario M, Piazzzi G, et al. Immunophenotypic changes of foetal cord blood hematopoietic progenitor cells during gestation. *Pediatr Res* 2000; 47: 825-29.
- 22 August CS, Berkel AJ, Driscoll B, et al. Onset of lymphocyte function in the human fetus. *Pediatr Res.* 1971;5: 539.
- 23 Stites DP, Carr MC, Fudenberg HH. Development of cellular immunity in the human fetus: dichotomy of proliferative and cytotoxic responses of lymphoid cells to phytohemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1972; 69: 1440.

- 24 Boyd RL, Hugo P. Towards an integrated view of thymopoiesis. *Immunol Today* 1991; 12: 79.
- 25 Finkel TH, Kubo RT, Cambier JC. T-cell development and transmembrane signaling: changing biological responses through an unchanging receptor. *Immunol Today*. 1991; 12: 79.
- 26 Nikolic – Zugic J. Phenotypic and functional stages in the intrathymic development of $\alpha\beta$ T cells. *Immunol Today*. 1991; 12: 65-70.
- 27 Carding SR, Hayday AC, Bottomly K. Cytokines in T-cell development. *Immunol Today* 1991; 12: 239.
- 28 Goldstein G, Scheid M, Boyse EA, et al. Thymopoietin and bursopoietin: induction signals regulating early lymphocyte differentiation. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1977; 41: 5.
- 29 Petrova A, Mehta R. Dysfunction of innate immunity and associated pathology in neonates. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 185-91.
- 30 Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: Ready to learn? *Clin Experiment Immunol* 2005; 141: 10-8.
- 31 Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
- 32 Hemmi H, Akira S. TLR signalling and the function of dendritic cells. *Chem Immunol Allergy* 2005;86:120-35.
- 33 Velilla PA, Rugeles MT, Chougnet CA. Defective antigenpresenting cell function in human neonates. *Clin Immunol*. 2006;121:251-9.
- 34 Lewiz DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defences in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al. eds. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005;.87-210.
- 35 Lewis DB, Gern JE, Hill HR, et al. Newborn Immunology: Relevance to the clinician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 36: 189-204.

- 36 Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, et al. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 307-28
- 37 Bevan MJ. Helping the CD8+ T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 595-602.
- 38 Catalfamo M, Henkart PA. Perforin and the granule exocytosis cytotoxicity pathway. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 522-7.
- 39 Lee HO, Ferguson TA. Biology of FasL. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 325-35.
- 40 Lindhout E, Koopman G, Pals ST, et al. Triple check for antigen specificity of B cells during germinal centre reactions. *Immunol Today* 1997; 18: 573.
- 41 Brugnoli D, Airo P, Graf D, et al. Ontogeny of CD40L expression by activated peripheral blood lymphocytes in humans. *Immunol Lett.* 1996; 49: 27.
- 42 Nonoyama S, Penix LA, Edwards CP, et al. Diminished expression of CD40 ligand by activated neonatal T cells. *J Clin Invest.* 1995; 95: 66.
- 43 Zola H, Fusco M, Weedon H, et al. Reduced expression of the interleukin-2-receptor chain on cord blood lymphocytes: relationship to functional immaturity of the neonatal immune response. *Immunology* 1996; 87: 86.
- 44 Robinson WS. Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Eds) in: *Principles and practice of infectious Diseases.* 3rd. New York, Churchill Livingstone. 1990; 1204-31.
- 45 Yenen OŞ: Viral Hepatitler. Topçu AV, Söyletir G, Doğanay M iç:(Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd Şti.* 1996; 641-700.
- 46 Kanra G: Hepatit B aşılıarı. Özalp İ, Tuncer M (eds) iç: *Katkı Pediatri Dergisi- Aşılar* 1998; 19(2-3): 205-18.
- 47 Demiraslan H, Aksöz S: Adıyaman ili kan vericilerindeki HBsAg ve Anti-HCV sıklığının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi.* 2008; 13(1): 23-26.

- 48 Hacımustafaoğlu M: Epidemiyoloji ve klinik. Alhan E in:(Eds) Viral Hepatitler İstanbul,Türk Pediatri Kurumu Derneği yayımları 2007;35-39.
- 49 Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997;337:1733.
- 50 Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis. 1991;11: 73.
- 51 Michalac TI, Pasquinelli C, et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis J Clin Invest 1994; 93: 230.
- 52 Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, et al. Viral Dynamics in hepatitis B virus infection. Proc Natl AcadSci USA. 1996; 93: 4398.
- 53 Shapiro CN, Margolis HS. Impact of hepatitis B virus infection on women and children. Infect Dis Clin North Am 1992; 6: 75.
- 54 Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection. A review. Clin Infect Dis 1995; 20: 992.
- 55 Rawal BK, Parida S, Atkins RPF, et al. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. Lancet. 1991; 337: 364.
- 56 Şahin Y, Aydın D: Altı Yaş ve Altı Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı. Fırat Tıp Dergisi 2005;10(4): 169-172.
- 57 Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. New Eng J Med 1991; 324: 1705.
- 58 Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, et al. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. N Eng J Med. 1991; 324: 1705.
- 59 Romero r, Lavine JE. Viral hepatitis in children. Semin Liver Dis. 1994; 14: 289.
- 60 Yuen MF, Wong DKH, Yuan HJ, Sum SM, Lai CL. HBsAg seroclearance in chinese patients receiving lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. Journal of Clinical Microbiology 2004;42(10): 4882-4.
- 61 Leemans WF, Flink HJ, Janssen HLA, Niesters HGM, Schalm SW, De Man RA. The effect of pegylated interferon- α on the treatment of lamivudine

- resistant chronic HBeAg positive hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2006;44: 507-11.
- 62 <http://www.asicalismagrubu.org/hbv.asp>
- 63 Shouval D. Hepatitis B vaccine. *J Hepatol* 2003;39(suppl):70-6.
- 64 Milich DR, McLachlan A, Chisari FU, Kent SBH: Immune response to the pre-S1 region of the HBsAg:pre-S1 specific T cell response can bypass nonresponsiveness to the pre-S2 and S regions of HBsAg. *J Immunol* 1986;137: 315-322.
- 65 Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis,type B(MS-2 strain): studies on active immunization. *JAMA* 1971; 217: 41-5.
- 66 Mast EE, Mahoney FJ, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 299–337.
- 67 McAleer WJ, Buynak EB, Naigetter RZ et al: Human hepatitis- B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; 307: 178–180.
- 68 Zuckerman AJ. Developing new hepatitis B immunisation strategies. *Gut*1996; 38: 60–62.
- 69 Kane M. Global programme for control of hepatitis B inection. *Vaccine* 1995;13(suppl 1):47-9
- 70 http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOPROfile.pdf,accessed September 2009
- 71 Temel Sağlık Hizmetleri G.M.Tarih:30.11.2006 Sayı:18607 Hepatit B ile ilgili.Genelge www.saglik.gov.tr/TSHGM/dosya/1-5488/h/gbpgenelge.pdf
- 72 <http://www.asidanisma.com>. Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi 2009 4 Ay- 6 Yaş Gecikmiş Aşı Şeması.
- 73 Buzgan T. Sağlık Bakanlığı aşı uygulamaları. 41. Türk Pediatri Kongresi Kongre Kitabı, Ankara; 2005; 133-145.
- 74 www.merck.com

- 75 us.gsk.com/product/assets/us-pediarix
- 76 Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee. In: Straton K, Almaro D, McCormack MC (eds). *În: Hepatitis B vaccine and demyelinating disorders*. Washington DC: National Academy Press,2000.
- 77 Kaygusuz S, Köksal İ. Rekombinanat B aşısına bağlı bir konvülziyon olgusu ve bu aşıların yan etkileri. *Viral Hepatit Dergisi* 2000;3;152-9.
- 78 Coates T, Wilson R, Patrick G et al: Hepatitis B vaccine. *Clin Ther* 2001; 23: 392-403.
- 79 Huang LM,Chiang BL, Lee CY, et al.Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B antigen. *Hepatology* 1999;29(3):954-959.
- 80 Resti M, Azzari C,Mannelli F, et al. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization are booster injections indicated. *Vaccine* 1997;15(12-13):1338-1340.
- 81 Ding L, Zhang M, Wang Y, et al. A 9-year follow-up study of immunogenecity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17(3):475-479.
- 82 Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17(20-21):2661-2666
- 83 Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994; 21(2):250-254.
- 84 Viviani S, Jack A, Hall Aj,et al. Hepatitis B vaccination in infancy in the Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999; 17(23-24):2946-2950.

- 85 Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA: Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1):165-167
- 86 Hadler SC, Coleman PJ, O' Malley P, et al. Evaluation of long-term protection by hepatitis B vaccine for seven to nine years in homosexual men. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, (eds). *In: Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991; 776-778.
- 87 Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175(3):674-677.
- 88 Goh KT, Oon CJ, Heng BH, Lim GK. Long-term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-based hepatitis B vaccine in young adults. *Bull World Health Organ* 1995; 73(4):523-527.
- 89 Courouce AM, Laplanche A, Benhamou E, Jungers P. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in healthy adults. In: Zuckermann AJ,(ed.). *Viral hepatitis and liver disease: proceedings of the International Symposium on viral hepatitis and liver disease*, London, May 1987. New York: Alan R. Liss;1988;1002-1005.
- 90 Gibas AWE, Hinkle C, Dienstag JL. Long term persistence of protective antibody after hepatitis B vaccination oh healthy adults. In: Zuckermann AJ,(ed). *In: Viral hepatitis and liver disease: proceedings of the International Symposium on viral hepatitis and liver disease*, London, May 1987. New York: Alan R. Liss;1988;998-1001
- 91 Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7):650-655.
- 92 Dentinger CM, MacMahon BJ, Butler JC, et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 786-792.

- 93 Samandari T, Fiore AE, Negus S, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated in infancy. *Pediatrics* 2007; 120:e373-381.
- 94 [http://www.cdc.gov/hepatitis/PDFs/I HepatitisAndLiver CancerReport.pdf](http://www.cdc.gov/hepatitis/PDFs/I%20HepatitisAndLiver%20CancerReport.pdf)
- 95 Hasman H, Baykam N, Dokuzoğlu B, Erdoğan H, Türkmen A. Hepatit B aşıasına yanıtız olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001;1;238-41
- 96 Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines-Implications for person at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8
- 97 Hepatitis B virüs: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the ACIP. *MMWR Recom Rep.*1991; 40: 1-25
- 98 Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 225-239
- 99 Vogel FR, Hem SL. Immunologic adjuvants. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *İn: Vaccines (5th ed)*. Philadelphia: WB Saunders, 2008; 59-71.
- 100 Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in vaccine adjuvants. *Pharm Res* 2002; 19: 715-728.
- 101 Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace W. The antigenic value of toxoid precipitated by potassiumalum. *J Path Bact* 1926; 29: 38-45.
- 102 Rock KL, Hearn A, Chen CJ, Shi Y. Natural endogenous adjuvants. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 26: 231-246.
- 103 American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Update on timing of hepatitis B vaccine for premature infants and children with lapsed immunization. *Pediatrics*. 1994; 94: 403-404.

- 104 Charareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis B vaccine in premature infants. *Am J Trop Med Public Health*. 1991; 22: 39–40
- 105 Lau LY, Tam AYC, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 1992;121:962–965
- 106 Losonsky G, Wasserman S, Stephens I, et al. Hepatitis B Vaccination of Premature Infants: A Reassessment of Current Recommendations for Delayed Immunization. *Pediatrics*. 1999;103:e14
- 107 EUVAC.net and WHO org
- 108 Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of Preterm Newborns to Immunization With a Hexavalent Diphtheria–Tetanus–Acellular Pertussis–Hepatitis B Virus–Inactivated Polio and Haemophilus influenzae Type b Vaccine: First Experiences and Solutions to a Serious and Sensitive Issue. *Pediatrics* 2005;116;1292-1298
- 109 Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Soko A, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 293 ± 297
- 110 Ballesteros-Trujillo A, Vargas-Origel A, Alvarez-Muñoz T, Aldana-Valenzuela C. Response to hepatitis B vaccine in preterm infants: four-dose schedule. *Am J Perinatol*. 2001;18(7):379-85.
- 111 Sadeck LS, Ramos JL. Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth. *J Pediatr*. 2004; 80(2):113-8.
- 112 TUBA www.patient.co.uk/showdoc/40024676/
- 113 Reisli İ. Yenidoğanın İmmün Sistemi ve Enfeksiyonlara Yatkınlık. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3(4):43-48
- 114 Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics*. 1992; 89: 795–799.

- 115 Kirmani K I; Lofthus G, Pichichero G, et al. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002; 109(3): 498-504.
- 116 Acunas BA, Peakman M, Liossis G, et al. Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in neonatal sepsis. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 1994; 70(3): F182-7.
- 117 Fabrizi F, Ganeshan SV, Dixit V, et al. Meta-analysis: the adjuvant role of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(5): 789-96

