

22260.

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELERDE HEPATİT B VİRUS PREVALANSI VE
PERİNATAL ENFEKSİYONDAN KORUNMADA
İMMÜNOPROFİLAKSİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Neşe SALTOĞLU

TRABZON - 1992

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
1. GİRİŞ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Virus Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2.2. Dirençlilik.....	9
2.3. Epidemiyoloji.....	9
2.4. Viral Hepatit-B Patogenezi.....	13
2.5. Perinatal Geçişin Mekanizması.....	13
2.6. Klinik Bulgular.....	16
2.7. Fizik Bulgular.....	17
2.8. Laboratuvar Bulguları ve Seroloji.....	18
2.9. Hepatit-B Virusü ile Kronik Enfeksiyon..	22
1.10. Viral Hepatit-B enfeksiyonunda immünizasyon.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Grupları.....	26
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	56
7. ÖZET.....	58
SUMMARY.....	59
8. KAYNAKLAR.....	60

Kullanılan Kısaltmalar

HBV	: Hepatit-B Virusu
HBsAg	:Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	:Hepatit B earyl antijen
HBcAg	:Hepatit B özyapı(Core) antijeni
Anti HBc IgM	:Hepatit-B özyapı antijenine karşı oluşan IgM yapısında antikor
Anti HBc IgG	:Hepatit-B özyapı antijenine karşı oluşan IgG yapısında antikor
Anti HBe	: Hepatit-B'e antijenine karşı oluşan antikor.
Anti HBs	: Hepatit-B yüzey antijenine karşı oluşan antikor
HBV DNA	: Hepatit-B virus deoksiribonükleik asidi
Ig	: Immünglobulin

1. GİRİŞ

Viral hepatitler dünyanın her yerinde önemli bir sağlık problemidir. Hepatitis-B viral hepatitler içerisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Akut hepatitis B sırasında % 1 civarında mortalite riski vardır. Ayrıca hepatit-B virüsü (HBV) ile infekte olmuş hastaların % 5-10'unda kronik taşıyıcılık gelişmektedir. Kronik taşıyıcıların yaklaşık % 25'i siroz, hepatosellüler karsinoma gibi çok ciddi sekeller nedeni ile ölmektedir(1).Dünya'da 200 milyondan daha fazla insanın kronik taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (2,3,4,5). Bu taşıyıcıların çoğunu çocuklar oluşturmaktadır. Dünyadaki taşıyıcıların % 80'i Asya ve Batı Pasifik'tedir (1). Buralardaki taşıyıcıların % 40'ı perinatal dönemde infekte olmuşlardır.

HBV taşıyıcılığının yüksek oranda olduğu ülkelerde HBV'unun anneden bebeğe geçişi, infeksiyonun en önemli yayılma yollarından birini oluşturmaktadır(1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17). Oysa bundan 15 yıl önce viral hepatitler konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre HBV antijeninin asemptomatik taşıyıcısı olan annelerden çocuklara geçişin sık olmadığı belirtilmişti(1). Son 20 yılda hepatit-B virusunun tanımlanması ile ilgili gelişmeler ve buna paralel olarak serolojik testlerdeki gelişmeler epidemiyolojik çalışmaların gerçekçi bir biçimde yapılabilmesine ve perinatal-antenatal infeksiyon hakkında gerçek verilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır(10,18,20,21,22,23,24).

Taşıyıcı annelerden infantlara HBV'unun geçişi esas olarak "perinatal transmisyonla"dır (antenatal, natal ve postnatal). Fakat taşıyıcı annede HBeAg'nın pozitif olması intrauterin infeksiyonu %5-15 oranında mümkün kılmaktadır (22). HBeAg pozitif annelerin bebeklerinin % 90'ı doğum esnasında infekte olmaktadır. Her ne kadar Anti HBe pozitif olan taşıyıcı annelerden transmissionun düşük olacağı belirtilmişse de HBV viral DNA, anti HBe pozitif taşıyıcı annelerde de % 24 oranında pozitif bulunmuştur(25,26,27,28,29). Taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin % 70-90'ı kronik taşıyıcı olarak kalmaktadır. Halbuki erişkinlerdeki taşıyıcılık oranı % 5-10'dur(8).

HBsAg ve/veya HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklerde taşıyıcılığın önlenmesi bakımından uygulanacak immünoprolaksinin çok etkili olduğu gösterilmiştir(4,30,31,32,33,34). Yapılan immünoproflaksi uygulamalarında yüksek riskli yenidoğanların sadece %5-10'unun korunamadığı dikkate alınırse immünoproflaksinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg taşıyıcılık oranı farklı bölgelerde ve toplumun farklı kesimlerinde % 3.5-12 arasında değişmektedir (6,35,36).

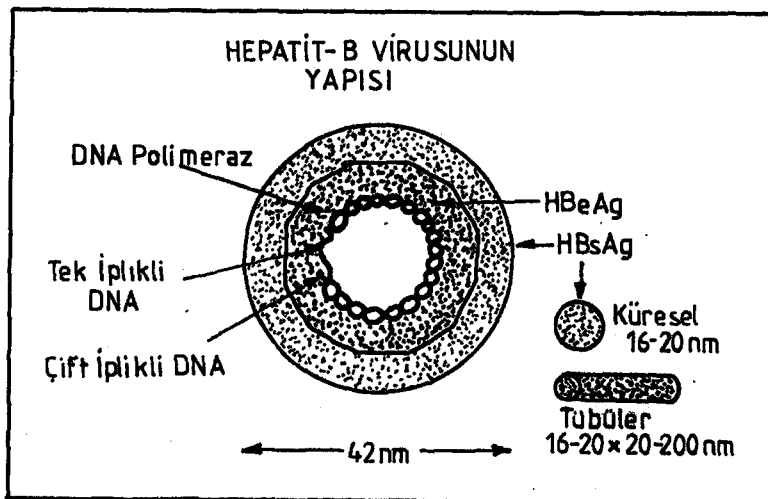
Çalışmamızda 3 yıllık bir sürede Doğu Karadeniz Bölgesinde gebelerde HBV prevalansının belirlenmesi, perinatal transmissionun saptanması ve taşıyıcı annelerden doğan bebeklerde immünoproflaksinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VIRUS HAKKINDA GENEL BİLGİLER

1963 yılında Blumberg Avustralya orijinli birisinin serumunda, birçok defalar kan alan hemofiliyaklı bir hastanın serumuyla kuvvetli reaksiyon veren lipide sahip olmayan veya pek az olan bir antigen bulunduğunu göstermiş ve bu antigene Avustralya antijeni adını vermiştir. 1967'de Blumberg ve arkadaşları bu antijenin akut viral hepatitli hastalar arasında en yüksek oranda ve daimi olarak bulunduğunu gözlemişlerdir. Bu antigen bugün hepatit-B yüzey antijeni olarak isimlendirilmektedir(37,38).

Hepatit-B virüsü 42 nm çapında çift sarmallı bir DNA virusudur(18,19,39,40)(Şekil 1). Hepadna virus grubuna dahildir. Sadece insanları infekte eder. Hepadna virüsler hepatotropiktirler ve persistan infeksiyona sebep olabilirler(22).



Şekil 1: Viral Hepatit-B'nin Şematik Yapısı

yapısının analizinde, bu antigende lipid, glikoprotein, protein ve glikolipidlerin bulunduğu saptanmıştır.

Pürifiye HBsAg, polipeptidlerin kompleks bir karışımından meydana gelmiştir.

HBsAg'nin fiziksel ve kimyasal özellikleri: Pürifiye preparatların elektron mikroskobu ile incelenmesinde 17 nm'den 25 nm'ye kadar değişen büyüklükte partiküller görülür. HBsAg fazla miktarda sistein veya sistin, prolin, lösin ve fenil alanine sahiptir. Sisteinin fazla miktarda oluşunun partikülün antigenik yapısının korunmasıyla ilgili rol oynadığı düşünülmüştür(37,38).

HBsAg'nin çapraz bağışıklığı sağlayan ortak bir "a" determinantı ve d/y ile w/r alt determinantından oluşan 10 serolojik alt tipi mevcuttur(ayr, ayw, ayr, adw....). Bunların dışında yalnızca epidemiyolojik önemi olan q,x,f,t,n,g yüzey antigenleri de tespit edilmiştir (3,18,19, 38,42)

A.B.D. ve Batı Avrupa ülkelerinde kronik taşıyıcılar arasında adw en yaygın alt gruptur. Akdeniz ülkelerindeki insanlarda adw alt grubu yaygın değildir. Adr enfeksiyonları Uzak Doğu'da bulunabilir. Doğu Avrupa ve Afrikanın büyük bölümünde ayw en yaygın subtiptir. Japonya ve Kuzey Çin'de adr yaygın, Güney Çin'de ise adw daha yaygındır. Adr subtipi ise Kuzey Çin'den Güney Japonya'ya veya Taiwan'a göçen nesilde daha sık bulunmuştur(5).

b) HBcAg (öz Yapı Antigeni)

HBcAg tek bir antigenik tiptir ve Dane partikülünün iç kısmında yer alır. Serbest öz partikülleri infekte karaciğer hücrelerinin hepatositlerinin nükleuslarında bulunmaktadır. Bu nedenle plasmada HBcAg'nini ortaya çıkarmak için zarflı 42 nm.lik partiküllerin lipid eriticilerle muamele edilmesi gerekir. İç kısmındaki öz komponenti 27 nm çapındadır ve morfolojik olarak serum hepatitli hastaların hepatositlerinin nükleuslarında bulunan partiküllere benzerler(38).

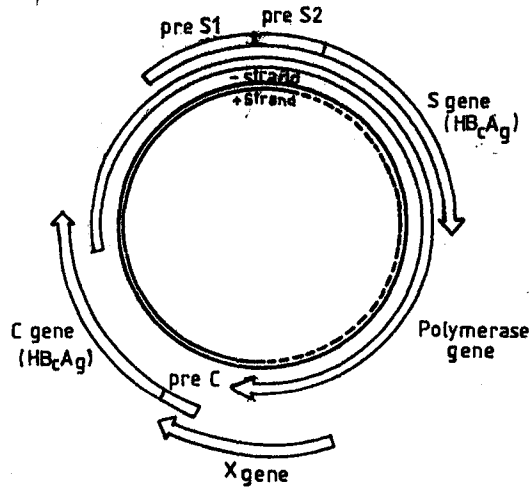
c) HBeAg (Hepatit-B antijen)

Hepatit B virüsü için üçüncü bir antigen HBeAg'dir, HBeAg'nin agar jel difüzyonu ile e₁, e₂, e₃ diye adlandırılan

üç presipitasyon çizgisi oluşturan kompleks bir antigen olduğu anlaşılmıştır(18,38,42). HBeAg'ni HBsAg(+) hastaların serumunda tespit edilebilir. HBeAg ve HBcAg'nin enfekte hepatositlerin nükleusunda bulunduğu floresans antikor tekniği ile gösterilmiştir. HBeAg'ini 1500 Dalton ağırlığında, çözülebilir proteindir(18). Hepatit B virüsü veya HBsAg partiküllerinin yüzeyinde lokalize olmamıştır. HBcAg partiküllerinin internal veya kriptomik antijeni olarak görünür. HBeAg sadece HBsAg(+) serumda bulunur. Ve onun varlığı HBcAg partiküllerinin varlığını gösterir. Cor partiküllerinin deterjanlarla veya proteolitik enzimlerle uyarılması HBeAg reaktivitesini serbest bırakır.

d) Hepatit B Viral DNA:

Hepatit-B virusları küçük sirküler DNA molekülleri kapsamaktadır. Bu DNA molekülleri kısmen çift iplikli kısımda tek iplikli yapı gösterir. 3200 baz nükleotidden oluşur. Sarmallardan birisi uzun sarmaldır, diğeri kısa sarmaldır. HBV DNA'sı tek sarmallı bölgelere sahiptir. Bunların uzunlukları çeşitli virüs partiküllerinde % 10'dan 50 ye kadar değişir. Endogen DNA polimeraz enzimleri bu tek sarmallı bölgelere yerleşir. HBV DNA'nın bütün genomik bilgisi DNA'nın uzun sarmalında bulunur. DNA nükleotid durumu HBV DNA'sı üzerinde 4 kısımda gösterilmiştir. Bu 4 potansiyel gen şu şekilde işaretlenmiştir:S,C,P,X(Şekil 3).



Şekil 3:Hepatit-B Viral DNA'nın Şematik Yapısı

S geni HBsAg'ni kodlar. Bu gen 226 aminoasit proteini kodlar. Bu hem glikozillenmiş (molekül ağırlığı 27.000 Dalton) hem de glikozillenmemiş (24.000 Dalton) şekildedir. Enteresan olarak diğer 2 başlangıç kodonları S geninin önündedir. Bunlardan hiçbiri büyük proteinlerin sentezlenmesini başlatmaz. Bu 2 gen bölgeleri pre S₁, pre S₂ olarak adlandırılır. Toplam olarak Pre S denir. Şayet HBsAg sentezlenmesi ilk başlangıç kodonunda olursa 400 aminoasit HBsAg üretilir. Moleküllerin ağırlığı 39.000 Daltondur. Şayet sentezleme ikinci başlangıç kodonunda olursa 281 aminoasit HBs üretilir. Bu pre S₂ ve S₁ ihtiva eder. Molekül ağırlığı 33.000 Daltondur (veya glikozillenmiş ise 36.000 Daltondur). HBsAg'nin 2 formuda glikozile edilmiş olabilir. Bunun anlamı HBsAg(+) bulunan serumda yapılan protein analizinde bu antigenin 6 farklı boyuttaki formu görülür. Enteresan olarak HBsAg'nin bu 6 formu serum içerisinde değişik miktarlarda bulunurlar. HBV DNA'nın uzun sarmalinde yerleşmiş ikinci önemli penceresi C genidir. Bu HBcAg'yi kodlar. C geni ayrıca HBeAg kodlama bölgelerinde ihtiva eder. HBV DNA'nın üçüncü tespit penceresi P genidir. Diğer üç genin sonucunda oluşur. P geni ile kodlanan proteinler bilinmemektedir. Fakat diğer virüs genlerinin homologu sonucunda temellenmiştir. HBV DNA'nın 4. tespit penceresi X genidir. Bu kısa genidir. 145-154 aminoasitli proteinleri kodlar. X geni kısmen C genini destekler(22).

2.2. DİRENCLİLİK:

Hepatit-B virusu çok stabildir. Oda ısısında 6 aydan fazla canlı kalabilir. -20°C de 20 yıldan fazla bir süre canlı kalır. Her ne kadar ısıya kısmen dayanıklı ise de (60°C'ye 1 saatten fazla dayanıklı) 100°C suda 10 dakika, 180°C'de 1 saatte, kaynatmakla 20 dakikada, otoklavda (121°C' de) 15 dakikada harap edilir. Sodyum hipokloridin % 0.5-1'lik solüsyonlarında 30 dakikada inaktive edilir. % 40'luk sıvı formalinde 12 saatte harap olur. Etilen oksit ile gaz sterilizasyonu yapılır. Bütün deterjanlar çok etkilidir.

2.3. EPİDEMIYOLOJİ:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre dünyada 200 milyonun üzerinde HBV taşıyıcısı mevcuttur(23). Hastalık Kontrol Merkezi raporlarına göre Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 200.000 primer HBV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların çoğunluğunu genç erişkinler oluşturmaktadır. Ve bu vakaların sadece 1/4'ü akut ikterik hastalık şeklindedir.

HBV taşıyıcılığı Alaska'lı Eskimo ve Asya popülasyonlarında % 5-15 arasında değişirken Amerika Birleşik Devletlerinde % 0.5'in altında bulunmuştur(23). Hepatit-B prevalansı değişik ülkelerde farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralyanın bazı bölümlerinde prevalans % 0.1-0.5, Güney ve Doğu Avrupa'da bu oran % 5 civarında iken (Güney Avrupa ve Akdeniz kıyısındaki ülkelerde biraz daha yüksektir) Orta ve Güney Amerikanın bazı bölümlerinde % 5, Orta Doğu ülkelerinde % 5-10, Afrika, Asya ve Pasifik'in bazı sahalarında % 20'ye kadar çıkmaktadır (1,23) (Tablo 1).

Tablo 1: Seçilmiş Popülasyonlarda Hepatit-B Taşıyıcılığının Tahmin Edilen Prevalansı

Popülasyon	Prevalans (%)	Seçilmiş Total Taşıyıcı Sayısı
Asya-Amerikalılar	8 - 15	480.000
Alaskalı Eskimolar	14	6.720
Subsaharan Afrikalılar	6 - 14	4.400
Pasifik adaları	5 - 10	20.800
Haitililer	7	6.510
Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayanlar	0.2	1.000.000
Intravenöz drog kullananlar	7	52.510
Mental Retardeliler Enstitüsü	7	9.800
Tıbbi personel	1	23.000
Hastalık kontrol merkezi yüksek risk grubu	7	604.000
Hastalık kontrol merkezinin tavsiye ettiği grup	4	755.000

Seropositiflik HBV göstergelerinden antijen ve/veya antikörlerin herhangi birinin pozitif olması demektir. Sadece HBsAg tayini, araştırılan topluluktaki taşıyıcıların tespiti sağlar. Oysa HBV infeksiyonunun gerçek prevalansının (HBV ile infekte olan kişilerin oranı) ve aşılama protokollerine esas olan verilerin elde edilmesi ancak seropositifliğin bilinmesi ile mümkün olur. Bu nedenden dolayı HBsAg ile birlikte anti HBs ve/veya Anti HBc tayin edilmelidir.

Kronik HBsAg taşıyıcılığı dünyanın değişik bölgelerindeki farklı toplumlarda değişiklik gösterir. Tropikal Afrika, Güney Asya ve Uzakdoğu'da bu oran % 5-15 gibi yüksek oranlarda bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Batı Avrupa'da ise % 0.1-0.5 oranındadır.

Ülkemiz ve Akdeniz ülkeleri ile Doğu Avrupa ve Ortadoğu'da ise bu oran bu iki grup arasında yer almaktadır (6,7,43,44,45).

Ülkemizde HBV infeksiyonu prevalansı araştırmaları erişkin popülasyonda yapılmıştır. Yenidoğan ve çocukluk çağına ilişkin yeterli sayıda araştırma yoktur. Ülkemizde

HBsAg pozitifliği kan donörleri arasında yapılan geniş taramalarda % 4-5 arasında bulunmuştur. Hepatit B virüs seropozitifliği ise sadece Ökten ve arkadaşlarının araştırmasında % 28.2, HBsAg % 4.4, Anti HBs % 23.8 olarak bulunmuştur(35).

Hepatit-B virüs taşıyıcılığını arttıran bazı faktörleri şöyle sıralayabiliriz(37):

- Genetik duyarlılık (HL-A)
- Aile içinde enfeksiyon
- Yaş (Gençlerde ve çocuklarda daha sık gelişir).
- Cins (Erkeklerde kadınlardan çok daha sık gelişir).
- Enfeksiyonla karşılaşma riskinin büyük oluş derecesi
- Konakçının immün cevabında bozukluk.

Viral Hepatit-B enfeksiyonunda yüksek risk grupları tablo 2'de gösterildiği şekildedir.

Tablo 2

Viral Hepatit-B enfeksiyonunda yüksek risk grubu (17,23,46)

-
- Çevre sağlığı koşullarının iyi olmadığı bölgelerde yaşayanlar,
 - Erkek homoseksüeller, hayat kadınları,
 - Çocuk ıslah evleri veya kimsesiz çocuklara ait yurtlarda yaşayan çocuklar ve tutuklular,
 - Kronik HBsAg portörlüğünün yüksek olduğu topluluklar,
 - Birçok kez kan transfüzyonu yapılanlar, hemofililer,
 - Intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar,
 - Geri zekalı çocuklara ait okullarda kalanlar,
 - Askeri birliklerde bulunanlar,
 - Yatılı okullarda kalanlar,
 - Immün bozukluğu olan hastalar(örn. lepralılar),
 - Sağlık personeli,
 - Diş hekimleri,
 - Hemodiyaliz yapılan hastalar ve hemodiyaliz ünitelerinde çalışanlar,
 - Hepatit B(+) gebe anneden doğan çocuklardır.
-

Akut hepatit-B ya da kronik HBV taşıyıcılığı olan kişilerin sadece kanında değil, diğer vücut sıvılarında da (plevral sıvı, asit, BOS, gözyaşı, idrar, anne sütünde, tükürkte, nazofarengeal sıvıda, semende, menstrüel sıvıda, mide suyunda) HBsAg saptanmıştır (8,9,10,24,26,46,55,56).

Hepatit-B virüsü parenteral yolla, kan transfüzyonları, kan ürünleri iğne batmaları, kontamine iğne ve şiringaların kullanımı, intravenöz ilaç alışkanlığı, oral cerrahi, dövme yaptırma yoluyla geçtiği gibi seksüel temas, öpüşme ve transplasental olarak geçmektedir.

Tablo 3:
Hastalık Kontrol Merkezi tarafından Gebelik Süresinde HBsAg'nin Yönünden Test Edilmesi Önerilen Anne Adayları (23)

-
- Asya, Pasifik Adaları veya Alaskalı Eskimo anne adayları
 - Haiti ya da Afrikalı anne adayları
 - Hikayesinde:
 - Akut veya kronik karaciğer hastalığı öyküsü olanlar
 - Hemodializ ünitelerinde çalışan veya tedavi olan anneler
 - Mental retarde veya mental retardasyonu olanların bakımıyla görevli anneler
 - Kan transfüzyonu yapılanlar (birçok kez)
 - Dişle ilgili işlemler yapılan ve tıbbi bakım ünitelerinde çalışanlar.
 - Venereal hastalıkların multipl episodları
 - Perkütanöz ilaç kullanımı veya intravenöz ilaç kullanımı
-

Tablo 4: Dünyada ve Türkiyede (% olarak) HBV enfeksiyonu Prevalansı (35)

	HBsAg	Anti-HBs (+)
ABD Kanada Orta ve Kuzey Avrupa, İngiltere	% 1	% 3-8
Akdeniz, Güney ve Doğu Avrupa, Güney Amerika, Japonya ve Türkiye	% 2-10	% 20-50
Güney Afrika, Asya(Çin), Vietnam, Tayvan, Alaska, Güney Amerika	% 10-20	% 50-70

(Subeslavskyo = Bul WHO, 58:621,1980)

2.4. VIRAL HEPATİT-B PATOGENEZİ

Hepatit-B virusunun kendisi karaciğer için zararsızdır. Hepatit-B infeksiyonunu hepatit-B virusu ile enfekte hepatositlere karşı immünolojik saldırılar meydana getirir. Yani hepatit-B virusu sitopatik değildir. Patogeneizde humoral ve sellüler mekanizmalar rol oynar(19,37). Patogeneizde başlıca iki antijenin rol oynadığı sanılıyor.

1. HBsAg

2. Membran Antigeni LSP(Liver Spesifik Protein).

HBsAg hastalığın çok erken döneminde hepatositlerin yüzeyinde tespit olunabilir. T lenfositleri zarları üzerinde bu HBsAg taşıyan hepatositlere saldırırlar ve onları yok ederler. Hepatitin erken döneminde karaciğer hasarı bu yolla meydana gelir(Sellüler immün mekanizma). Liver spesifik protein(LSP) karaciğer hücresi membranında bulunan bir makrolipoproteindir. Bu, tamamen organa spesifik bir proteindir. LSP'ye karşı duyarlılık akut hepatitis-B'nin gidişinde başından sonuna kadar tespit edilebilir. Hepatit-B virusu karaciğer hücresi çekirdeğinde çoğalır. Virusun hücreyi parçalamasıyla antijenleri kana yayılır(39).

2.5. PERİNATAL GEÇİŞİN MEKANİZMASI

Bugün üzerinde en çok durulan konu hepatit-B infeksiyonunun anneden bebeğe geçişidir. Bu, farklı zamanlarda olabilir. Bu geçiş annenin akut hepatit-B infeksiyonu geçirmesiyle de yakından ilişkilidir. Eğer annede akut hepatit-B infeksiyonu var ise ve anne 3. trimesterde ise bu oran %70-100 gibi yüksektir(6,10,21,47,48).

Anneden infanta hepatit B virusun geçişinde 3 olasılık ileri sürülmektedir:

1. Uterusta hepatit B virusunun transplasental geçişi (Inutero geçiş)(6,49,50,51,52).

2. Doğum sırasında amniotik sıvı veya feçesle vaginal

sekresyonla, annenin kanıyla yenidoğanın oral kontaminasyonu ile natal geçiş(6).

3. Çocuk bakımı veya anne sütüyle anneden infanta postnatal geçiş (10,53).

Vertikal geçişte bebekte HBsAg(+) 'liğinin gelişmesine katkısı olan faktörleri şöyle tanımlayabiliriz:

1. Maternal HBsAg(+) 'liği
2. Maternal HBeAg(+) 'liği
3. Kordon kanında HBsAg(+) 'liği
4. Maternal serumda HBV DNA ve DNA polimeraz aktivitesi(25,53,54).

Yapılan çalışmalar HBsAg(+), HBeAg(+) ve HBV DNA serum seviyeleri yüksek annelerin çocuklarının, HBV DNA seviyeleri düşük annelerin çocuklarından belirgin oranda yüksek risk grubunda olduğunu göstermiştir(25). HBV DNA seviyesi 5 µg/ml altındaki annelerden bebeğe Hepatit-B geçişi düşüktür(25).

Hepatit-B virusun inutero geçişi % 5 oranındadır. HBV'nin normal plasentadan geçmediği ancak plasental sızıntı, erken doğum, düşük tehdidi olanlarda geçişin meydana geldiği bildirilmektedir(6,21,39). Bu kişilerde uterus kontraksiyonu plasenta villuslarında parsiyel zayıflamaya neden olup fetal kanın anne kanıyla sirkülasyonuna ve uterus içinde infeksiyonun oluşmasına yol açabilir(48).

Doğum esnasında bebek vaginal kanalda enfekte olabilir, kontamine materyali derideki küçük çatlaklardan ve ağız mukozasındaki lezyonlardan alabilir. Vaginal sekresyonda HBsAg oranı % 96-98 oranında saptanmıştır. Yine bebekte mide sıvısında % 90-95 oranında HBsAg saptanmış ve bunun geçişte önemli bir yol olduğu savunulmuştur (6,8,17). Anne sütünde yapılan çalışmalarda süttten bulaşan HBsAg(+) ve HBsAg(-) vakalar arasında önemli bir fark görülmemiştir (53). HBsAg'nin kord kanında varlığı, anne kanıyla kontaminasyonun doğum sırasında olduğunu göstermektedir(6).

Birminghamda 1990 yılında yapılan bir çalışmada HBeAg(+) taşıyıcı annelerin % 70-90'ının bebeklere virüsü

transfer ettiği gösterilmiştir(55,56). HBeAg(+) 'liğin geçişte önemli bir kriter olduğu söylenebilir. Bu geçiş perinatal dönemde olmuştur. Güneydoğu Asya ülkelerinde yapılan çeşitli çalışmalar HBsAg(+) ve HBeAg(+) annelerin % 80'inin çocuklarına Hepatit-B virüsü geçirdiği bulunmuştur. Bu çocukların % 85'i kronik taşıyıcı olmuşlardır(57).

Annede Anti HBc IgM(+) 'liğinin de bebeğe geçişte önemli olduğu bildirilmiştir. Bu konuda Fransa'da yapılan bir çalışmada annede anti HBc IgM(+) liğinin virusun bebeğe geçirilmesinde etken olduğu saptanmıştır (58).

Singapur'da yapılan bir çalışmada taşıyıcı annelerin bebeklerinde HBV oranı % 48.2 olarak belirlenmiştir(28). Transmisyon ve annenin HBeAg(+) 'liği arasında yüksek bir ilişki olduğu gösterilmiştir (4,27,28,29,48,56,59). Diğer yönden HBsAg ve Anti HBe(+) annelerden geçiş riski % 25'den düşük bulunmuştur (19,43,51).

Tablo 5: Çeşitli coğrafik bölgelerde HBsAg taşıyıcı anneden çocuğa HBV'nin geçişi(16)

Bölge	Arastirmacı	Çalışmaya alınan çocuk sayısı	HBsAg pozitif çocuk sayısı	Vertikal geçiş oranı (%)
Japonya	Okada	11	8	73.0
Taiwan	Stevens	158	63	39.8
Thailand	Punyagupta	14	0	0
Thailan	Pongpipat	42	12	28.5
Fransa	Dupy	12	8	67.0
USA	Schweitzer	36	3	8.3
Greeze	Papaevangelon	12	1	8.3
Danimarka	Shinboj	36	0	0

2.6. KLİNİK BULGULAR

Semptomlar Akut hepatit-B virus infeksiyonunun inkübasyon süresi 45-150 gün arasında değişmektedir(ortalama 70 gün). Hepatit-B sinsi gidişli bir hastalıktır. İlk semptomlar non-spesifiktir. Tipik vakalarda halsizlik, iştahsızlık, bulantı, aralıklı kusmalar, belli belirsiz sağ üst kadranda ağrıları olabilir. Preikterik fazda görülen bu semptomlar 3-10 gün devam eder. Sarılık ve/veya idrar renginin koyulaşması ikterik fazdaki ilk belirtilerdir. İkter süresi değişmekle beraber 1-3 hafta devam eder(41,60).

Sarılık ortaya çıktıktan sonra hastalar kendilerini daha iyi hissederler. İştahsızlık, bulantı ve kusma hissi azalır.

İkterik fazda bilirubin seviyesi 2.5 mg/dl veya üzerinde olursa gözle görülebilir sarılık vardır. Bu durum HBV infeksiyonlarının sadece % 20-50 sinde mevcuttur. Geri kalan vakalarda ise ikter yoktur. Hastalık soğuk algınlığıyla karışabilir bir tabloda seyreder.

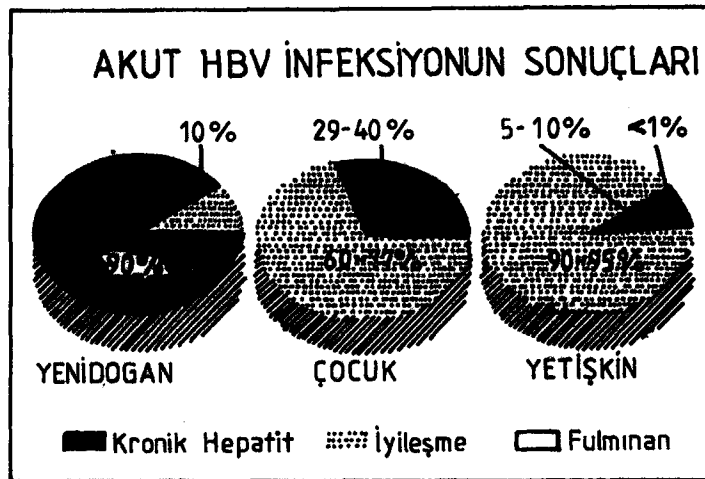
Hepatit-B'nin gidişi sırasında hastaların % 5-10 unda serum hastalığına benzer bir tablo ortaya çıkar. Bu hastalarda ateş-döküntü ve artrit üçlüsü vardır. Bu sendrom preikterik fazda meydana gelir. Sarılığın başlangıcı ile dramatik olarak düzelir. Ateş değişkendir. Döküntü tipik olarak ürtiker şeklinde, kaşıntılıdır. Ekzantem benzeri makulopapüler lezyonlarda meydana gelebilir. Artrit hafifveya ciddi olabilir. Deformasyon meydana getirmez. Poliartiküler ve gezici tarzdadır. Genellikle büyük eklemler tutulur. Bu tablo immün komplekslerle ilişkilidir. Hepatit-B'li çocuklarda Gianotti hastalığı olarak tanımlanan papüler akrodermatitis görülebilir. Sarılık ve idrar rengindeki koyulaşma bu hastalığın önemli özellikleridir(60). Fakat birçok hastada serum bilirubin seviyesi 10 mg/dl üzerinde olmasına rağmen skleral ikter görülmeyebilir. İdrar renginin koyulaşması skleral ikterden daha önemlidir ve direkt (konjuge) hiperbilirubinemiye işaret eder. Bu belirtiler preikterik fazdan 4-10 gün sonra meydana gelir.

2.7. FIZİK BULGULAR

Akut viral hepatitte fizik bulgu oldukça azdır. Hastalar genellikle ateşsizdir, vital bulguları normaldir. Önemli derece hiperbilirubinemi olduğu zaman bradikardi meydana gelebilir. Bilirubin seviyesi 2.5-3 mg/dl üzerinde ise ikter görülebilir. Akut viral hepatitte karaciğer genellikle az miktarda büyümüştür. Perküsyonla total vertikal uzunluğu 9-13 cm kadardır. Palpasyonla duyarlı olabilir. Splenomegali vakaların % 5-25'inde saptanır. Bilirubini yüksek hastalarda ciddi kaşıntı ve buna bağlı olarak kaşıntı izleri görülebilir. Eğer hastalık fulminant hepatit şeklinde seyrediyorsa letarji, somnolens, konfüzyon, stupor ve komaya kadar değişen hepatik ensefalopati bulguları görülebilir. Fulminant hepatitis gelişen vakaların % 70-80'i ölümlle sonuçlanır. Fulminant hepatitle serolojik markırlar tipik akut hepatitteki gibidir(60).

Gebelikte infeksiyonun klinik gidişi diğer bireylerdeki gibidir. İlk ve ikinci trimesterde geçirilen akut enfeksiyon eğer doğum anına kadar anne klinik olarak iyileşirse nadiren bebeğe geçer(23).

Eğer akut infeksiyon 3. trimesterde geçirilirse anne bebeğe % 60 oranında infeksiyonu nakledebilecektir.



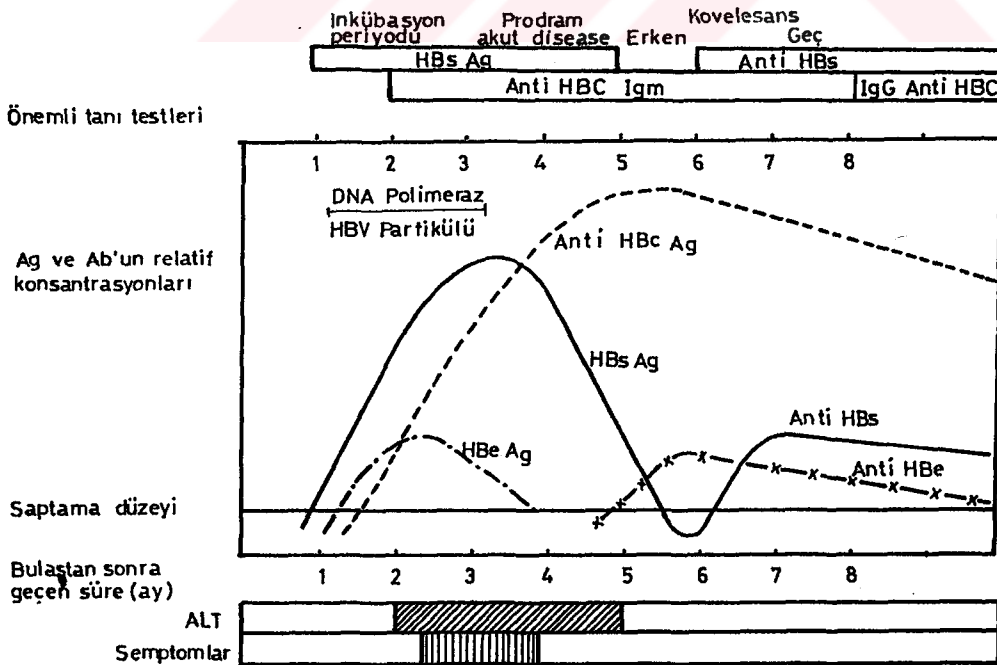
Sekil 4: Akut HBV infeksiyonun Sonuçları

2.8. LABORATUVAR BULGULARI ve SEROLOJİ:

Hepatit-B'nin diğer viral hepatitlerde olduğu gibi semptom ve bulguları spesifik olmamasına rağmen laboratuvar bulguları çok spesifiktir(60).

Akut viral hepatit-B'nin gidişinde amino transferazlarda yani aspartat aminotransferaz(AST, SGOT) ve alanin aminotransferazda (ALT,SGPT) dramatik yükselme meydana gelir. Özellikle ALT seviyesindeki artış çok önemlidir. Çünkü bu serum enzim karaciğer hasarı için çok spesifiktir. Akut hepatit-B'de ALT seviyesi AST'den daha yüksektir. Alkalen fosfataz ve diğer serum enzim seviyelerindeki artış daha çok bilier obstrüksiyon ve kolestaza işaret eder. Alkalen fosfataz seviyesi hepatit-B'de normalin birkaç katı kadar yükselebilir. ALT ve AST seviyeleri hastalığın inkübasyon periyodunun sonunda yükselmeye başlar. Ve semptomlar meydana gelmeden önce yükselmeye başlar. Ve ikterik fazda pik yapar. İyileşme ile normale döner. Bilirubin seviyelerindeki artış ikterik viral hepatit-B'de değişkenlik gösterir. Fakat genellikle direkt ve indirekt bilirubinler bire bir oranında artış gösterir. Kolestatik hepatitte direkt hiperbilirubinemi olabilir.

Akut hepatit B'de ilk görülen serolojik markır HBsAg'dir(23).



Sekil 5: Akut Hepatit-B'nin Klinik, Biokimyasal ve Serolojik Seyri

HBV infeksiyonu gidişinde yol gösteren serolojik göstergelerin yorumu:

a) HBsAg= HBV Yüzeyel Antigeni:

Akut olarak infeksiyonu geçiren kişiler ile taşıyıcıların serumunda bulunur. Antigen akut infeksiyon geçirenlerde klinik belirtilerin ortaya çıkmasından 2-6 hafta önce serumda saptanabilir. İyileşme döneminde 3 ay içinde kaybolur. Eğer 6 ay veya daha fazla süre sonunda saptanırsa hepatit-B taşıyıcılığından söz edilir(10). Virüs parenteral buluştan ortalama 6-30 gün sonra kanda tayin edilebilir.

Akut enfeksiyonların % 15 kadarındaki olguda HBsAg serumda saptanamayabilir. "Window Period=Pencere Devresi" olarak adlandırılan bu devrede henüz kanda antikor saptanabilir bir düzeye gelmemiş, antigen de saptanabilir düzeyin altına düşmüştür(10,19,21) (Şekil 5)

b) HBeAg= Hepatit-B early antigen: Kanda daima HBsAg ile birlikte, ancak daha kısa süre görülür. Yüksek infektiviteyi gösterir(8,21,41). HBeAg(+) kan HBeAg(-) olandan 30.000 kez daha fazla infektiftir(21). Akut enfeksiyonda olduğu gibi kronik enfeksiyonda da saptanır.

c) DNA Polimeraz: Serumda HBV-DNA tayini viral replikasyonun ve infektivitenin tayininde en duyarlı testtir(50). Bazı HBeAg(+) serumda negatif olabileceği gibi Anti HBe(+) serumlarda da(+) bulunabilir. Hem akut hem de kronik hepatitte pozitif olabilir.

d) HBcAg (HBV Core Antigeni): Ancak hepatositin nükleosunda ve HBV partiküllerinin core'unda tayin edilir. Serumda saptanamaz.

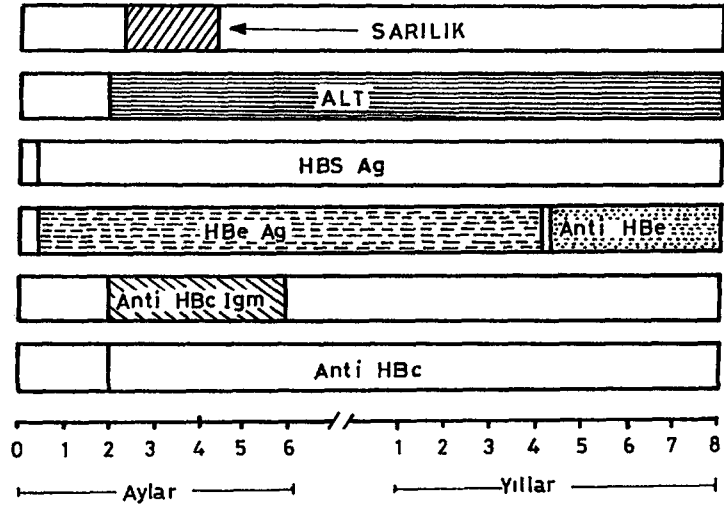
e) **Anti HBc(HBV'ü Cor Antigenine Karşı Gelişen Antikor):** İki tipi mevcuttur:

1. **Anti HBc Igm:** Coğunlukla hastalığın klinik olarak ortaya çıkması ile birlikte veya yaklaşık olarak HBsAg(+) 'liğinden 3-6 hafta sonra kanda görülür. Bu antikorun HBV iç yapısına karşı oluştuğundan dolayı saptanması viral replikasyonun olduğunu düşündürür. HBsAg(-) hastalarda "pencere devresinde" tespiti akut hepatit B için diagnostiktir.

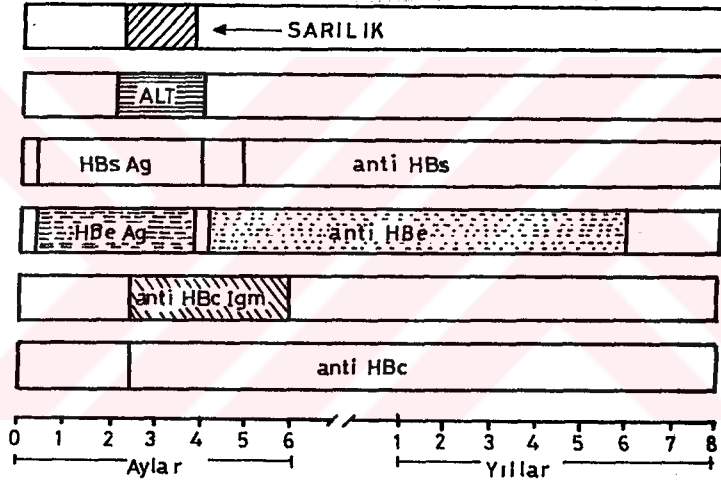
2. **Anti HBc IgG:** Kronik vakalarda yüksek titrelerde anti HBc IgG saptanır. Anti HBc IgG titresi uzun süre yüksek kalır (8,21,41,42).

f) **Anti HBe:** HBeAg'nin serumda kaybolmasından birkaç hafta sonra oluşur ve uzun süre kanda bulunur. Titrenin artışı hastalığın düzeldiğini gösterir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında da (+) bulunabilir. Gernellikle 2 yıl içerisinde kaybolur(60).

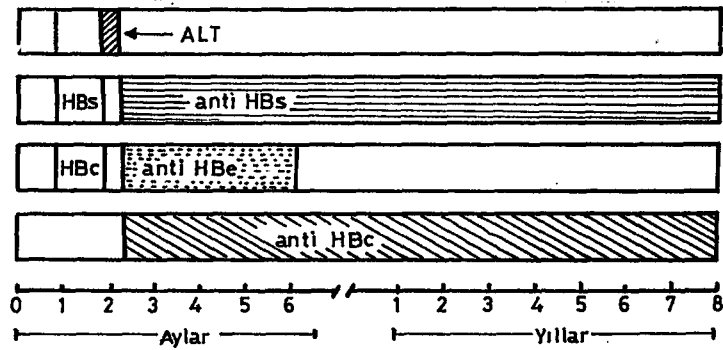
g) **Anti HBs:** HBsAg'nin serumda kaybolmasından 1-3 ay sonra % 80 (+) bulunur. HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olan ve bağışıklık sağlayan antikorlardır. Varlığı kesin iyileşmeyi gösterir(4,5,41). Ayrıca Hepatit B Ig ve aşı olanlarda da tek antikor cevabıdır.



Tablo 6: Kronik Hepatitisi-B Serolojik Seyri



Tablo 7: Akut Hepatitisi-B infeksiyonu



Tablo 8: Subklinik Hepatitisi B infeksiyonunu izleyen immün cevap

2.9. HEPATİT-B VIRUSU İLE KRONİK İNFEKSİYON

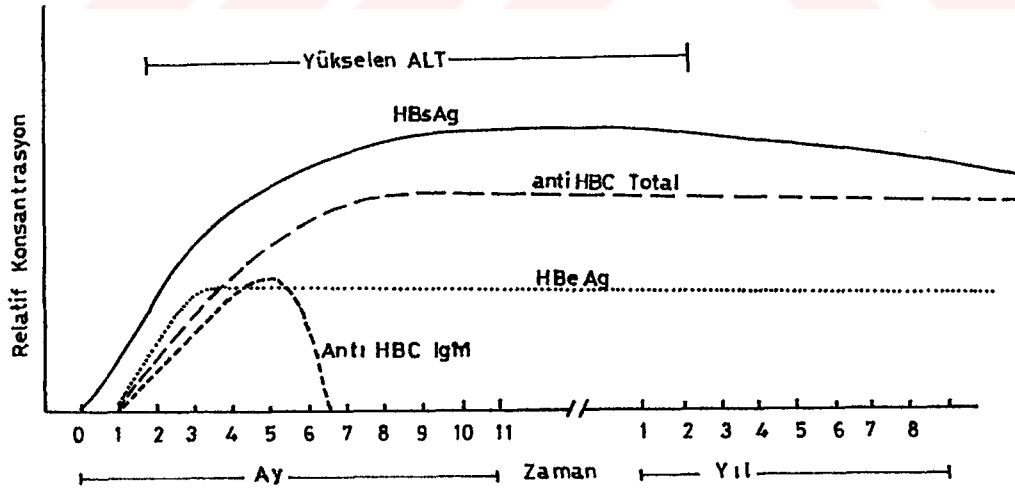
iki klinik tabloda görünür:

- 1) Asemptomatik taşıyıcılık durumu
- 2) Kronik semptomatik hepatit(30)

Sağlıklı taşıyıcılık durumu semptomsuz, normal serum aminotransferaz seviyeleri olan fakat surface antigenin serolojik olarak varlığı ile nitelendirilebilir. Bu kişilerde HBV replikasyonu yoktur. Ve karaciğer biyopsileri normaldir veya minimal değişiklikler gösterir. Bu hastaların hepsinde anti HBC IgG pozitifdir(30).

Semptomatik taşıyıcılık durumu serolojik olarak sağlıklı taşıyıcılara benzer. Fakat bu hastalar semptomatiktir ve serum amino transferaz seviyelerinde sürekli veya aralıklı olarak yükseklik mevcuttur.

Bu yükseklik karaciğer enflamasyonunun devam ettiğini gösterir. Bu hastaların çoğunda karaciğer biyopsisi kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobüler hepatitle uyumlu olabilir(30).



Şekil 6: Kronik Hepatit-B virus infeksiyonunda serolojik bulgular

2.10. VIRAL HEPATİT-B İNFEKSİYONUNDA İMMUNİZASYON

1. Hepatit-B Hiperimmüoglobulin:

Son zamanlarda özel olarak hazırlanan ve PHA metodu ile 100.000'in üzerinde anti HBS titresine sahip globulinin hepatit-B infeksiyonunu önlemede etkili olduğu görülmüştür. İnfeksiyon ve infekte enjektör iğneleri ile virüsü alan kişilere virüsü aldıktan sonraki ilk 48 saat içerisinde hepatit B hiperimmüoglobulini uygulanması önerilmektedir. Ayrıca persistan infekte veya gebeliğin 3. trimestri esnasında akut olarak infeksiyona yakalanmış olan annelerin bebeklerinin pasif olarak bağışıklanması da önerilmektedir (35,62).

Hepatit-B Aşısı:

İlk kez 1970 yılında hepatit-B virusunun MS-2 susunun infektivitesi üzerinde ısının etkisi araştırılmış, bunun içinde MS-2 susuna sahip serumun saf su ile sulandırılıp 98°C'de 1 dakika tutulmasıyla infeksiyözitenin ortadan kalkması sağlanmış, fakat antijenitesi bozulmamıştır. Bu serum sonradan aktif bağışıklamada kullanılmış ve koruyucu etkiye sahip olduğu, HBSAg portörlüğünde bir azalma meydana getirdiği ve hepatit-B infeksiyonunu da attenüe ettiği gösterilmiştir(38).

Hepatit-B yüzey antijenininin 22 nm'lik sferik formu, kronik antijen portörlerinin serum veya plazmalarından pürifiye edilmiştir. Ayw ve adw subtiplerinin antijenleri sü krozda zonal ayırma oranınınin takiben CsCl de izopiknik bandda özel olarak hazırlanmış ve her preparasyon insan serum albumini ile stabilize edilmiş, daha sonra 1/2000 formalin ile 37°C'de 96 saat inaktive edilmiştir(38). Seronegatif şempanzeler aşılanmış ve aşılı şempanzelerin hiçbirinde takip edilen süre içerisinde hepatit-B infeksiyonu gelişmemiştir. Aşılı şempanzelerde aşılamadan 24 hafta sonra canlı hepatit-B virüsü inoküle edilmiş, aşılı

sempanzelerin hiçbirinde HBsAg veya hepatit gelişmemiştir. Aşı çocuk ve gençlerde de yetişkinde olduğu kadar immünogeniktir. Son 2-4 yıl içerisinde yüzbinlerce kişi bu aşı ile aşılanmış ve aşılanan kişilerin % 90-95'inde anti-HBs cevabı alınmıştır. Aşı birer ay ara ile 3 kez i.M. yapılmakta ve 3-5 yıl sonra rapel tavsiye edilmektedir(38).

Son zamanlarda rekombinant DNA hepatit-B aşısı hazırlanmıştır(61). Burada da saflaştırılan HBV'undan viral DNA ekstrakte edilmekte, HBsAg'ini kodlayan S geni izole edildikten sonra uygun bir organizmaya yerleştirilerek bol miktarda HBsAg üretilmekte ve bu HBsAg'inden aşı hazırlanmaktadır. Bu aşı 0, 1, 6. aylarda olmak üzere 3 kez i.M. uygulanmakta ve yeterli koruma sağlanmaktadır.

Etkili HBV kontrolü için HBsAg taşıyıcı annelerden doğan çocuklar aşılama programına alınmalıdır. HBsAg(+) annelerin çocuklarında HB Ig tavsiye edilmektedir (2,17,19, 44,46,53,62). Tayland'da 1987 yılında yapılan bir araştırmada pasif + aktif immünizasyonun doğumdan hemen sonra prenatal transmissionun önlenmesinde aktif immünizasyondan daha etkili olduğu saptanmıştır(63). Bu çalışma daha önce Taiwan ve HongKong'da yapılan çalışmalara benzerdir. Doğum sırasında yapılan profilaksinin çocukta kronik HBsAg taşıyıcılığı azaltmada önemli bir yerinin olduğu saptanmıştır(13, 28,57,63). Hepatit B aşılarının etkisi bebeklerin anti HBs cevaplarının gelişmesinde cesaretlendiricidir. Ve virus enfeksiyonlarının modülasyonunu etkilemeye devam edebilecektir(14). HB aşısı ile immünizasyon infeksiyondan korunmada Ab cevabını indükler.

Annede HBsAg ve HBeAg(+) olan çocuklarda immünizasyonun kronik taşıyıcılığı % 80-90 oranında önlediği saptanmıştır (5,7,19,44,46,48,62,64,65,66).

Önerilen immünizasyon şeması şu şekildedir:

- I- HB Ig 0.5 ml i.M. doğumdan sonraki 24 saat içinde
- II- HB aşısı 0.5 ml I.M. 7. günde
- III- 2.doz aşı 0.5 ml 1. ayda

IV- 3.doz aşı 0.5 ml I.M. 6. ayda uygulanmalıdır.

Aşının 1. dozu ve HB Ig farklı bölgelere aynı zamanda uygulanabilir. Aşı HTLV III yönünden de test edilmiştir. Ayrıca 2. ayda uygulanan DBT + polio aşısı ile birlikte verilmesinde sakınca yoktur (2,44).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 1989-Eylül 1991 tarihleri arasında Farabi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında yürütülmüştür.

3.1. HASTA GRUPLARI

Bu çalışmada araştırılan olgular (Tablo 9):

1. Grup: Doğum yapmak üzere Fakültemiz Hastanesine ve Trabzon Doğum Hastanesine müracaat eden vakalar.

2. Grup: Gebelik kontrolü için 1. 2. ve 3. trimestirlerde Fakültemiz Hastanesine ve Trabzon Doğum Hastanesine müracaat eden vakalar.

3. Grup: Gebeliği döneminde veya doğum esnasında akut viral hepatit-B enfeksiyonu geçiren hastalar

4. Grup: Sağlıklı kronik HBsAg taşıyıcısı anneler olarak 4 gruptan oluşmaktadır.

1. Grup: Bu gruptaki vakalar Fakültemiz Hastanesine ve Trabzon doğum hastanesine doğum yapmak üzere başvuran 131 gebe kadını kapsamaktadır. Tüm kadınlardan doğumdan önce 4 ml venöz kan, doğum esnasında 4 ml kordon kanı alınarak serumları ayrıldı. Serumlar -20°C'de saklandı. Tüm gebelerin serumlarında HBsAg, Anti HBs, Anti HBc Igm araştırıldı. HBsAg(+) bulunan annelerin serumlarında HBeAg, Anti HBe, Anti HBc IgG araştırıldı.

Es zamanlı olarak Kordon kanlarında HBsAg, Anti HBc, Igm, Anti HBs araştırıldı. HBsAg(+) saptanan annelerin bebeklerinin kanlarında HBsAg, HBeAg, Anti HBc IgM, Anti

HBe, Anti HBc IgG araştırıldı. Anne ve bebeklerde alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalen fosfataz, bilirubinler çalışıldı.

2. Grup: Gebeliğin 1., 2., 3. trimestirlerinde gebelik kontrolü için Fakültemiz Doğum Polikliniği ve Trabzon Doğum Hastanesi Polikliniğine başvuran 383 gebe araştırıldı. 1. trimestirde 57 vaka 2. trimesterde 89 vaka ve 3. trimesterde 237 vaka HBsAg, Anti HBs, Anti HBc Igm yönünden test edildi. Bu 3 trimestirden birinde HBsAg(+) bulunan gebelerde tüm Hepatit markırları ve serum ALT, AST, Alkalen fosfataz ve bilirubin seviyeleri araştırıldı. HBsAg(+) saptanan gebeler doğuma dek izlendi. Bu annelerin diğer çocuklarında da HBsAg, Anti HBs araştırıldı.

3. Grup: Bu gruptaki vakalar gebeliği döneminde ve doğum esnasında akut viral hepatit geçiren anneler ve bunların çocuklarından oluşmaktadır. Bu annelerin bebekleri ve diğer çocukları incelenmiştir. Tüm hepatit vakalarında hepatit markırlarınının tümü çalışılmıştır. Bu grupta 3 adet vakamız mevcuttur.

4. Grup: Bu gruptaki olgular HBsAg(+) 2 anne ve bunların 4 adet çocuğundan ibarettir. Bu grupta da tüm hepatit markerleri incelenmiştir.

Bütün gruplardaki HBsAg(+) annelerin serumlarında tüm hepatit-B markerleri ile SGOT ve SGPT, alkalen fosfataz, bilirubinler çalışılmıştır.

Bebeklerin HBsAg, Anti HBc Igm ve Anti HBs'si araştırılmış, HBsAg(+) bulunan bebeklerde diğer hepatit markerleri HBeAg, Anti HBe, Anti HBc IgG'de çalışılmıştır.

1. Gruptaki vakalarımızda anne ve bebek kord kanında eş zamanlı olarak HBsAg, Anti HBs, Anti HBc Igm çalışılmıştır.

Çalışmamıza alınan gebelerde yaşı, mesleği, sosyo ekonomik düzeyi, sarılık anamnezi, enjeksiyon, transfüzyon, diş tedavisi hikayesi sorulmuştur.

Tablo 9
Hasta Gruplarımız

	Vaka sayısı	Çocuk sayısı
1. grup	131 gebe kadın	131 bebek
2. grup	1. trimester 57 vaka 2. trimester 89 vaka 3. trimester 237 vaka Toplam 383 gebe kadın	22 bebek
3. grup	3 gebe kadın	3 bebek
4. grup	2 HBsAg(+) anne	4 çocuk

HEPATİT-B MARKIRLARININ ARASTIRILMASI

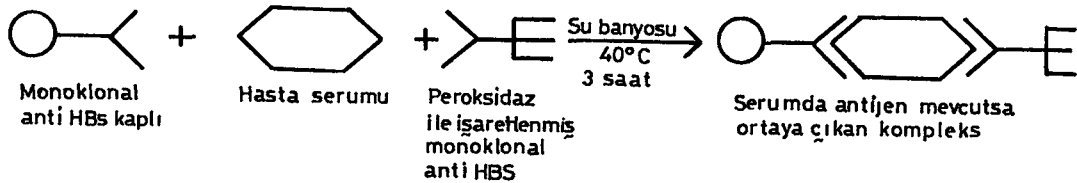
Hepatit-B markırlarının tayin edilmesinde makro ELISA yöntemi (Monoklonal, Abbott kitleri) kullanıldı.

TESTİN ESASI

Çalışmada antijen-antikor reaksiyon sonucu katı faza bağlanan enzim işaretli reaktiflerden yararlanılır. Değerlendirmeler substrat ve enzimin oluşturacağı renk reaksiyonuna göre yapılır.

Kullanılan kitlerin çalışma yöntemleri şu şekilde sematize edilebilir:

a) HBsAg Tayini



Yıkama
 Ortamdan fazla serum
 ve konjugatın uzak-
 laştırılması

+ OPD
 (H₂O₂)

30 dakika
 Karanlık
 ortamda
 bekletilir

Antigen mevcut
 ise sarı-turuncu
 renk oluşur.

+ H₂SO₄ ile
 Renk durdurma

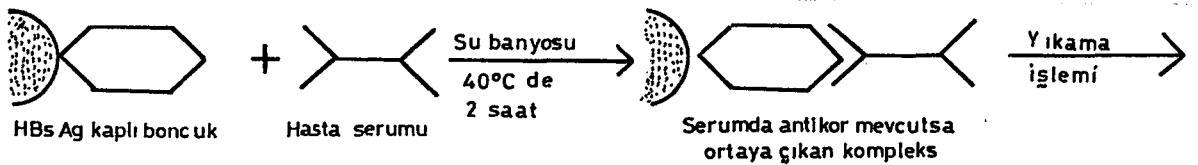
Quantumun-EIA okuyusunda 492 nm'de
 otomatik değerlendirme

Sonuçlar değerlendirilirken hasta serumuyla birlikte sağlanan pozitif ve negatif kontrollerin absorbands değerlerine göre elde edilen cutt-off değerine göre cihaz tarafından otomatik olarak değerlendirilir.

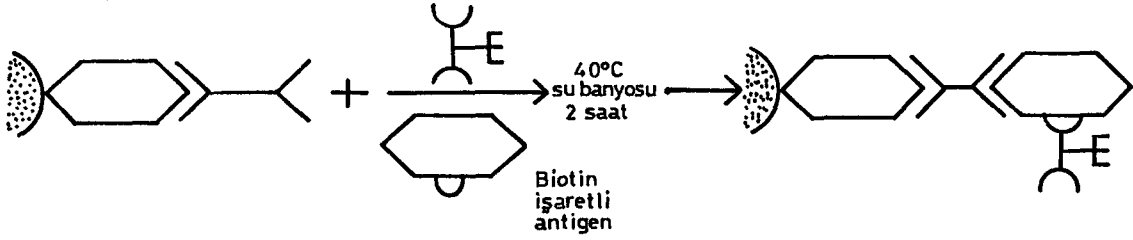
Cutt-off'dan büyük olan sonuçlar pozitif, küçük olanlar negatiftir. Eger serumda antigen negatifse polistren boncuklara bir bağlanma olmaz, kompleks oluşmaz, OPD ile renk oluşmaz.

b) Anti HBs Tayini

HBsAg ile kaplanmış boncuklar hasta serumu ile inkübasyona bırakılır. Eger hastada anti HBs mevcutsa bu boncuk üzerindeki kaplı antigen ile immünolojik olarak reaksiyona girer.



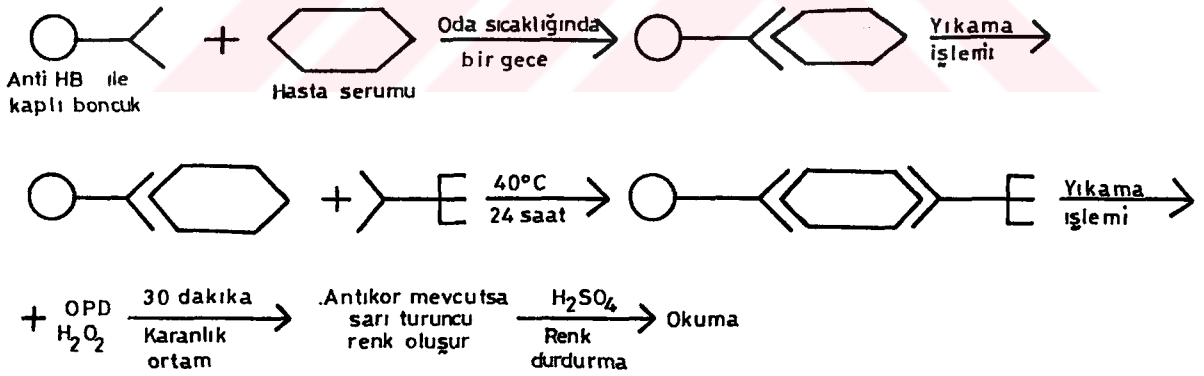
Oluşan bu kompleks üzerine avidin-HRP (horseradish peroxidase) ile biotin işaretli antigen ilave edilir ve avidin-biotin köprüsü ile oluşan kompleks reaksiyona girer (6).



Yıkama işlemi → OPD H₂O₂ 30 dakika karanlık ortam → Antikor mevcutsa sarı-turuncu renk oluşur → H₂SO₄ renk durdurma → Quantumun EIA okuyucusunda 492 nm'de otomatik değerlendirme

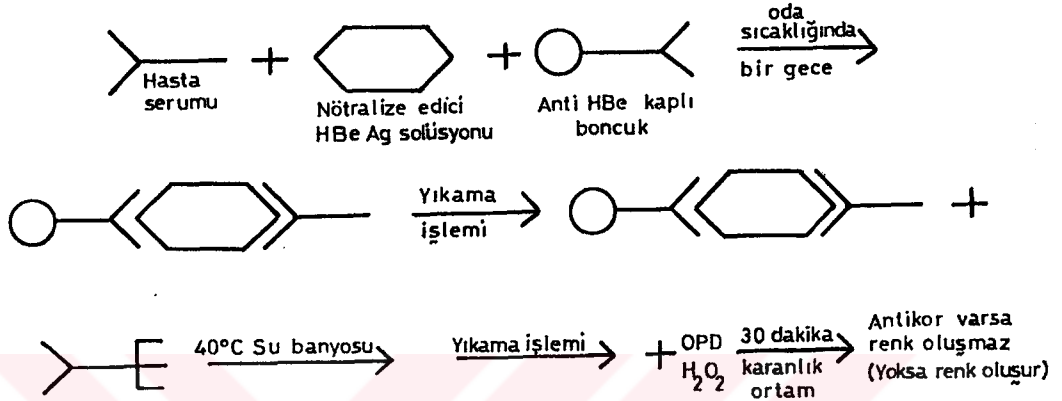
Ortaya çıkan son ürün OPD ile renk seçme işlemine tabi tutulur. Renklendirme ve sonuçları değerlendirme işlemi antigen testindeki gibidir.

c) HBeAg Tayini



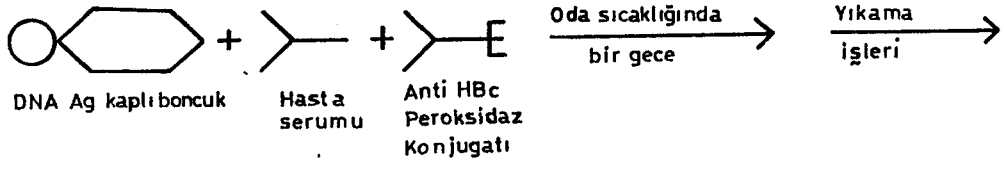
Sonuçta oluşan kompleks OPD ile enzim reaksiyonuna tabi tutulur, okuma ve değerlendirme aynı şekilde cihaz tarafından yapılır.

d) Anti HBe Tayini

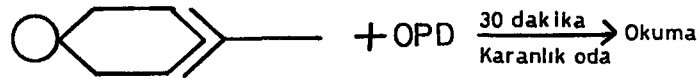


Hasta serumu HBeAg nötralize edici solüsyon ve anti HBe kaplı boncukla ilk olarak inhibe edilir. Nötralize edici HBeAg boncuk üzerindeki anti HBe ile bağlanır. Eğer hastada anti HBe(+) ise boncuk üzerine bağlanan nötralize edici antigen ile reaksiyona girerek bir kompleks oluşturulur. Oluşan bu kompleks peroksidaz işaretli anti HBe (konjugat) ile reaksiyona giremeyeceği için ortamdaki konjugat yıkama ile uzaklaştırılır ve renk reaksiyonu oluşmaz (Sonuç pozitif). Hasta serumunda anti HBe negatif ise kompleks oluşmayacağından peroksidaz işaretli antikor boncuk üzerine bağlanan nötralize edici antigen ile reaksiyona girer. Bu kompleks de OPD ile renk reaksiyonu oluşturur (Negatif sonuç).

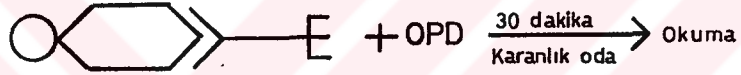
Anti HBc IgM Tayini



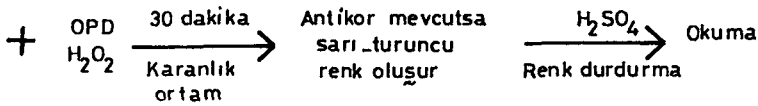
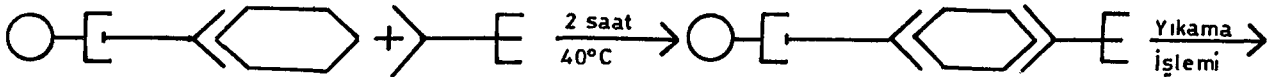
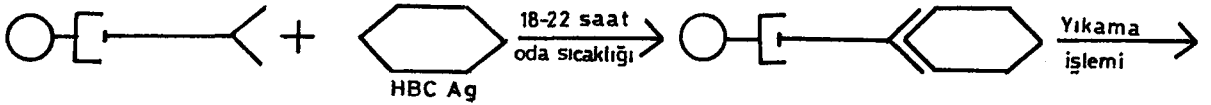
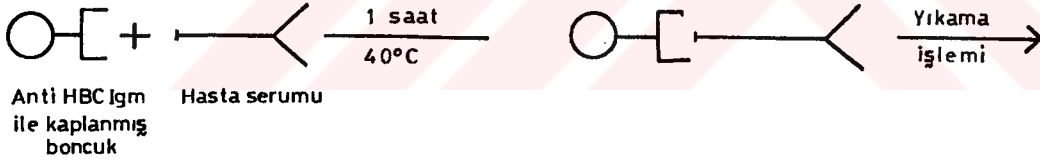
Test pozitif ise



Test negatif ise



Anti HBc IgG Tayini



Hbc Ag ile kaplı boncuk üzerine hasta serumu konulur. Eger serumda anti Hbc IgG(+) ise Ag ile reaksiyona girerek kompleks yapar. Bunun üzerine peroksidaz işaretli Anti Hbc konjugatı ilave edilir. Bu konjugat ilk oluşturulan kompleks ile immünolojik reaksiyona giremeyeceğinden yıkama işlemi sonucunda ortamdaki uzaklaştırılır. Bu nedenle OPD solusyonu ile renk vermez. Sonuçların yorumlanması cutt-off'dan düşük olanlar pozitif, yüksek olanlar negatiftir.

Hasta serumunda anti Hbc IgG yoksa peroksidaz işaretli anti Hbc konjugatı ile kaplanmış boncuk ile kompleks oluşturur. Oluşan kompleks OPD ile renk reaksiyonuna tabi tutulur. Cutt-off'a göre yüksek olanlar negatif, düşük olanlar pozitif olarak değerlendirilir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın 1. grubunda 131 gebe kadın, 2. grubunda 383 (toplam 514) gebe kadın araştırıldı. Sarılık anamnezi sadece 2 vakada mevcuttu. Bir vakada 1 yıl önce diğerinde de 6 ay önce geçirilmiş sarılık hikayesi mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10: Gebelerde sarılık anamnezi

Toplam Vaka Sayısı	Sarılık anamnezi(+) Vaka Sayısı (%)	Sarılık anamnezi(-) Vaka Sayısı (%)
1.grup 131	1 % 0.19	512 99.6
2.grup 383	1 % 0.19	
Toplam 514	1 % 0.39	

Vakalarımızın hemen hepsinde çeşitli zamanlarda yapılmış diş tedavisi, enjeksiyon, kan aldırma anamnezi mevcuttu. Vakalarımızın çoğunluğunu sosyoekonomik düzeyi orta ve düşük gruptaki bireyler oluşturuyordu (Tablo 11). 1. ve 2. gruptaki gebelerimizin 124 vakada sosyoekonomik düzeyi kötü, 352 vakada orta, 38 vakada iyi olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Gebelerde sosyo-ekonomik düzey bulguları

Toplam Vaka	Orta	Kötü	İyi
514	352 (% 68.48)	124 (% 29.2)	38 (% 7.40)

Gebelerin yaşları 16-38 arasında değişmekte olup ortalama yaş 23 olarak belirlendi

Çalışmamızın 1. grubunda 131 gebenin 7'sinde(% 5.34) HBsAg (+) bulunmuştur.

2. grupta 383 gebenin 22'sinde (% 5.74) HBsAg(+) bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12
Gebelerde HBsAg Oranı

	HBsAg (+)		HBsAg (-)		Toplam
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
1.Grupta test edilen gebe sayısı	7	5.34	124	94.66	131
2.Grupta test edilen gebe sayısı	22	5.74	36	94.26	383
Toplam test edilen gebe sayısı	29	5.64	485	94.36	514

Toplam 514 gebenin 29'unda(% 5.64) HBsAg pozitif bulunmuştur. HBsAg negatif bulunanların hepsinde Anti HBC IgM negatif 124 olguda Anti HBs (+) bulunmuştur(Tablo 13).

Anti HBs(+) vakalar arasında daha önceden hepatit-B'ye karşı aşılanmış olan yoktu.

Tablo 13: Gebelerde HBV markerlerinin prevalansı

Toplam olgu sayısı	HBsAg(+)	Anti HBe Igm(+)	Anti HBs(+)	HBs(-) ve Anti HBs(-)
514	29 (% 5.64)	- (% 0)	124 (% 24.12)	36 (% 70.24)

HBsAg ve Anti HBs pozitif vaka toplamı, seropozitivite oranı ise 153 (% 29.7) olarak bulundu(Tablo 14).

Tablo 14: Gebelerde HBsAg ve Anti HBs(+) vaka toplamı

Toplam olgu sayısı	HBsAg(+)	Anti HBs(+)	Seropozitivite oranı
514	29 (% 5.64)	124 (% 24.12)	153 (% 29.24)

HBsAg(+) bulunan 29 olgunun hepsinde anti HBs negatif, anti HBe Igm negatif, HBeAg 4 vakada (+) anti HBe 23 vakada (+) bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15: HBsAg(+) 29 gebede diğer Hepatit-B virüs markerleri

Anti HBe Igm	HBeAg(+)	Anti HBe (+)	Anti HBe ve HBe (-)	Anti HBe IgG (+)
-	4 (% 13.79)	23 (% 79.31)	2 (% 6.90)	27 (% 85.25)

2. grupta gebeliği döneminde HBsAg(+) bulunan anneler doğuma dek her ay takibe alınarak hepatit markerleri ile karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, albumin, protein seviyeleri araştırıldı.

1. gruptaki doğum nedeni ile hastaneye başvuran HBsAg (+) olduğu saptanan annelerde de karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, albumin,protein seviyeleri araştırıldı.

1. trimestirde HBsAg(+) bulunan 2 vakamız abortusla sonuçlandı. 2. trimestirde saptanan HBsAg(+) 1 vakamızda myoma uteri + gebelik mevcuttu. Bu anne operasyon geçirdi. Gebeliği sonlandırıldı. Yine 2. trimestire kadar izlenen bir başka vakamızda yurt dışına çıktığından takibimizden çıkarıldı. Bir vakamızda yurt içinde başka bir bölgeye taşındığından takibe gelemedi.

HBsAg(+) gebelerin 5 tanesi bu nedenlerle takipten çıkarıldı. Geriye kalan 24 gebenin kord kanı serumlarında hepatit-B yüzey antigeni 3 vakada(+) bulundu(% 12.50) (Tablo 16). Bu 3 vakanın birinde annede Anti HBe(+) ikisinde annede HBeAg(+) olarak bulundu.

Tablo 16: HBsAg(+) 24 gebede Kord Kanında Hepatit-B Markırları

Toplam HBsAg(+) gebe	Kord Kanında Anti HBe Igm	Kord kanında HBsAg(+)	Kord kanında HBsAg(-)
24	-	3 (% 12.50)	21 (% 87.50)

HBsAg(+) bulunan toplam 24 anne doğumdan sonra da kontrole alındı. En geç 1 ay içinde kontrole geldiler. HBsAg(+) bulunan annelerden doğan 24 bebekte HBs, Anti HBe Igm, Anti HBeAg, HBe, Anti HBe IgG, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubinler araştırıldı.

Bu annelerden daha önce doğmuş çocuklarda da aynı araştırmalar yapıldı.

HBsAg(+) 1 vakamızın bebeği doğduktan sonra konjenital iktiyozis nedeni ile ex oldu. Bu anne doğum yaptıktan sonra 8 ay düzenli olarak kontrole geldi.

1. grupta HBsAg(+) bulunan 2 vakamız doğumdan sonra

yapılan 3. kontrolü takiben kontrole gelmedi.

Anneler 9-12 ay süre boyunca her ay bebekleri ile beraber kontrole çağrılarak hepatit-B virüs markerleri ve karaciğer fonksiyon testleri tetkik edildi. Buna göre anneler kronik taşıyıcı olarak kabul edildiler.

Anne sütünde 24 vakanın 8'inde(% 33.33) HBsAg(+) olarak bulundu. HBsAg taşıyıcı 24 anneden doğan bebeklerden birinde 1(% 4.17) HBsAg(+) bulundu. Bebeğin fizik muayenelerinde sarılık, hepatomegali, tespit edilemedi. Karaciğer fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi. Bu bebek 8 ay boyunca izlendi HBsAg ve HBeAg(+) olarak devam etti. Bu bebeğin annesinde HBeAg(+), anne sütünde HBsAg(+) idi.

Başka bir bebekte de 5. ayda anti HBe Igm(+) bulundu. Bu bebekte fizik muayenesi ve karaciğer fonksiyon testleri normal idi. Annesinde HBeAg(+) idi. Bu bebek ve annesi daha sonra kontrollere gelmediğinden izlenemediler. HBsAg(+) kronik taşıyıcı annelerin venöz kan ve kordon kanı hepatit markerleri, anne sütü ve bebeklerin serumlarında hepatit-B virüs markerleri tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17 HBsAg taşıyıcısı gebelerde ve bebeklerinde HBV serolojik göstergeleri

KCPT	HBs	Anti HBs	HBe	Anti HBe	Igm	Anti HBe	Igc	Anti HBe	Sütü	Kord kanı	Kord	Uygulanan
1. Vaka												
Anne	Normal	2.000(+)	Negatif	Negatif	0.175(+)	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Ig + asl. 5. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBs pozitifleşti
2. Vaka												
Anne	Normal	2.000(+)	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	(+)0.107	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + asl. 3. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBs pozitifleşti
3. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Ig + asl. 10. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBs pozitifleşti
4. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Ig + asl. 9. ayda Anti
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	HBs düşük pozitifleşti
5. Vaka												
Anne	SGOT=75 ü	2.000(+)	Negatif	Negatif	0.090(+)	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	
	SGPT=145 ü											
	Alk.P.130 ü											
	Bil.-Normal											
Bebek		Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Asl+Ig uygulandı
1. çoc.15 aylık	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	0.291(+)	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
6. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Ig + asl. 7. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBs pozitifleşti
7. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	0.189(+)	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Kontrolde gelmedi
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	

KCFT	Anti HBS				Anti HBe		Anti HBC		Anne Sütü	Kord kanı	Uygulanan İmmünoprofilaksi
	HBS	Anti HBS	HBe	Anti HBe	Igm	Igc	Anne Sütü				
15. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Ası
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
16. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Üçüncü takipten sonra kontrole gelmedi
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
17. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	0.114(+)	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Ası 6. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBS pozitifleştirdi
18. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Ası 4. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBS pozitifleştirdi
19. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	0.108(+)	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Ası 8. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBS (+)leştirdi
1. çocuk	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	1. ve 2. çocuğa
2. çocuk	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	3 doz ası uygulandı
20. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	0.821(+)	Negatif	Pozitif	Negatif	0.244(+)	Negatif	Ig + Ası 4. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBS pozitifleştirdi
21. Vaka											
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Ası 4. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Anti HBS pozitifleştirdi

KCFT	Bilirubin	HDS	Anti HDS	HBe	Anti HBe	Igm	Anti HBe	Igc	Anti HBe	Anne Sütü	Kord kanı	Uygulanan
22. Vaka												
Anne	Normal	2000(+)	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	0.297(+)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + As1. 10. ayda
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Hiper				Anti HBS pozitifleştii
23. Vaka												
Anne	Normal	2000(+)	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + As1.
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif				
1.coc.6 y.	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif				Sadece 3 doz aşı
24. Vaka												
Anne	Normal	2000(+)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Konjenital iltihazis
Bebek		Negatif	Negatif	Konjenital iltihazis	Konjenital iltihazis	Konjenital iltihazis	nedeni ile exitus oldu					nedeni ile exitus oldu
25. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
Bebek		4 aylık gebe olan anne yurt dışına gitti. edildi. Değişiklik olmadı.										Konjenital iltihazis
26. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
Bebek		3. ayda abortus nedeniyle takib edilemedi. Anne daha sonra 6 ay takibe alındı.										
27. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
Bebek		Gebeliğin 3. ayında ayon nedeniyle operasyon. Anne daha sonra da 6 ay izlendi										
28. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
Bebek		Gebeliğin 2. ayında abortusla sonlandı. Anne daha sonrada 6 ay izlendi										
29. Vaka												
Anne	Normal	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	1 yıl önce sarılık
Bebek		Anne gebeliğin 6. ayında başka bölgeye yerleşti										gecirtmiş
1.cocuk	Normal	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
3 yaşında												

HBsAg(+) annelerden doğan 24 adet bebekle, bu annelerden doğan diğer 7 adet çocuk test edildi. Bu annelerden doğan 3 yaşında bir kız çocuğunda HBsAg ve HBeAg(+) olarak saptandı. Bu çocuk 6 ay boyunca izlendi. HBsAg ve HBeAg pozitifliği değişmedi ve karaciğer fonksiyon testleri-bilirubin seviyeleri normal değerlerde saptandı.

Yine bu annelerden doğan 15 aylık kız çocuğunda Anti HBe Igm(+) olarak saptandı. Bu çocuğun fizik muayenesi-karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin değerleri normal bulundu. Bu çocuk daha sonra kontrole getirilmediğinden takip edilemedi.

HBsAg(+) bulunan gebelerin HBsAg ve Anti HBe Igm negatif bulunan bebeklere doğumdan sonra ilk 24 saat içerisinde (tercihen 12 saat içerisinde) 0.06 ml/kg Hepatit-B hiperimmünglobulin intramüsküler deltoidden uygulanmak üzere reçeteleri doğumdan önce hastalara teslim edildi. Bunu takiben 1 hafta içerisinde bir doz hepatit-B aşısı intramüsküler uygulandı. Takiben 1.ve 2. aylarda da birer doz hepatit B aşısı intramüsküler uygulandı.

HBsAg(+) bulunan gebelerin diğer çocuklarında da hepatit markırları araştırıldı. HBsAg negatif bulunan çocuklarda 3 doz hepatit-B aşısı uygulandı. Bu vakalarda 3-10. aylar arasında hepsinde de Anti HBs pozitifleşti.

Bu annelerin eşlerinde de HBsAg ve Anti HBs araştırıldı. 24 gebe anneden 4'ünün eşinde Anti HBs(+) (%16.6) bulundu. Bu vakalar daha önce aşılanmamıştı. Sarılık anamnezi yoktu. HBsAg(+) vakaya rastlanmadı(% 0). HBsAg(-) saptanan ve Anti HBs(-) saptanan 20 vakaya hepatit-B aşısı 3 doz önerildi.

Çalışmamızın 3. grubunda(Tablo 18) hamileliğinin son trimestrinde ve post partum 0-4 hafta içerisinde akut viral hepatit B infeksiyonu geçiren 3 gebe mevcuttur. Bu annelerin bebeklerinin Hepatit-B markerlerinin tümünün negatif olduğu saptandı(% 0). Fizik muayenelerinde sarılık ve hepatomegali saptanamadı. KCFT ve bilirubin değerleri normal olarak

değerlendirildi. Doğumu takiben her 3 bebeğe de 12 saat içerisinde Hepatit-B hiperimmüoglobulin 0.5 ml I.M. olarak uygulandı. 1. doz aşısı 1. hafta içerisinde I.M. olarak uygulandı. Takiben 2. ve 3. aylarda diğer 2 doz aşısı uygulandı. Bu bebekler 9-12 ay boyunca izlendi. Her 3 bebekte de Anti HBs 3.-9. aylar arasında pozitifleşti. Annelerde 9-12 ay boyunca takip edildi.

1. gebe annede HBsAg(+) Anti HBc Igm(+) saptandı.
2. gebe annede HBsAg(+) HBeAg(+) saptandı.
3. gebe annede HBsAg(+) HBeAg(+) saptandı.

1.yılın sonunda 3 annede de anti HBs(+) 'leşti. Bu annelerden doğan diğer 4 adet çocukta da Hepatit markırları araştırıldı. Bu çocuklar 3 doz aşısı programına alındı.

Bu annelerden ikisinde HBsAg kord kanında (+), 3 vakada da anne sütünde pozitifdi. Bu gruptaki gebelerden sadece 1'inin eşinde Anti HBs(+) bulundu(% 33.3). Bu vakada daha önce aşılanmamıştı. Sarılık öyküsü yoktu. Diğer 2 vakada HBsAg ve Anti HBs negatif bulundu. 3 doz aşısı programına alındı.

Tablo 18 Akut Viral Hepatit-B infeksiyonu geçiren anneler ve çocuklarında serolojik göstergeler

Akut Viral Hepatit	KCFT	HBs	Anti HBs	HBe	Anti HBe	Igm	Igc	Sütü	Kord kanı	Uygulanan İmmünoyünlaksı
1. Vaka										
		Akut viral hepatiti doğumda geçirdi								
Anne	S60T-355	Pozitif	Negatif	Negatif	0.325(+)	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	
	S6PT-338									
	Alk.F:1.74									
	T.Bil=12.3, 10.1	İzlemede annenin mHBs'si 1 yılda negatifleşti, Anti HBs düşük pozitif.								
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Aş1. 8. ayda Anti HBs pozitifleşti
1. çocuk 3 yaşında	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig + Aş1. 4. ayda Anti HBs pozitifleşti
2. Vaka										
	Doğum 20 gün kala sarılık geçirdi									
Anne	S60T-272	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
	S6PT-260									
	Alk.F									
	T.Bil=6.8, 45									
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Ig+Aş1. 8. aydan sonra kontrole gelmedi
1. çocuk 6 y. Normal		Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif		Aş1 uygulandı
33. Vaka										
Anne	S60T-237	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Ig+Aş1. 10 ayda Anti HBs pozitifleşti
	S6PT-241									
	T.Bil./D.Bil. 5.21/3.48									
Bebek	Normal	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
1. çocuk (1.5 y) N		Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Aş1 uygulandı
2. çocuk (4 y) N		Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	" "

Çalışmamızın 4.grubunda kronik HBsAg taşıyıcısı olarak polikliniğimize başvuran 2 anneden doğan değişik yaş grubundaki 4 çocukta Hepatit-B seropositivitesi araştırılmıştır (Tablo 19).

Her iki annede de HBeAg pozitif bulundu ve 2 annesinde 2'ser çocuğu vardı. 1. vakamızda 1.çocuk 7 yaşında kız HBsAg(+), HBeAg(+), Anti HBc IgG (+) olarak saptandı. KCFT ve bilirubinler normal saptandı. Fizik muayenede sarılık ve hepatomegali gibi bir patoloji saptanmadı. 2. çocuk 2 yaşında erkek, HBsAg(+), HBeAg(+), Anti HBc IgG(+) bulundu. Bu çocukta da KCFT ve bilirubinler normal, fizik muayene normaldi. 2. vakamızında 1. çocuk 4 yaşında kız, HBsAg(+), HBeAg(+), Anti HBc IgG(+), 2. çocuk 18 aylık kız, HBsAg(+), HBeAg(+), Anti HBc IgG(+) bulundu. İki çocukta da fizik muayene ve KCFT, bilirubinler normal seviyelerde bulundu. Her iki vakamız da 4 ay süre ile izlenebildi. Bu süre içerisinde HBeAg, HBsAg, KCFT ve bilirubinlerde bir değişiklik saptanmadı. 4. aydan sonra her 2 anne ve çocukları kontrole gelmediler.

Tablo 19: Kronik HBsAg taşıyıcısı kadınlar ve çocuklarında HBV'nun serolojik göstergeleri

	HBsAg	Anti HBs	HBeAg	AntiHBe	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	KCFT
1. vaka	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal
1. çocuk 7 y. K	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal
2. çocuk 4 y. E	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal (Anne hemsire sarılık geçirdiğini hatırlamıyor. Fizik muayene normal çocukların FN'leri normal)
2. vaka	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal
1. çocuk 4 y K	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal
2. çocuk 18 ay K	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Normal (anne sarılık geçirdiğini hatırlamıyor. FN normal, çocukların FN'si normal)

Bulgularımızı özetleyecek olursak;

Çalışmamızda 29 gebe ve gebe olmayan 2 anne olmak üzere kronik HBsAg taşıyıcısı 31 olguda serolojik markırlar incelendiğinde HBeAg pozitifliği (6 vaka) %19.3, HBeAg ve Anti HBe negatifliği (2 vaka) % 6.4, anti HBe pozitifliği ise (23 vaka % 74.1) olduğu saptanmıştır.

Tablo 20: Kronik HBsAg taşıyıcısı kadınlarda HBsAg ve diğer hepatit markırları

HBsAg(+) kadın sayısı	HBeAg(+) Sayı	%	Anti HBe (+) Sayı	%	HBeAg ve Anti HBe(-) Sayı	%
31	6	19.3	23	74.1	2	6.4

Asemptomatik kronik HBsAg taşıyıcısı 26 anneden doğan toplam 35 çocuktan 8'inde (% 22.8) asemptomatik kronik HBsAg taşıyıcılığı saptandı (Tablo 21).

Tablo 21: Asemptomatik kronik HBsAg taşıyıcısı anneden doğan çocuklarda HBsAg(+) olma durumu

HBsAg(+) anneden doğan asemptomatik çocuk	Çocukta HBsAg(+) Sayı	%	Çocukta HBsAg(-) Sayı	%
35	8	22.8	27	77.4

5. TARTISMA

Hepatit-B infeksiyonu Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre bildirim yapılan infeksiyon hastalıkları arasında 3. sırada yer almaktadır(23).

HBsAg taşıyıcılık oranı toplumların sosyo-ekonomik, kültürel düzey, yaşama biçimi gibi özelliklerine göre farklılık göstermektedir(17). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde taşıyıcılık riski düşük olmasına(% 0.2-0.5) rağmen (8), Afrikalı ve Asyalı kadınlar arasında taşıyıcılık oranı % 10-20'ye kadar çıkabilmektedir(8). Ülkemiz ise HBsAg taşıyıcılığı yönünden bu 2 grup arasında yer almaktadır (6,36, 37,43).

Gebeliğin son döneminde akut HBV infeksiyonunu geçiren veya kronik HBs antigeni taşıyıcısı olan anneler HBV'yi perinatal olarak bebeklerine geçirebilirler (6,10,23).

HBV'nun asemptomatik kronik taşıyıcı anneden çocuğa geçmesinin virusun toplumdaki devamlılığını sağlayan en önemli faktörlerden birisi olduğu kabul edilmektedir(6).

Çalışmamızda 1. ve 2. gruptaki gebe kadınlarımızda HBsAg pozitifliği % 5.6, Anti HBs pozitifliği % 24.1 olarak bulunmuştur. HBV seropozitifliği ise % 29.7 olarak bulunmuştur.

Türkiye genelinde, genel popülasyonda ve gebelerde yapılan diğer araştırmalarda HBsAg pozitifitesi % 3.5-12, seropozitivite % 26-52 oranlarında saptanmış olup bulgularımız bu sonuçlarla da uyumludur(6,35,36,37,43).

Anti Hbc IgM pozitifliğin hepatit-B infeksiyonunun tanısında önemli bir kriter olması nedeniyle çalışmamızda

gebe kadınlara rutin olarak Anti HBc IgM testi uygulanmıştır. Kord kanında da aynı tetkik yapılmıştır.

Tek başına Anti HBc IgM pozitifliğine hiçbir gebe kadında rastlanmamıştır(% 0). Gebeliğin 3. trimestrinde akut viral hepatit-B infeksiyonu geçiren üç annenin sadece birinde(% 33.3) anti HBc IgM pozitif bulunmuştur. Ancak bu vakada aynı zamanda HBsAg ve HBeAg'in de pozitif olduğu görülmüştür.

Fransa'da yapılan bir çalışmada gebelere rutin anti HBc IgM testi uygulanmıştır. Sadece % 1.64'ünde yalnızca anti HBc IgM pozitifliği saptanmıştır(58). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla da uyumludur. Bu çalışmada anti HBc IgM'nin test edilmesinin önemine değinilmiş ve HBsAg(-) sadece anti HBc IgM(+) annelerden de hepatit-B virüsünün vertikal geçişinin mümkün olabileceği bildirilmiştir(48).

Çalışmamızda 2. gruptaki annelerden birinin (bu annenin HBsAg, HBeAg, Anti HBc IgG değerleri doğum sırasında pozitif) bebeğinde Anti HBc IgM antikoru 5. ayda pozitifleşmiştir. Bu olguda kord kanında ve anne sütünde HBsAg pozitif olarak bulunmuştur.

Birinci gruptaki bir vakamızda HBsAg(+) bir anneden doğan ilk çocukta 15 aylıkken anti HBc IgM pozitif olarak saptanmıştır. Bu çocuğun HBsAg'i negatif, Anti HBc IgG'si pozitif bulunmuştur. Bu çocuğun annesinde HBsAg, Anti HBe, Anti HBc IgG'si ve anne sütünde HBsAg'si pozitif. Bu annenin 2. bebeğinde enfeksiyon saptanmamıştır.

Taivan'da yapılan bir çalışmada Igm tipi antikoru humoral immün cevabın tanısında akut fazda öneminden bahsedilmektedir. Konjenital infeksiyonlarda da aynı şekilde önemli kabul edilmektedir(67). Anti HBc Igm akut viral hepatit-B infeksiyonu geçirenlerin hemen çoğunda tesbit edilmektedir. Anti HBc Igm'nin plasentadan geçmediği bildirilmiştir(50). Enfekte olan 9 aylıktan küçük çocuklarda düşük düzeydedir. 9 aylık çocukların 1/6'sında saptanabilir. 12. ayda bu oran 1/3'e inebilir(67). Bizim vakalarımızda bir

bebekte 5 aylıkken, bir diğesinde 15 aylıkken Igm(+)'liği saptanmış olması bu sonuçlarla uyumlu görünmektedir.

Kord kanında HBsAg(+)'liğinin bebeğe geçisteki önemini belirlemek için 27 gebesinde kord kanında HBsAg araştırılmış, sadece 5 vakada (% 18.5) kord kanında HBsAg(+) bulunmuştur.

Kord kanı (+) olan vakalarımızdan birinde(%20) bebekte HBsAg(+)'leşti. Buna karşın kord kanı negatif olan vakalarda da çocuklarda HBsAg(+) liginin saptanması kord kanının bulaşmada çok önemli olmadığı sonucuna varmamıza neden olmaktadır.

HBsAg'nin kord kanında mevcudiyeti fetal sirkülasyonda anne kanı ile kontaminasyonunun doğum esnasında olduğunu göstermektedir(56).

Yapılan diğeri çalışmalarda da kordon kanında antijen pozitifliği % 35-50 arasında saptanırken bununla bebeklerdeki infeksiyon oranı arasında paralel bir bağlantı görülememiştir(14,56). Kord kanı antijenemisi ve sonuçta bebekteki antijenemi açısından istatistiksel bir korelasyon yoktur(14).

Çalışmamızda anne sütünde HBsAg pozitifliğinin bebeğe etkisi de araştırılmıştır. Hepatit-B virüs taşıyıcısı 24 annenin 9'unda (% 37.5) anne sütünde HBsAg(+) bulunmuştur. Akut viral hepatit-B geçiren 3 vakanın hepsinde anne sütünde HBsAg pozitif olarak bulunmuştur.

Yapılan takiplerimizde aşılı olup anne sütü alan bebeklerle almayan bebekler arasında hepatit-B infeksiyonu gelişimi yönünden bir fark saptanmamıştır. Yapılan diğeri çalışmalarda da emziren annelerle mama verilen annelerin çocukları arasında antijenemi veya hepatit-B ye karşı immü-nite gelişme oranında farklılık olmadığından söz edilmiştir(53).

Çalışmamızın 1. ve 2. grubunda 24 adet taşıyıcı annenin bebeklerinden 1'inde (% 4.58) HBsAg 2. ayda pozitifleşti. Bu bebeğin annesinde HBeAg(+) idi.

Diğer bebekte (% 4.58) 5. ayda Anti HBc Igm (+) bulundu. Bu bebekte annesinde HBeAg(+) idi. 6 haftayı inkübasyon periyodu varsayarsak her 2 bebekte infeksiyonu perinatal dönemde aldıkları düşünülebilir. Her 2 bebeğin de doğduklarında HBsAg negatif bulunması bebeklerin inutero infekte olmadıklarını desteklemektedir. Bu bebeklerde hepatit B infeksiyonu konusunda düşünülen mekanizma, doğum sırasında anne-çocuk kanının karışması, plasentanın ayrılması esnasında plasental sızıntı nedeniyle yada amniotik sıvının yutulması şeklinde açıklanabilir(57). Yapılan diğer çalışmalarda da hepatit B antijenleri, infekte olmuş çocuklarda doğumdan sonra 3. ay civarında görülmüş ve 3 ay inkübasyon periyodu varsayılarak infeksiyon zamanının doğuma yakın olduğu düşünülmüştür (51,57).

Bizim vakalarımızda sonuçlar bu çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Enfekte olan 2 bebekte de annenin HBeAg(+) ligi HBeAg'nin vertikal geçişteki önemini vurgulamaktadır. 3. vakamızda da HBeAg(+) annenin ilk çocuğunda HBeAg(+) bulunmuştur.

Yapılan diğer çalışmalarda da annenin HBeAg(+)liğinin geçisi arttıran önemli bir faktör olduğu bulunmuştur (28,52,59).

Los Angeles'te yapılan bir çalışmada HBsAg ve HBeAg pozitifliği olan kadınların hepatit-B'yi zamanla % 86-96 oranında vertikal olarak çocuklarına geçirdiği bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda da HBeAg(+) annelerin % 75'i çocuklarına hepatit-B'yi geçirmişlerdir HBsAg(+) ve HBeAg(+) bulunan bebekte 8 ay boyunca hepatit markerlerinde değişiklik olmamıştır. Bebek kronik taşıyıcı olarak kaldı. Anti HBc Igm(+) olan bebek ise kontrole gelmediğinden takip edilemedi.

Çalışmamızda HBsAg ve Anti HBe (+) bulunan bir annenin 15 aylık 1. çocuğunda Anti HBc Igm(+) ligi annenin Anti HBe(+) liginde de vertikal geçişin mümkün olabileceğini

ortaya koymaktadır. Bu tip vakalarla annenin anti HBe pozitif olmasına rağmen viral DNA'nın varlığı geçişi mümkün kılmaktadır. Yapılan diğer çalışmalarda annenin anti HBe(+) olduğu halde viral DNA'sının pozitif olmasının geçişi artırabileceği saptanmıştır (25,26,54).

Ethopya'da yapılan bir çalışmada annenin Anti HBe(+) olması halinde geçiş oranı % 25'den az olduğu bulunmuştur(13).

Bizim çalışmalarımızda da Anti HBe(+) olan annelerden geçişin % 4.8 olarak bulunması bu sonuçla uyumludur.

Çalışmamızın 3. grubunda akut viral hepatit-B enfeksiyonu geçiren 3 annede de HBsAg pozitif HBeAg pozitif bulunmasına rağmen bebeklerinde HBsAg ve Anti HBe Igm'nin negatif bulunmasıyla bunların prenatal dönemde virusla karşılaşmadıkları ve inutero enfeksiyonun gelişmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızın 4. grubunda polikliniğimize başvuran vakalar arasından seçilen viral hepatit-B taşıyıcısı HBsAg ve HBeAg(+) 2 anne ve bunların 4 çocuğunda da HBsAg ve HBeAg(+) bulunmuştur. Bu sonuç ta HBeAg (+)'liğinin vertikal geçişteki önemini vurgulamaktadır.

Bizim vakalarımızda viral hepatit-B taşıyıcısı gebe annelerde HBeAg(+) lüğünün %13.7 oranında (+) bulunması annelerde infektivitenin düşük olduğunu göstermiştir.

Yüksek risk gruplarında immünoproflaksi meydana gelmesi için Hepatit-B yüksek prevalans alanlarında hepatit-B aşısı önemli bir ihtiyaçtır. Böylece Anti HBs gelişmesi, başarılı neonatal aşılama için bir indikatör olarak kullanılır. Dünya Sağlık Örgütünce(WHO) yayınlanan "Karaciğer kanserlerinin önlenmesi" adlı kitaptaki öneri yenidoğanlarda hepatit B aşılmasının mümkün olan en erken zamanda yapılmasıdır (30,68). Ayrıca aşının başarılı olup olmadığı serolojik testlerle takip edilmelidir.

Bizim çalışmamızda da HBsAg(+) 27 anneden doğan bebeklerde doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde hepatit-B

hiperimmünglobulin(HBIG) 0.5 ml=10 µg i.M. olarak uygulandı. Bunu takiben 1. haftada ve 1-2. aylarda 3 doz hepatit-B aşısı i.M. yapıldı. 6-12 ay boyunca takip edilen yeni doğanların hemen hepsinde Anti HBs cevabı (% 92.5) oluştu.

Los Angeles'te yapılan bir çalışmada HBsAg(+) annelerden doğan bebeklere doğumda verilen immünoprofilaksi ve hepatit-B aşısının kronik hepatit B taşıyıcılığına karşı en etkili araç olduğu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bu çalışmada HBsAg(+) annelerden doğan bebeklerin % 85-90'ında bu rejimle HBsAg bakımından önlendiği anlaşılmıştır(29). Bu çalışmada HBIG doğumdan sonra 24 saat içinde verilmiş, 1. haftada plazma orijinli aşılarından 10-20 µg veya rekombinant orijinli aşılarından 5 µg uygulanmış, 1. ve 6. aylarda bu doz tekrarlanmış. Diğer yapılan çalışmalarda da hepatit-B'li annelerden doğan çocuklar 1 günlükken Hepatit-B hiperimmünglobulin, 1,2,6. ayda 5µg hepatit-B aşısıyla immünize edilmiştir(27,30,47,55,56,68).

Tayland'da yapılan bir çalışmayla doğumdan hemen sonra bebeğe yapılan pasif-aktif immünizasyonun tek başına aktif immünizasyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir(63). Etkili immüno proflaksi ile neonatal infeksiyonun % 86'sı önlenebilmiştir. Bizim çalışmamızda etkili immünoprofilaksi sonucu infeksiyonun % 92.5'u önlenebilmiştir. HB Ig + aşı (1,2,6. ayda) uygulanması hızlı antikor üretimini stimüle etmek ve olası hepatit-B infeksiyonuna karşı korunmayı indüklemeye en etkili yoldur(55).

Taiwan'da 1981'de çift kör plasebo kontrol çalışmalarda bazı gözlemler teyid edilmiştir. HBIG ve hepatit-B aşısı uygulanan ve sadece aşılanan grupla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 1. grubun sadece aşılanan gruptan belirgin biçimde daha iyi korunduğu saptanmıştır(11). Hepatit-B'ye karşı immünize edilmiş çocuklarda aktif olarak anti HBs gelişmiş ve hepatit-B virüs taşıyıcılığına karşı korunmuşlardır(11).

Miami Florida'da yapılan araştırma ve diğer

araştırmalarda da HBsAg(+) tüm annelerin çocuklarına HB Ig ve Hepatit-B aşısı yapılması önerilmektedir(4,15,21,65). Aşılanmayı takiben anti HBs titreleri aylara göre geometrik olarak artış göstermiştir. 2,4,6. ayların sonundadır(18,21).

Bizim alışmamızda da anti.HBs cevabı bebeklerde 2. ayla 6. ay arasında saptanmıştır. HBsAg(+) annelerin diğer çocuklarına sadece hepatit B aşısı uygulanmıştır(33,65).

Hep-B aşısı ve HBIG kullanılarak yapılan immüno-proflaksi infeksiyona maruz kalan infantlardaki kronik Hepatit-B virüs infeksiyonu olasılığını azaltmakta oldukça etkili olmaktadır(61).

Yenidoğan bebeğin görünen odur ki, korunması HB Ig'nin pasif olarak verilmesidir. Önerilen bunun doğumdan sonraki 24 saat içinde verilmesidir. HB Ig etkisinin temeli, viral replikasyonu immün sistemin yeterince olgunlaşmasına, virusa etkili cevabın gelişmesine kadar geciktirmektir(57). Bunu takiben 3 doz hepatit-B aşısı uygulanmalıdır. Hepatit-B aşılarının etkisi bebeklerin anti-HBs cevaplarının oluşmasına sebep olmaktadır. Aşılama sadece taşıyıcı populasyonun oluşmasını engellemekle kalmayacak aynı zamanda hepatosellüler karsinomaya karşı bir nlem oluşturacaktır (10,15). Hastalık kontrol merkezi son zamanlarda, neonatal olarak kazanılan hepatit-B infeksiyon olasılığını azaltmak için hepatit-B yönünden tüm gebelerin rutin olarak tetkik edilmesini önermektedir(33).

alışmamızında ortaya koyduğu gibi, gebelik süresince tüm anne adaylarının hepatit-B virüs infeksiyonu yönünden taranması, taşıyıcı yada akut infeksiyonu saptanan vakaların takip edilmesi gerekmektedir. Bu annelerden doğan bebeklere uygulanacak immünoprofilaksi büyük ölçüde koruyucu olacaktır. Böylece HBV infeksiyonunun yayılmasında önemli yer tutan bebek taşıyıcılığı ve daha da öteye toplumdaki taşıyıcılık oranı önemli oranda azalacaktır. Ayrıca bu çocukların kronik karaciğer hastalıklarına yakalanma riski de azaltılmış olacaktır.

Çalışmamızla birlikte büyük hasta potansiyeli olan ilimiz doğum hastanesinde ve fakültemizde gebelerin HBV enfeksiyonu yönünden rutin olarak araştırılmasına ve yenidoğanlara immünoprofilaksi uygulanmasına başlanması sevindirici ve ümit vericidir.



6. SONUÇLAR

1) Bölgemizde Nisan 1989 ile Eylül 1991 tarihleri arasında (1. ve 2. grupta) 514 gebe viral hepatit-B infeksiyonu yönünden araştırıldı. Bu vakalarda HBsAg pozitifliği % 5.6, Anti HBs pozitifliği % 24 olarak bulundu. Gebelerde hepatit-B markerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubinleri 6 ay boyunca izlenerek bu vakalar sağlıklı kronik HBsAg taşıyıcı olarak belirlendiler.

2) Gebelerde HBsAg taşıyıcılığındaki bu yüksek oran hepatit-B infeksiyonunun vertikal geçişinin bölgemizde de önemli olabileceğini göstermektedir. Hepatit-B taşıyıcı 29 adet gebe annede HBeAg % 13.7, Anti HBe % 79.3 oranında saptanmıştır. Kord kanında HBsAg(+) 'liği % 12.5, anne sütünde HBsAg(+) lığı % 33.3 olarak bulunmuştur.

3) Taşıyıcı 24 gebe annenin bebeklerinden 2 tanesinde % 8.3 hepatit-B infeksiyonu gelişmiştir. Her 2 bebekte perinatal dönemde infeksiyonu aldıkları düşünülmüştür.

4) 3.grupta gebeliği döneminde akut viral hepatit-B infeksiyonu geçiren HBsAg(+) HBeAg(+) 3 gebenin bebekleri 12 ay süre ile izlenmişler, hepatit-B infeksiyonu gelişmemiştir.

5) 1,2,3. gruptaki HBsAg(+) annelerin diğer çocukları da tetkik edilmiş. Taşıyıcı annelerden doğan diğer çocukların 2'sinde hepatit-B infeksiyonu saptanmıştır.

6) 4.grupta HBsAg(+) HBeAg(+) kronik Hepatit-B taşıyıcısı 2 anne bunların infekte olan HBs ve HBeAg(+) değişik yaşlardaki 4 çocuğu tetkik edilmiş. Bunlarda da asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı saptanmıştır.

7) Çalışmamızda sağlıklı kronik HBsAg taşıyıcı gebe ve gebe olmayan toplam 31 adet annenin 6'sında(% 19.3) HBeAg pozitif, 2'sinde HBeAg - Anti HBe (% 6.4) negatif, 23 ünde (% 74.1) Anti HBe(+) bulunmuştur.

8) Kronik HBsAg taşıyıcısı gebe annelerden doğmuş 35 adet çocuktan 4'ünde (% 11.4) hepatit-B infeksiyon saptanmıştır.

9) Gerek sağlıklı hepatit-B taşıyıcısı anneler gerekse gebeliği döneminde viral hepatit-B infeksiyonu geçiren annelerden doğan 27 adet bebekte doğumdan sonraki 24 saat içerisinde hepatit-B hiperimmünglobulin 0.5-1ml i.M., 1.haftada 1 doz hepatit B aşısı i.M. takiben 1. ve 2. aylarda da birer doz daha uygulanmıştır. Bebeklerde % 92.5 oranında anti HBs cevabı gelişmiştir. Bu annelerden doğan diğer çocuklarda 3 doz hepatit-B aşısı uygulanmıştır.

7. ÖZET

Bölgemizde Nisan 1989 - Eylül 1991 tarihleri arasında 517 gebe kadın 3 gruba ayrılarak Hepatit-B virüs (HBV) infeksiyonu yönünden araştırıldı. Bu vakalarda HBsAg pozitifliği % 5.6, Anti HBs pozitifliği % 24, HBV seropozitifliği % 29.6 olarak saptandı. HBsAg(+) saptanan vakaların kronik taşıyıcı oldukları belirlendi.

Taşıyıcı annelerin % 13.7'sinde HBeAg, % 79.3'ünde Anti HBe'nin pozitif olduğu görüldü.

Kord kanlarının incelenmesinde HBsAg pozitifliği % 12.5, anne sütünde % 33.3 olarak bulundu.

Taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin 2'sinde % 8.3 HBV'u infeksiyonu gelişti.

HBsAg taşıyıcı anneler ve gebeliğin son döneminde akut viral hepatit-B infeksiyonu geçiren 3 anneden olan 27 bebeğe doğumu takibeden 24 saat içinde 0.5-1 ml arasında HB Ig verildi. 1. hafta içerisinde hepatit-B aşısı başlanarak 3 doz uygulandı. Bebeklerin % 92.5'inde Anti HBs cevabı gelişti.

SUMMARY

In our region hepatitis-B viral (HBV) infection is researched in 3 groups pregnant women. Of 517 pregnant women who were screened between April 1989 and September 1991, 5.6% were found to be hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers and 24 % Anti HBs(+). It is found that HBsAg(+) events are chronic HBsAg carrier.

It is fixed that the percentage of HBeAg 13.7 % and Anti HBe 79.3 % at the pregnant hepatitis-B carrier women.

It is found that, the percentage of HBsAg(+) is 12.5 %. At the cord blood of asymptomatic pregnant women and the percentage of HBsAg(+) is 33.3 % at the mother milk. Hepatitis B infection developed at 2(8.3 %) of the carrier women's baby.

The babies which were born from both healthy hepatitis-B carrier women and the women which is systematically infected with viral hepatitis during their pregnancy are 27 of these babies were applied hepatitis-B hyperimmune globulin 0.5-1.0 ml/kg in 24 hours after birth and 1 dosage Hepatitis B vaccine at the next first week, in addition to this at the first and second month 1 dosage was applied respectively. At these babies 92.5 % Anti HBs developed.

7. KAYNAKLAR

1. Ghendon Y: Perinatal transmission of hepatitis B virus in high incidence countries, *Journal of Virological Methods*, 17, p.69-79, 1987.

2. Hollinger FB: Feasibility of controlling or eradicating the Hepatitis-B virus, *The American Journal of Medicine*, Vol: 87(Suppl 3A) Sep 4, 1989.

3. Hollinger FB, Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *The American Journal of Medicine*. Vol 87, 3A-37S - 3A-38S, 1989.

4. Foschini M, Toni de A, Padula D, Pizzocolo G, Arrighini A, Zurin C: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection by hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis; an account of 201 newborn babies of hepatitis B antigen carrier mothers, *J, Pediatr Gastroenterol Nutr*, ;Vol 4, No 4, 1985.

5. Tabor E: *Viral Hepatitis: Epidemiology and Prevention*, *Gastroenterology Focus*. 4 th edition, Vol.5, p.2811-2821, 1985.

6. Kaynar V: Hepatitis B virus yüzey antijeninin anneden çocuğa plasenta yolu ile geçişi, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 16: 197-203, 1982.

7. Avery ME, Schaffer's: *Diseases of the Newborn*, p.343-346, 1991.

8. Krugman Saul: Hepatitis-B virus and the neonate. *Annals New York academy of Sciences*, p.128-135, 1985.

9. Lingao AL, Torres NT, Munuz N, Lansing MA, West SK, Bosch FX, Domingo EO: Mother to child transmission of hepatitis B virus in the Phillipines. *Infection* 17, p.275-279, 1989.

10. Krugman S: *Viral hepatitis from infectious disease of children*, 8. edition, p.103-138, 1985.

11. Stevens CE, Beasley PA, Tsui J, Lee-Chan WY: Vertical transmission of hepatitis of B antigen in Taiwan, *The New England Journal of Medicine*, p.771-74. April 10, 1975.

12. Gupta ML, Sharma BS, Sharma U, Saxena S, Sharma ML, Sharma JN: Hepatitis-B surface antigen in pregnant women and their off springs, *The Indian Journal of Paediatrics*, Vol 23, January 1986.

13. Tsega E, Tsega M, Mengegha B, Nordenfelt E, Hansson GB, Undberg J: Transmission of hepatitis B virus infection in Ethiopia with emphasis on the importance of vertical transmission, *International Journal of epidemiology* p.874-879, 1988.

14. Biswas SC, Gupta I, Ganguly NK, Chawla Y, Dilawans JB: Prevalance of hepatitis B surface antigen in pregnant mothers and its perinatal transmission, *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 83; p 698-700, 1989.

15. Jonas MM, Reddy KJ, Maria De Medina MPH, Schiff RE: Hepatitis B infection in a large municipal obstetrical population: Characterization and prevention of perinatal transmission. *The Am. J of Gastroenterology*. Vol 85, No=1, 1990.

16. Phuapradit P, Varavithya N, Theppisa V, Chiewsilp P, Siripunya P, Bunyaratavej S: Clinical Hepatitis-B in infants born to HBsAg carrier mothers, *J Med Ass Thailand* Vol=67. Sup 2, Oct.1984.

17. McQuillan GM, Tounsend TR, Johannes CB, Dillard T, Motteri RA, Nessn MP, Niebyl JR: Prevention of perinatal tranasmission hepatitis B virus: The sensitivity, spesificity and predictive value of the recommended screening question to detect high risk women in an obstetric population, American Journal of Epidemiology, Vol 126, No=3, p.484-491, 1987.

18. Deinhart F: , Viral Hepatitis Virology Gastroenterology Bockus, 4 th. edition; vol 5, p.2798-2809, 1985.

19. Christie AB: Viral Hepatitis-B Serological tests. Epidemiology and clinical practice, Third Edition, p.449-473, 1980.

20. Barnet-Einham-Abraham MR: Viral Hepatitis-B, Pediatrics, 16.th edition, p. 528-530, 1977.

21. Hoofnagle JH: Acute Viral Hepatitis; Clinical features, Laboratory findings, and treatment, Gastroenterology Bockus 4th eds, Vol 5, p.2856-2894, 1985.

22. Hoofnagle JH, Schafer FD: Serologic Markers of hepatitis B virus infection, Seminars in Liver disease; Vol 6, No.1, p.1-10, 1986.

23. Arevalo JA, Hepatitis B in pregnancy, West J Med. p.658-674, J.1989,

24. Seeff LB, Raymond SK: Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of Hepatitis B virus infection, Semin Liver Diseases 6: p.11-23, 1986.

25. Henrietta MH, Nicolelie P, Vivian CW Wong, Kuhns MC, Reesmk HW: Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA, The lancet, p. 406-409, February 25, 1989.

26. Sinatra FR, Shah Proful S, Weissman JY, Thomas D, Merritt RJ, Tong MJ: Peritnatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen positive and anti-hepatitis Be positive carrier mothers, Pediatrics Vol 70, No 4, October 1982.

27. Al-Nakhib B, El Mekko-A, Alkandan S, Nordenfelt E, Al Nabih W: Hepatitis B virus perinatal transmission among Arab Women, *Annals of tropical Paediatric*: 6, p.239-241, 1980.

28. Chan SH, Tan KL, Goh KT, Lim C, Tsakoh M, Joons C, Ratnum SS: Maternal child hepatitis B virus transmission in Singapore, *Intern.Journal of Epidemiology*, p. 177-177, 1985.

29. Tong JM: Hepatitis B vaccination of neonates and children. *The American Journal of Medicine* Vol 87.Sep 4,1989.

30. Wang Yong LI, Kang Youn, Gjoney Zhr-li, Yu-in Me, Jim Yin-Xu, Xian-Ling Meng: Hepatitis B vaccine in neonates; *Chinese Medical Journal*, p.265-269, 1985.

31. Zachoval R, Jilg W, Lorbeen U, Schmitd M, Deinhard F: Passive/Active immunization Againsts Hepatitis-B, *The Journal of Infections Diseases*, Vol 150, No=1, p.112-117, July 1984.

32. Piazza M, Picciotito L, Villari R, Guccagnino V, Orlando R, Isabelle L, Macchia V, Mimoli ARD: Hepatitis B Immunisation with a reduced number of doses in newborn babies and children, *The Lancet*, April 27, 1985.

33. Arevalo JA: Cost-effectiveness of Prenatal Screening and immunization for hepatitis B virus. *JAMA*, Vol.259, No.3, p 365-369, Jan,5,1988.

34. Hirosti T, Yanagida M, Mistira J, Fajli T, Baba K, Istiawa S, Aihara S, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayami M: Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatits B virus carrier state, *Pediatrics* Vol 70, No=4, p.613-619, Oct.1982.

35. Cakaloglu Y, Ökten A, Yalçın S: Türkiye'de Hepatit B virusu infeksiyonu Seroepidemiyojisi (Taşıyıcılık-Seropozitiflik prevalansı). *The Turkish Journal of Gastroenterohepatology*, Vol 1, Num.1, 1990.

36. Satar M, Savaş N, Kozanoğlu MN: HBsAg(+) annelerin bebeklerinde profilaksi, *Mikrobiyoloji Bülteni*, Sayı 1, Cilt 26, Ocak 1992.

37. Montes NK: Viral Hepatit Tip B, Klinik Gastroenteroloji Vol. 38, s:528-546, 1985.
38. Akan Erol: "Viral Hepatit-B Aşısı" Genel ve Özel Viroloji, 2. Baskı, s 441-443, 1988.
39. Gerber AM, Thung NS: Viral Hepatitis; Pathology, Gastroenterology Bockus, 4 th edition, Vol.5, p.2825-2849;1985.
40. West DJ, Calandra GB, Ellise W: Vaccination of infants and children againts hepatitis B: Pediatric clinics of North America, Vol 37, No=3, p.585-601, June 1990.
41. Cecile, Essential of Medicine: Akut ve Kronik Hepatitis, Viral Hep. A ve B inf. p.460-465, 1991.
42. Robin WS, Hoeprich PD: Viral Hepatitis, Infection Diseases, 3 th editon, p.705-32, 1983.
43. Kurt Halil, Balık İsmail, Özkun M Şahin, Tekeli Evin: Gebelerde HBsAg Prevalansı ve Hepatit B Virusunun Taşıyıcı Annelerden Yeni Doğana Geçişi, 2. Ulusal Enfeksiyon Hast. Kongresi. 4-7 Eylül Çapa,1989
44. Center for disease Control: Recommendations for protection againsts viral hepatitis, Annals of Internal Medicine, Vol.103, p.391-402, 1985.
45. Prince MA: Prevalence of serum hepatitis related antigen in different geographic regions, The American Journal of tropical medicine and hygiene.p.872-879, Feb 1970.
46. Bredfeldt JE: Cost of hepatitis-B vaccination is a relative bargain when weighed against the potential health care cost for the individual who acquiresa chronic hepatitis B virus infection. Postgraduate Medicine, 78(6) p.81-83, November 1985.
47. Heijtkink RA, Weber YA, Mazel JA: Hepatitis B vaccination in newborn babies, The Lancet May 28, p.1226, 1988
48. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE: Acute hepatitis B virus infection. Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state, The Journal of infectious diseases, Vol 151, No-4, April 1985.

49. Ramia S, Al-Frayh AR, Bakir TMT: Lack of evidence for transplacental transmission of HBV infection by HBsAg carrier mothers; Annals of tropical Pediatrics, p.141-144, 1988.

50. Ohto H, Lin HH, Kowona T, Eton T, Tohyama H: Intrauterine transmission of hepatitis B virus in closely related to placental leakage, Journal of medical Virology v.21, p.16, 1987.

51. London WT, O'Connell AP: Transplacental transmission of Hepatitis-B virus. The Lancet, May 3, pp.1037-1038, 1986.

52. Lin H, Lee TY, Chen DS, Song JL, Ohto H, Etoh T, Kauren T, Mizure M: Transplacental leakage of HBeAg positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis-B virus. The Journal of Pediatric, p.879-881, 1981.

53. T.Seng RYM, Lam CWK, Tam J: Breast feeding Babies of HBsAg Positive Mothers, The Lancet, p. 1032, 1988.

54. Lee SD, Lo KJ, Wu Jaw-Ching, Tsai YT: Prevention of maternal infant hepatitis B virus transmission by immunization: The role of serum hepatitis B virus DNA, Hepatology, p.369-373, 1986.

55. Wheeley SM, Boxall EH, Tarlow MJ, Gatrad AR, Anderson J, Bissenden J, Chin KC, Mayre A: Hepatitis B vaccine in the prevention of perinatally transmitted Hepatitis B virus infection: Final Report on a West Midlands Pilot Study. Journal of Medical Virology Vol.30, p.113-116, 1990.

56. Greenspoon JS, Martin J, Greenspoon RL, McNamara BT: Necessity for routine obstetric screening for hepatitis B. Surface antigen; The Journal of reproductive medicine. Vol 34, p.655-658, 9 Sep.1989.

57. Alexander GJM, Eddleston ALV: Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis-B virus infection, The Lancet, February 8, p.290-291, 1986.

58. Descos B, Scotto J, Fayol V, Huet JY, Pichout C, Mermier M, Ville G, Charvet F, Dargent D, Thoulen JM: Anti HBc Screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France, Infection No=6, p.434-438, 1987.

59. Wiwan C, Wong W, Henriett MH, Roesink HN, Ncolelie P, Reenik E, Yeung CY, Ma HK: Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin, The Lancet ,28 April 1984.

60. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: Viral Hepatitis B. Principles and practice of infectious diseases, Third Edition, p.1204-1225, 1990.

61. Milne Fnzimlt,mrnz CGP Heydin JL, Hindle RC, Pearce NE: Prevalence of hepatitis B in children in a high risk New Zealand community, and control using recombinant DNA vaccine, New Zealand Medical Journal.p.182-184,26 April 1989.

62. Blumberg MD: Controlling or Eradiating the Hepatitis B virus. The American Journal of Medicine, Volume 87,p.3A-2S - 3A-4S, Sep 4, 1989

63. Theppisa U, Chiewsilp P, Thanuntoseth C, Siripoony P: A comparison between the efficacy of passive-active and active immunisation for prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus. J Med As Thailand August. p 659-662, 1987.

64. Solko W, Schalm,Adriaan M, Gijbert C, Rudolf AH, meindert JB, John RB: Prevention of hepatitis B infection in newborns through mass screening and delayed vaccination of all infants of mothers with hepatitis-B surface antigens. Pediatrics Vol 83, No 6, June 1989.

65. Cadranel S, Zeglache S, Fernandez S, Safary A, Andre F: Vaccination of newborns of HBsAg-positive carrier mothers with recombinant DNA hepatitis B vaccine, Postgraduate Medical Journal, Vol.63, p.159-163, 1987.

66. Schaub BD, Johnson S, McAnerrey JM, Blackburn N, Kew MC, Mc Cutcheon JP, Carlier ND: The World Health Organization, Integration of hepatitis B vaccination into rural African primary health care programs. British Medical Journal 9 February 1991.

67. Zuckerman AJ: Inadequacy of Immunoglobulin M hepatitis B core antibody in detecting acute hepatitis B virus infection in infants of HBsAg carrier mothers. Journal of Medical Virology, 16: 309-314, 1985.

68. Beasley RP, Hwang LY, Lin Chior Chin, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, Hsieh FJ, Szmuness W: Hepatitis B Immune Globulin HBIg efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis-B virus carrier state. The Lancet, 2, p= 388-393, August 1981.