

# Çocuklarda HBV Aşısının Koruyuculuk Oranı ve Anti-HBs Değerlerinin Yaş ve Cinsiyet ile Olan İlişkisi

## The Relationship Between Anti-HBs Values-Seroprotective Ratio of HBV Vaccine and Age-Gender In Children

Mehmet Balcı<sup>1</sup>, Öznur Küçük<sup>2</sup>, Yalçın Erdoğan<sup>3</sup>, Hayrullah Yazar<sup>4</sup>, Özgür Satılmış<sup>5</sup>,  
Mehmet Uyar<sup>6</sup>, Nezaha Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>2</sup> Yedi Tepe Üniversitesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>3</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>4</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>5</sup> Çankırı Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Çankırı

<sup>6</sup> Konya Halk Sağlığı Müdürlüğü Halk Sağlığı Uzmanı, Konya

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada çocuklarda HBV aşısının koruyuculuk oranı ve Anti-HBs değerlerinin yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Üç dozluk HBV aşı şeması uygulanmış olan 7 aydan büyük 143 çocuk aile onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Son aşından sonra en az 1 ay süre geçmeyen çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çocuklar 7-24 ay, 25-48 ay, 49-60 ay ve 61 ay üstü olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm vakaların HBsAg ve Anti-HBs düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 73.09 ay olan hastaların Anti-HBs değerlerinin seroprotektif oranı %80.14 olarak saptandı. Ortalama Anti-HBs değeri erkeklerde 134.8 mIU/mL, kızlarda 154.5 mIU/mL bulundu. Yaş grupları ve cinsiyetler arasında Anti-HBs pozitifliği bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Aşılama faaliyetlerine kesintisiz olarak devam edilmeli, aşılama etkinliği yapılacak çalışmalarla sürekli izlenmelidir

### Abstract

**Objective:** The study was aimed to investigate the relationship between seroprotective ratio-Anti-HBs values of HBV vaccine and age-gender in children.

**Method:** Seven months and older-aged 143 children who underwent a three-dose HBV vaccination schedule were included in the study with family consent. Children having the last vaccination within the last month were excluded. Children were divided into 4 groups: 7-24 months, 25-48 months, 49-60 months and above 61 months. HBsAg and Anti-HBs levels were determined in all cases.

**Results:** The seroprotective ratio of Anti-HBs values of the patients with the mean age of 73.09 months was detected as %80.14. The average values for Anti-HBs were 134.8 mIU/mL for male and 154.5 mIU/mL for female patients. No statistically significant difference between age groups and sexes in terms of Anti-HBs positivity was observed.

**Conclusion:** Immunization activities should be continued without interruption and the vaccination efficacy should be monitored consistently by studies

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, HBV Aşılması, Anti-HBs

**Keywords:** Children, HBV Vaccination, Anti-HBs

**Başvuru Tarihi:** 04.06.2012 **Kabul Tarihi:** 07.07.2012

**Application:** 04.06.2012 **Accepted:** 07.07.2012

## Giriş

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnavirus ailesinden hepatotropik, çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve birden fazla majör antijenik yapısı vardır (HBsAg, HBcAg, HBeAg) <sup>1</sup>. HBV enfeksiyonu dünya genelinde majör bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir <sup>2</sup>. Günümüzde iki milyardan fazla insan HBV ile enfektedir. Yaklaşık 350 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonuna sahiptir <sup>3</sup>. HBV, parenteral, perinatal, horizontal ve cinsel temas ile bulaşır. Kronik taşıyıcılık riski enfeksiyonla karşılaşma yaşı ile ters orantılıdır<sup>4</sup>. İnfekte hastaların yüzde 15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatosellüler karsinom gelişir<sup>5</sup>. Yılda 500000 ila 1,2 milyon kişi HBV enfeksiyonu ve eşlik eden komplikasyonlardan ölmektedir<sup>6</sup>.

HBV güvenli ve etkili aşılama ile önlenilebilir bir virus enfeksiyonudur. HBV aşısı kanser gelişimini engellediği gösterilen ilk aşıdır <sup>2,3</sup>. HBV enfeksiyonundan korunmak için geliştirilen aşı bu enfeksiyona bağlı mortalite ve morbiditede önemli bir azalmaya neden olmuştur<sup>7</sup>. Dünya Sağlık Örgütü HBV'ne karşı tüm dünyada üniversal aşılama önermektedir<sup>8</sup>. Ülkemizde tüm yenidoğanların HBV aşılanmasına 1998 yılının Ağustos ayında başlanmıştır. Aşı, doğumdan hemen sonra, 1. ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz uygulanır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada çocuklarda HBV aşısının koruyuculuk oranı ve Anti-HBs değerlerinin yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisinin araştırılması planlandı.

## Materyal-Metod

Ocak 2011–Haziran 2011 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Sağlık Bakanlığı'nca önerilen 3 dozluk aşı şeması uygulanmış olan 7 aydan büyük çocuklar çalışmaya alındı. Son aşidan sonra en az 1 ay süre geçmeyen çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çocuklar 7-24 ay 25-48 ay, 49-60 ay ve 61 ay üstü olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm vakaların HBsAg ve Anti-HBs düzeylerine bakıldı. HBs Ag için Beckman Coulter Access2 cihazı (Amerika Birleşik Devletleri) ve HBs Ag V3 kiti (Fransa) kullanıldı. Anti-HBs düzeyleri Beckman

Coulter Access2 cihazı ve HBA3 kiti (Fransa) ile tayin edildi. Hem HBsAg hem de Anti-HBs, kemoimmünolü-sans prensibi ile güçlendirilmiş manyetik partikül ayırma yöntemi ile çalışıldı. HBsAg için 0-1 referans aralığı "cut-off" değeri olarak kabul edildi ve bu konsantrasyonun üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi. Vakaların ikisi HBsAg pozitif olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Anti-HBs için 10 mIU/mL üzerindeki değerler koruyucu olarak kabul edildi. Hastaların aileleri hepatit yönünden sorgulanmadı. İstatistiksel değerlendirme için veriler SSPS 15'e kaydedilmiştir. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapılmıştır. Normal dağılıma uyan parametrelerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Kruskal Wallis varyans analizi ve kategorik verilerin analizinde de ki-kare testi kullanılmıştır. P>0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

## Bulgular

Bu çalışma Ocak 2011-Haziran 2011 tarihleri arasında hepatit dışı şikâyet ile pediatri polikliniğine başvuran 143 çocuk üzerinde aile onamları alınarak yapılmıştır. Çalışmaya 7 ay üzeri ve Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği üç doz HBV aşısı yapılanlar dahil edildi. Bu hastalardan 2 tanesinin HBsAg'leri pozitif çıktığından çalışma dışı tutulmuş ve çalışmaya 62 erkek ve 79 kız olmak üzere toplam 141 hasta ile devam edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 73.09 ay idi. 141 hastanın Anti-HBs değerlerinin %80.14 oranında seroprotektif olduğu saptandı. Ortalama Anti-HBs değeri erkeklerde 134.8 mIU/mL, kızlarda 154.5 mIU/mL bulundu. Yaş grupları ve cinsiyetler arasında Anti-HBs pozitifliği bakımından fark saptanmadı.

**Tablo 1:** Yaş gruplarına göre seroproteksiyon oranları

	7-24ay n(%)	25-48ay n(%)	49-60ay n(%)	>60ay n(%)	P
Anti-HBs Ab(+)	19(86.4)	23(82.14)	12(80.0)	59(77.63)	>0.05
Anti-HBs Ab(-)	3(13.6)	5(17.86)	3(20.0)	17(22.37)	>0.05

**Tablo 2:** Cinsiyete göre ortalama Anti-HBs düzeyi

Cinsiyet	n	Anti-HBs
Erkek	79	154.5 ± 31.45
Kız	62	134.8 ± 24.39

## Tartışma

HBV enfeksiyonu dünya genelinde majör bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir<sup>2</sup>. Günümüzde iki milyardan fazla insan HBV ile enfektedir. Yaklaşık 350 milyon kişi kronik olarak HBV ile enfektedir<sup>3</sup>. Kronik taşıyıcılık riski enfeksiyonla karşılaşma yaşı ile ters orantılıdır. Kronikleşme oranı yetişkinlerde %1-10 olmasına rağmen perinatal bulaşma durumunda %90 dan fazla, okul öncesi çocukluk çağında %20-50' dir<sup>4</sup>.

Kronik Hepatit B taşıyıcılığının %8 ve üzerinde olduğu bölgeler (Güneydoğu Asya, Çin ve Afrika) yüksek endemik bölgeler olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonların çoğunluğu infant ya da çocukluk döneminde kazanılır. HBV enfeksiyonu çocukluk çağında genellikle asemptomatik geçirilir<sup>10</sup>.

Ülkemiz Doğu ve Güney Avrupa, Orta Doğu, Japonya ve Güney Amerika gibi orta endemik bölgeler arasında olup, taşıyıcılık oranı %2-7 arasındadır. Bu bölgelerde HBV enfeksiyonunun kazanılması infant, erken çocukluk ve erişkin dönemde olur<sup>6</sup>.

Kronik Hepatit B taşıyıcılığının %2'nin altında olduğu bölgeler (Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya) düşük endemik bölgelerdir. Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde HBV enfeksiyonu adölesan ve genç erişkin dönemde kazanılır (iv ilaç kullananlar, homoseksüel erkekler, sağlık çalışanları, düzenli kan transfüzyonu alan ve hemodiyaliz hastaları yüksek riskli gruplardır)<sup>6</sup>.

HBV aşılmasının amacı HBV enfeksiyonunu ve fulminan hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gibi olası komplikasyonlarını önlemektir<sup>11</sup>.

Yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda karaciğer kanseri riskinin kronik HBV'li kişilerde enfekte olmamış kişilere oranla 200 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Hepatosellüler karsinom (HCC) insidansı dünya genelinde artmakta olup, en sık görülen 5. kanserdir ve yılda 300000 ile 500000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır<sup>13,14</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü Hepatit B aşılmasını 1995 yılından

itibaren HBV taşıyıcılık oranı %8 ve üzeri olan ülkelere, 1997 yılından itibaren de tüm ülkelere ulusal aşılama sistemlerine dahil etmelerini önermiştir. 2002 yılı Mayıs ayından itibaren 154 ülke HBV aşısını rutin infant aşılamasına dahil etmiştir<sup>8</sup>. Ülkemizde tüm yenidoğanların HBV aşılmasına 1998 yılının Ağustos ayında başlanmıştır<sup>9</sup>.

HBeAg pozitif anneden doğan tedavi edilmeyen bebeklerin %90'ı virüsle enfekte olurken HBeAg negatif anneden doğan bebeklerin %10'u enfekte olur<sup>15</sup>. Doğum sonrası en kısa zamanda başlanan aşılama enfeksiyon riskini azaltır<sup>16</sup>. Aşılanmanın rutin olarak yapıldığı ülkelerde HBV enfeksiyonu insidansının sütçocukluğu, çocukluk ve adölesan dönemlerinde dramatik olarak azaldığı görülmüştür<sup>8</sup>. HBV prevalansının oldukça yüksek olduğu ülkelere biri olan Tayvan'da üniversal infant aşılama programı ile kronik enfeksiyon insidansının önemli ölçüde azaldığı ve çocuklarda HBsAg prevalansının %10'dan %1'e düştüğü saptanmıştır<sup>17</sup>.

Özen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Anti-HBs pozitifliği 0-6 yaş grubunda %64,4 ve 7-16 yaş grubunda %36,8 olarak bulunmuştur<sup>19</sup>. Demirören ve arkadaşlarının çalışmasında; yaşları 6 ile 165 ay arasında değişen 500 çocukta seroproteksiyon oranı %90 olarak tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Nalbantoğlu ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanmış çalışmalarında HBV aşılmasının seroproteksiyon oranları 9ay-3yıl, 3yıl-5yıl ve 5yıl-8yıl yaş grupları için sırasıyla %97,82, %94,11 ve %86,51 olarak saptanmıştır<sup>21</sup>. Yazdanpanah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HBV aşılmasında Anti-HBs seroproteksiyon oranları 5yaşına kadar %90,3, 6 yaş grubunda %84,8 ve 7 yaş grubunda ise %81,8 olarak bildirilmiştir<sup>22</sup>. Hans Hsien-hong Lin ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları çalışmada en az üç doz HBV aşılmasının seroproteksiyon oranlarını 6 yaşından küçüklerde %97-100, 7 ve 8 yaş grubunda %84 olarak belirtmişlerdir<sup>23</sup>. Metodi ve ark.'nın malnütriyonlu ve HIV pozitif hastaların da dahil edildiği 5 yaş altı 205 çocuk ile yaptıkları çalışmada Anti-HBs düzeylerinin koruyuculuk oranı %69,3 olarak saptanmıştır<sup>24</sup>.

Nalbantoğlu ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanmış çalışmalarında HBV aşılmasının sonrasında yaşa göre ortalama Anti-HBs düzeyleri 9 ay-3 yıl arasındaki çocuk-

larda 562.87, 3yıl-5yıl 341.11, 5yıl-8yıl 178.22 olarak bulunmuştur<sup>21</sup>. Nalbantoğlu ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanmış çalışmalarında HBV aşılmasının sonrası geçen zamanla orantılı olarak Anti-HBs değerlerinin azaldığı belirtilmiştir<sup>21</sup>. Demirören ve arkadaşlarının çalışmasında; yaşları 6 ile 165 ay arasında değişen 500 çocukta ortalama Anti-HBs değeri 260±198 olarak tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Metodi ve ark.'nın 5 yaş altı 205 çocuk ile yaptıkları çalışmada ortalama Anti-HBs düzeyleri erkeklerde 173, kızlarda ise 190 IU/mL olarak saptanmıştır<sup>24</sup>.

Çalışmamıza, doğum sonrası rutin üç doz HBV aşılması (0, 1 ve 6. aylar) yapılmış, yaş ortalaması 73.09 ay olan 62 erkek ve 79 kız olmak üzere toplam 141 çocuk hasta dahil edildi. HBV aşılmasının seroproteksiyon oranı %80.14 olarak saptandı. Yaş gruplarında koruyuculuk oranlarına bakıldığında; 7ay-24ay arasında %86.4, 25ay-48ay arasında %82.14, 49ay-60ay arasında %80 ve 60 ayın üzerinde %77.63 olarak bulundu. Çalışmamızdaki koruyuculuk oranları diğer çalışmalardaki oranlara benzerdir. HBV aşısına yanıtı etkileyen bir çok faktör vardır. Uygun aşılama sonrası yenidoğan, çocuk ve erişkinlerin

%5-10'unda koruyucu antikor yanıtının oluşmadığı bilinmektedir<sup>25,26</sup>. Aşıya yetersiz cevap oluşumunda çeşitli nedenler ileri sürülmektedir. Bunlar arasında bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, gluteal enjeksiyonlar, obezite, belirli HLA (Human Leukocyte Antigen) tipleri ile spesifik T ve /veya B hücre defektleri sayılmaktadır<sup>4,26</sup>. Anti-HBs düzeyleri yaş arttıkça azalmaktadır. Tayvan'da yapılmış olan prospektif bir çalışmada, 7 yaş grubu çocukların %71.1'inde Anti-HBs düzeyleri koruyuculuk seviyesinde iken 12 yaş grubunda bu oranın %37.4 olduğu ve yaş ilerledikçe oranın düştüğü belirtilmiştir<sup>27</sup>.

Sonuç olarak, Hepatit B infeksiyonunu kontrol etmek için gösterilecek gayretlerin asıl başlangıç noktası virusun bireylere bulaşmasını engellemek olmalıdır. Global aşılama çalışmalarıyla hastalık bulaşının kontrol altına alınabileceği, kronik hastalıkla ilgili olarak gözlenen komplikasyonların engellenebileceği saptanmıştır. Türkiye'de yenidoğan aşılmasında önemli başarılar sağlanmıştır. Aşılama faaliyetlerine kesintisiz olarak devam edilmeli, aşılama etkinliği yapılacak çalışmalarla sürekli izlenmelidir.

## Kaynaklar

1. By K. E. Nelson, C. Williams, and N. Graham., Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice, July 15, 2000;:907-21.
2. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2000). WHO 4 Web site. 2000. <http://who.int/inf-fs/en/fact204.html>.
3. Core Information For The Development of Immunization Policy: 2002 Update. Hepatitis B vaccine.WHO/V and B/02.28. sy: 39-44, ve World Health Organization. Hepatitis B.
4. Hans Hsienhong Lin, Li-Yu Wang Vaccination for Hepatitis B Tzu Chi Med J 2005\_17\_No. 5303-9.
5. Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346(22): 1682-3.
6. Jinlin Hou, Zhihua Liu, and Fan Gu.Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus InfectionInt. J. Med. Sci. 2005 2(1):50-7.
7. Blumberg BS 1997. Hepatites B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. Proc Natl Acad Sci USA 94: 7121-5.
8. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004;11:97-107.
9. Dr. Selma Yegane Tosun Ülkemizde Hepatit B Aşılması sted 2002 cilt 11 sayı 4 140.
10. Alter M. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39:64-9.
11. Kao JH, Hsu HM, Shau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. J Pediatr 2001;139:349-52.
12. Stephen J. McPhee, Thoa Nguyen, Gary L. Euler, Jeremiah Mock, Ching Wong, Tram Lam, Walter Nguyen, Sang Nguyen, Martin Quach Huynh Ha, Son T. Do and Chau Buu Successful Promotion of Hepatitis B Vaccinations Among Vietnamese- American Children Ages 3 to 18: Results of a Controlled Trial PEDIATRICS Vol. 111 No. 6 June 2003 1278-88.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94(2): 153-6.
14. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. Br Med J 2002; 325:569.
15. Kurt M, Tayfur Ö, Harmancı Ö, Batman F. Gebelikle ilgili karaciğer hastalıkları. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36:53-64.

16. Bernard PH. Hepatit Band C Virolojik Tests: Interpretation and practical results in women. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 Jun; 33(6):423-8.
17. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132(4):1287-93.
18. [http://asidanisma.com/2011\\_asi\\_semalari\\_01p.asp](http://asidanisma.com/2011_asi_semalari_01p.asp).
19. Metehan Özen, Saim Yolođlu, Yüksel Işık , Gülay Yetkin Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda AntiHBs seropozitifliği *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41:31-5.
20. Demirören K, Deveci U, Demirören S. Sağlık Bakanlığımızın uyguladığı hepatit B aşılarının sağladığı Anti HBs değerleri. *F.Ü.Sağ. Bil. Derg* 2007; 21(5): 183-5.
21. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A, Külcü NU, Say A. 9 ay 8 yaş arası çocuklarda Hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumları. *Çocuk Dergisi* 10(3):116-121,2010.
22. Yazdanpanah P, Safari M, Yazdanpanah S. Persistence of HBV vaccine's protection and response to hepatitis B booster immunization in 5- to 7-year-old children in the Kohgiluyeh and Boyerahmad province, Iran. *Hepatitis Monthly* 2010; 10(1):17-21.
23. Hans Hsienhong Lin, Li-Yu Wang. Vaccination for Hepatitis B. *Tzu Chi Med J* 2005; 17: 303-9.
24. Metodi J, Aboud S, Mpembeni R, Munubhi E. Immunity to hepatitis B vaccine in Tanzanian under-5 children. *Ann Trop Paediatr.* 2010;30(2):129-36.
25. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H: Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 2004, pp 299-337.
26. A.Jafarzadeh, M.A. Shokrgozar, J. Khoshnoodi, F. Shokri. Unresponsiveness to Recombinant Hepatitis B Vaccine in Healthy Iranian Neonates: Association with HLA Antigens *IJMS Vol 27, No.2, June 2002* 51-5.
27. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Longterm immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187: 134- 8.