

Süt Çocukluğunda Hepatit B Aşısı Uygulanan Çocuklarda Serolojik Durumun Değerlendirilmesi

Evaluation of Serological Status of Children Following Hepatitis B Vaccination During Infancy

Ayşe SÜLEYMAN¹, Gülbin GÖKÇAY², Selim BADUR³, Sevilay AYKIN⁴, Gürkan KILIÇ¹, Zeynep TAMAY¹, Emin ÜNÜVAR¹, Nermin GÜLER¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul University Faculty of Istanbul Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

² İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü, İstanbul.

² Istanbul University Institute of Child Health, Department of Pediatrics, Division of Social Pediatrics, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University Faculty of Istanbul Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İstanbul.

⁴ Istanbul University Faculty of Istanbul Medicine, Blood Bank, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 28.06.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 03.10.2011

ÖZET

Bu çalışmada, süt çocukluğu döneminde hepatit B aşısı uygulanmış sağlıklı çocuklarda anti-HBs seropozitifliği ile bu duruma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hastanesinin polikliniğine, Aralık 2005-Ekim 2007 tarihleri arasında başvurmuş, ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmış, anneleri HBsAg taşıyıcısı olmayan, bilinen bağışıklık sistemi sorunu bulunmayan, süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi rekombinant hepatit B aşısı uygulanmış 1-5 yaş arası 912 çocuk (393 kız, 519 erkek) araştırma kapsamına alınmıştır. Tüm çocukların cinsiyeti, doğum tarihi, doğum şekli, doğum tartısı, aşılanma yaşı, ailelerinde sigara içen kişi varlığı/sayısı, örneğin alındığı sıradaki boy, tartı, beden kitle indeksi ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc serum düzeyleri ticari mikro-ELISA (Sanofi Diagnostics Pasteur, Sydney) yöntemiyle ölçülerek anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde olanlar seropozitif olarak kabul edilmiştir. Seronegatif bulunanlara immün bellek yanıtını araştırmak için tek doz rekombinant hepatit B aşısı yapılmış ve aşidan dört hafta sonra ikinci bir kan örneği alınarak antikor düzeyi tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen çocukların 877 (%96.2)'sinde anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde saptanmış, hiçbir çocukta anti-HBc ya da HBsAg pozitifliği bulunmamıştır. Çocukların %34.8'i 12-23 ay; %28.7'si 24-36 ay; %36.5'i ise 37-60 ay arasında olup, büyük yaş grubundakilerde anti-HBs negatif saptanma oranı istatistiksel olarak an-

İletişim (Correspondence): Dr. Sevilay Aykın, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi, Millet Caddesi Fatih, İstanbul, Türkiye. Tel (Phone): +90 532 779 1350, E-posta (E-mail): nadirsevilay@yahoo.com

lamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla; %1.4, %3.9, %4.2; $p=0.003$). Anti-HBs düzeyi, normal yolla doğan çocukların %2.8'inde, sezaryenle doğanların ise %5.8'inde negatif olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p=0.016$). Anti-HBs seropozitifliği ile cinsiyet, annelerin çalışma durumu/eğitim düzeyleri ve ailede sigara içen kişi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Lojistik regresyon analizine göre, aşılanan çocuklarda antikor düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörler; tek başına anne sütüyle beslenme süresi (anti-HBs pozitiflerde 4.77 ± 1.53 ay, negatiflerde 3.69 ± 2.13 ay; $p=0.008$), doğum tartısı (anti-HBs pozitiflerde 3328.18 ± 318 g, negatiflerde 3135.27 ± 488 g; $p=0.037$) ve gebelik sayısı (anti-HBs negatifliği doğum sayısı < 2 olan annelerin çocuklarında %3.4; ≥ 3 olan annelerin çocuklarında %8.2; $p=0.037$) olarak belirlenmiştir. Anti-HBs değeri ölçülemeyecek düzeyde bulunan 35 (%3.8) çocuğa tek doz rekombinant hepatit B aşısı yapılmış ve aşıdan dört hafta sonra alınan kan örneğinde, seronegatif çocukların hepsinin anti-HBs antikor düzeyi 100 mIU/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bu yanıt aşıllı olan tüm çocuklarda immün bellek olduğunu göstermektedir. Araştırmaya katılan, süt çocukluğu döneminde üç doz rekombinant hepatit B aşısı uygulanmış 1-5 yaş arası çocukların hepsinde immünolojik belleğe bağlı olarak koruyuculuğun devam ettiği düşünülmüştür. Sonuç olarak farklı merkezlerde benzer çalışmaların yürütülmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hepatit B aşısı; süt çocukluğu; immünolojik bellek; okul öncesi dönem.

ABSTRACT

The aims of this study were to determine anti-HBs positivity in children who had received three doses of hepatitis B vaccine during infancy and to evaluate the factors that may affect the serological status. Local ethics committee approval was obtained at the beginning of the study. The study was carried out between December 2005 and October 2007 among children attending the outpatient clinics of medical school hospital. The study encompassed 912 children (393 female, 519 male; aged 1-5 years old) who had been immunized with three doses of intramuscular recombinant hepatitis B vaccine during infancy. All of the children were born to HBsAg negative mothers and did not have any known immune system problems. Sociodemographic characteristics and passive smoking status were gathered by a questionnaire. Anthropometric measurements were taken, and a detailed physical examination was carried out for each child. Blood samples were obtained to check serum HBsAg, anti-HBs and anti-HBc levels by commercial micro-ELISA (Sanofi Diagnostics Pasteur, Sydney) method. Levels of anti-HBs ≥ 10 mIU/ml were defined as seropositivity. In seronegative children, anti-HBs levels were re-checked 4 weeks after receiving one booster dose of hepatitis B vaccine. Of the children 877 (96.2%) were found anti-HBs positive, while all of them were negative for anti-HBc or HBsAg. Of children 34.8% were 12-23 months; 28.7% were 24-36 months; and 36.5% were 37-60 months-old, and anti-HBs negativity rate was higher in the older age group with a statistically significant difference (1.4%, 3.9% and 4.2%, respectively; $p=0.003$). Anti-HBs antibodies were found negative in 2.8% of children who were born by vaginal route and in 5.8% of children who were born by cesarean section, the difference being statistically significant ($p=0.016$). There were no significant differences between anti-HBs seropositivity and gender, working/educational status of the mothers and the presence of smoking parents in the family ($p>0.05$). Logistic regression analysis indicated that the factors that affect antibody levels in vaccinated children were the duration of breastfeeding only (4.77 ± 1.53 months in anti-HBs positives and 3.69 ± 2.13 months in negatives; $p=0.008$), birth weight (3328.18 ± 318 g in anti-HBs positives and 3135.27 ± 488 g in negatives; $p=0.037$) and pregnancy parity (anti-HBs was negative in 3.4% of children born from mothers who had < 2 parities, and 8.2% of children born from mothers who had ≥ 3 parities; $p=0.037$). The remaining 35 (3.8%) children with undetectable antibody levels became seropositive after one dose of hepatitis B vaccination, with the antibody levels of ≥ 100 mIU/ml. This response underlined the presence of immune memory in vaccinated children. The results of this study indicated that almost all 1-5 years old children who had received three doses of hepatitis B vaccine during infancy were protected from hepatitis B virus infection. It was concluded that similar studies should be carried out in different settings.

Key words: Hepatitis B vaccine; infancy; immunological memory; preschool children.

GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu prevalansı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir. Sıdal ve arkadaşlarının¹ 2000 yılındaki araştırmasında, yaşları 6 ay ile 4.9 yıl arasında değişen çocuklarda, anti-HBc IgG pozitiflik oranı %18.6 olarak bildirilmiştir. HBV enfeksiyonunu kontrol etmenin en etkili yolu, bulaşmasını önlemek ve duyarlı kişileri etkenle karşılaşmadan önce aşılaktır. Enfeksiyonun yaşamın erken döneminde kazanılmasıyla kronikleşme arasındaki ilişki kanıtlandıktan sonra, aşılama daha da önem kazanmıştır. Ülkemizde 1997 yılından itibaren, hepatit B kontrol programı oluşturma çalışmalarına başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda 1998 yılından itibaren hepatit B aşısı ulusal rutin aşılama takviminde yerini almış, yenidoğan döneminden başlanarak üç doz olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır². Aşının erişkinlere kıyasla çocuklarda daha koruyucu olduğu ve çocukluk çağı aşılarıyla beraber uygulanmasının yanıtta olumlu etki yaptığı belirtilmektedir³⁻⁵.

İmmünolojik bellek, aşının koruyucu etkisini ve süresini göstermekte ancak doğrudan ölçülememektedir. İmmünolojik belleğin dolaylı olarak belirlenmesi ise; pekiştirme (booster) dozu uygulandıktan sonra anti-HBs düzeyinin pozitifleşmesi, pekiştirme dozu öncesi değere göre dört kat ve üzerinde artması ve in vitro lenfosit proliferasyonunun gösterilmesi gibi yöntemlerle yapılabilir⁶.

Anti-HBs, aşının koruyucu olduğunu göstermekte ve kolayca ölçülebilmektedir⁷. Sağlıklı bireylerde anti-HBs düzeyinin 10 mIU/ml ve üzerinde olması akut ve kronik hastalığa karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir⁸. Üç doz hepatit B aşısı uygulanan sağlıklı erişkinlerin %5-10'unda yeterli antikor yanıtı oluşmadığı ya da zamanla azalarak saptanamayacak düzeye indiği bilinmektedir. Ancak antikor yanıtı ölçülemeyecek düzeyde bile olsa koruyuculuğun en az 15 yıl devam ettiği bildirilmiştir^{3,9,10}. Yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımı, immün sistemin baskılandığı durumlar, böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıkların antikor yanıtının oluşumunu olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir¹¹. Genel olarak bağışıklık durumu normal olan çocuk ve erişkinlere rapel doz uygulanması önerilmemektedir^{3,12}. Ancak süt çocukluğunda aşı uygulananlarda serolojik yanıt ve özellikle immün bellek konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi hepatit B aşısı uygulanmış, 1-5 yaş arası sağlıklı çocuklarda serolojik durumun değerlendirilmesi ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı İzlem, Allerji ve Genel Pediatri Polikliniklerine başvuran 1-5 yaş arasındaki çocuklar dahil edildi. Anneleri HBsAg taşıyıcısı olmayan, bilinen bağışıklık sistemi sorunu bulunmayan, süt çocukluğu döneminde üç doz kas içi rekombinant hepatit B aşısı yapılmış, ailesinden bilgilendirilmiş onam alınan çocuklar araştırma evrenini oluşturdu. Araştırmanın başlangıcında etik kurul onayı alındı. Veriler Aralık 2005-Ekim 2007 tarihleri arasında toplandı. Çalışmaya alınan çocukların bilgileri poliklinik dosyalarından ve çocuğun bakımıyla ilgili-

nen kişilerden (anne-baba-bakıcı) elde edildi. Örneklem büyüklüğü; hepatit B aşısına karşı serokonversiyonun %95 oranında olduğu kabul edilerek, 0.01 hata payı ve %95 güven aralığında 864 çocuk olarak hesaplandı. Bazı hata ve kayıplar da göz önünde bulundurularak araştırmaya toplam 935 çocuk alındı. Tüm çocukların; cinsiyeti, doğum tarihi, doğum şekli, doğum tartısı, aşılama yaşı, ailede sigara içen kişi sayısı, örnek alındığı sıradaki boy, tartı, beden kitle indeksi ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

Çocuklardan 1 ml venöz kan örneği alındı ve serumları ayrılarak çalışılınca kadar -20°C'de saklandı. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ölçümleri, ticari kitler (Sanofi Diagnostics Pasteur, Sydney) kullanılarak ve okuma cihazı (Dade Behring, ABD) ile değerlendirme yapılarak, mikro-ELISA yöntemiyle "mIU/ml" cinsinden gerçekleştirildi. Anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde olanlar seropozitif olarak kabul edildi. Negatif olanlara immünolojik bellek yanıtını araştırmak için bir doz hepatit B aşısı uygulandı ve aşıdan dört hafta sonra ikinci bir kan örneği alınarak antikor düzeyi tekrar değerlendirildi.

Veriler bilgisayarda "SPSS 12.0 for Windows" paket programında değerlendirildi. Parametreler; ortalama \pm standart sapma, standart hata ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student's t-testi, kategorize olan değişkenler için Pearson χ^2 testi, anti-HBs yanıtı üzerine etkili bulunan faktörlerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 935 çocuğun 23'ü bilgileri ya da serumları yetersiz olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırmaya dahil edilen 912 çocuğun 877 (%96.2)'sinin antikor yanıtı ≥ 10 mIU/ml olduğu için pozitif grup, 35 (%3.8)'i ise bu değer altındadır olduğundan negatif grup olarak kabul edilmiştir. Çocukların hepsinde anti-HBc ve HBsAg negatif bulunmuştur.

Çalışma grubunun %43.1 (393/912)'i kız çocuklardan oluşmaktadır. Kızların %5.1'inde anti-HBs negatif saptanmış; bu oran erkeklere kıyasla daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2= 3.52$, $p= 0.61$) (Tablo I).

Çocukların %34.8'i 12-23 ay; %28.7'si 24-36 ay; %36.5'i ise 37-60 ay arasındadır. Büyük yaş grubundakilerde anti-HBs negatif saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($t= 2.938$, $p= 0.003$) (Tablo I).

Doğum şekillerine göre serolojik durumları değerlendirildiğinde; normal spontan doğumla doğan toplam 582 (%63.8) çocuğun %97.2'sinde, sezaryenle doğanların %94.2'sinde anti-HBs pozitif saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 5.98$, $p= 0.016$) (Tablo I).

İlk gebelikten olan olguların %2.8'inde, ikinci gebelikten olan olguların %4.2'sinde, ≥ 3 gebelikten olan olguların ise %8.2'sinde anti-HBs negatif olarak saptanmıştır. Gebelik sırası arttıkça negatiflik oranı artmaktadır ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($\chi^2= 6.85$, $p= 0.032$). Annelerin doğum sayısı ile anti-HBs sonuçları karşılaştırıldığında; birinci doğumu olan annelerin %3.3'ünün, ikinci doğumu olanların %3.5'inin, ≥ 3

Tablo I. Aşılanan Çocuklar ve Ailelerinin Genel Özellikleri ile Serolojik Durumları

Özellik	Anti-HBs				χ^2	p
	Pozitif		Negatif			
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Kız (n= 393)	373	94.9	20	5.1	3.52	0.61
Erkek (n= 519)	504	97.1	15	2.9		
Yaş dağılımı						
12-23 ay (n= 72)	71	98.6	1	1.4	2.938	0.003*
24-36 ay (n= 315)	303	96.1	12	3.9		
37-47 ay (n= 202)	195	96.5	7	3.5		
≥ 48 ay (n= 323)	308	95.3	15	4.7		
Doğum şekli						
Normal spontan (n= 582)	566	97.2	16	2.8	5.98	0.016*
Sezaryen (n= 330)	311	94.2	19	5.8		
Anne meslek						
Çalışmıyor (n= 585)	563	96.2	22	3.8	0.75	0.415
Çalışıyor (n= 327)	314	96	13	4		
Anne gebelik sayısı						
Bir (n= 479)	466	97.2	13	2.8	6.85	0.032*
İki (n= 335)	321	95.8	14	4.2		
≥ 3 (n= 98)	90	91.8	8	8.2		
Anne doğum sayısı						
Bir (n= 493)	477	96.7	16	3.3	6.075	0.048*
İki (n= 343)	331	96.5	12	3.5		
≥ 3 (n= 76)	69	90.7	7	9.3		
Anne eğitim düzeyi						
Okuryazar değil ya da çok az (n= 45)	45	100	0			
İlk-ortaokul mezunu (n= 362)	350	96.6	12	3.4	6.613	0.251
Lise-üniversite mezunu (n= 505)	482	95.4	23	4.6		
Ailede sigara içme durumu						
Yok (n= 815)	787	96.6	28	3.4	3.17	0.20
Var (n= 97)	90	92.8	7	7.2		

* İstatistiksel olarak anlamlı.

doğumu olanların %9.3'ünün çocuklarında anti-HBs sonucu negatif saptanmıştır. Gebelik sırasıyla ilişkisine benzer olarak, bu fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 6.075$, $p= 0.048$). Buna karşın, çocukların seronegatif olması ile annelerin çalışma durumu, eğitim düzeyleri ve ailede sigara içen kişi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo I).

Çocukların ortalama doğum tartısı 3320 ± 393.14 (1600-4520) gramdır. Anti-HBs sonucu negatif olanlarda ortalama doğum tartısı daha düşük (3135.27 ± 488.93) saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t= 2.938$, $p= 0.003$) (Tablo II).

Anti-HBs pozitif olan 877 (%96.2) çocukta, tek başına anne sütü ile beslenme süresinin negatif olanlara göre daha uzun olduğu gözlenmiş ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($t= 4.066$, $p= 0.00$). Toplam anne sütü ile beslenme süreleri her iki grupta da benzerdir ($t= 1.292$, $p= 0.197$) (Tablo II).

Lojistik regresyon analizine göre, kanda antikor düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörler; tek başına anne sütü ile beslenme süresi, doğum tartısı ve gebelik sayısı olarak belirlenmiştir (Tablo III).

Anti-HBs düzeyi negatif olan 35 (%3.8) çocuğa tek doz kas içi hepatit B aşısı uygulandıktan dört hafta sonra bakılan antikor yanıtı tüm çocuklarda 100 mIU/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bu durum, araştırmadaki tüm çocukların immünolojik bellek ile korunmakta olduğunu düşündürmüştür.

Tablo II. Olguların Bazı Özelliklerinin Serolojik Duruma Göre Değerlendirilmesi

Özellik*	Anti-HBs		t	p
	Pozitif	Negatif		
Doğum tartısı (g)	3328.18 ± 318	3135.27 ± 488	2.938	0.003**
Tek başına anne sütü ile beslenme süresi (ay)	4.77 ± 1.53	3.69 ± 2.13	4.066	0.00**
Toplam anne sütü ile beslenme süresi (ay)	13.40 ± 4.71	12.34 ± 6.96	1.292	0.197
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	16.07 ± 1.54	15.68 ± 1.59	1.42	0.18

* Ortalama \pm standart sapma.
** İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo III. Antikor Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	p	Exp (B)*	Exp (B) (%95 GA)	
			Alt	Üst
Doğum şekli	0.088	1.844	0.913	3.723
Doğum tartısı (g)	0.037**	0.999	0.999	1.000
Gebelik sayısı	0.037**	1.657	1.032	2.662
Tek başına anne sütü alma süresi (ay)	0.008**	0.766	0.630	0.932
Yaş (yıl)	0.652	0.860	0.446	1.658
Boy (cm)	0.309	1.048	0.958	1.146
Sabite (constant)	0.074	0.004		

* Exp(B): Odds oranı, GA: Güven aralığı.
** İstatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada, süt çocukluğu döneminde hepatit B aşısı uygulanmış olan çocukların, hepatit B enfeksiyonu açısından serolojik durumları değerlendirilmiş ve immün bellek yanıtları incelenmiştir. Hatırlatma dozu sonrası gelişen immün yanıtla birlikte araştırmamızdaki aşıli çocukların tamamının seropozitif olduğu saptanmıştır. Araştırmamız, süt çocukluğu dönemindeki hepatit B aşısı uygulaması sonucu gelişen immünolojik bellek konusunda 1-5 yaş grubunda yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Süt çocukluğu döneminde, rekombinant hepatit B aşısına bağlı gelişen immünolojik bellek konusunda yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlar bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Samandari ve arkadaşlarının¹³ çalışmasında, HBsAg negatif anneden doğan, bebeklik döneminde plazma kökenli ya da rekombinant aşılarla üç doz aşılanmış 5-7 yaş arası çocuklar ve 10-15 yaş arası ergenlerde immün bellek yanıtı incelenmiş, rekombinant aşı uygulananlarda (n= 166) yanıtın %99 olduğu bulunmuştur. Poovorawan ve arkadaşları¹⁴, süt çocukluğunda aşılanmış 222 çocukta, primer aşılamadan 20 yıl sonra, anti-HBs antikor düzeyi ve hatırlatma dozuna yanıtı incelemiş; beş yaşında hatırlatma dozu uygulanmış olanlarda, antikor düzeyi daha yüksek olmasına rağmen anamnestic yanıt açısından her iki grup benzer bulunmuştur. Araştırmacılar elde ettikleri bulguların, primer aşılamadan 20 yıl sonra bile, hatırlatma dozuna bakılmaksızın güçlü bir immün belleğin devam ettiğini desteklediğini belirtmişlerdir¹⁴. Pokorska ve arkadaşları¹⁵ tarafından Polonya'da yapılan bir çalışmada süt çocukluğu döneminde 0, 1, 2, 12. aylarda rekombinant aşı uygulanmış 130 çocuğun, 10-12 yaşlarındayken antikor düzeylerine bakılmış; %78'inde antikor yanıtının koruyucu düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Antikor saptanamayan dokuz çocuğun sekizinde ise hatırlatma dozu sonrası immün bellek yanıtı saptanmıştır¹⁵. Tayvan'da yapılan bir diğer araştırmada ise, süt çocukluğu döneminde iki farklı tip aşı yapılmış çocuklarda, ergenlik döneminde hepatit B'ye karşı oluşan immün bellek yanıtı incelenmiştir¹⁶. Toplam 1812 öğrencinin dahil edildiği çalışmada; plazma kökenli aşı uygulanmış olanlarda (n= 490) anti-HBs pozitiflik oranı rekombinant aşı uygulananlara (n= 226) kıyasla daha yüksek (%43.2 ve %33.3, p< 0.001) bulunmuş, ancak hatırlatma dozuna benzer yanıtlar izlenmiştir¹⁶. Araştırmamızda değerlendirilen toplam 912 çocuğun 35 (%3.8)'inde antikor yanıtı ölçülemeyecek düzeyde bulunmuş ve bu çocukların hepsinde tek doz hepatit B aşısından dört hafta sonra antikor düzeyi 100 mIU/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Bu sonuç süt çocukluğunda yapılan hepatit B aşılması sonrası antikor yanıtı saptanamayan olgularda bile bellek hücreleriyle bağışıklığın bulunduğunu göstermektedir.

Aşıli olgularda da nadiren enfeksiyon gelişebildiği gösterilmiş, ancak kronikleştigiğine ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır^{17,18}. Ancak Kutlu ve arkadaşları¹⁹, süt çocukluğu döneminde üç doz hepatit B aşısı uygulanmış ve 3.5 yaşında akut lenfoblastik lösemi tanısı almış bir olguda, tedavi sırasında mutant suşla kronik hepatit B enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Karaoğlu ve arkadaşlarının²⁰ Malatya'da yaptığı araştırmada; 0, 1 ve 6. ayında hepatit B aşısı uygulanmış 210 sağlıklı çocuk, 1-3 yaş arasında değerlendirilmiş, doğal enfeksiyon oranı %0.5 olarak bulunmuştur. McMahan ve arkadaşlarının²¹ Alaska

yerlileri üzerinde yürüttükleri çalışmada, aşıli bireylerin sadece %10.1 (16/1578)'inde geçirilmiş HBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada da doğal enfeksiyon oranı %1.4 olarak bulunmuştur²². Çalışmamızda ise doğal enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır.

Araştırmamızda, hatırlatma dozu öncesinde anti-HBs düzeyini etkileyen faktörlerin net etkisi lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Buna göre, tek başına anne sütü ile beslenme süresi antikor düzeyini olumlu yönde etkilerken, doğum tartısının düşük ve doğum sayısının fazla olması ise antikor düzeyini olumsuz olarak etkilemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, annesi HBsAg negatif, doğum tartısı < 2000 g olan bebeklerin hepatit B aşılmasının, bebek 2000 g'ın üzerine çıkıncaya ya da bir aylık oluncaya kadar ertelenmesinin uygun olduğunu belirtmektedir³. Arora ve arkadaşlarının²³ düşük doğum ağırlıklı çocuklar (82 preterm, 60 term) üzerinde yürüttükleri çalışmada ise, doğum ağırlığı ile koruyucu immün yanıt arasında ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada, doğum ağırlığı 2500 g'ın altında ve üstünde olan 100 bebek değerlendirilmiş, koruyucu antikor titrelerinin geometrik ortalamaları açısından fark saptanmış, ancak yanıtızlık açısından bir fark bulunmamıştır²⁴. Gold ve arkadaşları²⁵ da, 1-8 yaş arasındaki 122 çocukta yaptıkları araştırmada, antikor düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki bulamamışlardır. Hassa ve arkadaşlarının²⁶ yaptıkları araştırmada, 2500 g'ın altında doğum öyküsü olan 5.5-6 yaşındaki toplam 3752 çocuğun %19.3'ünde antikor yanıtı negatif bulunmuştur. Çalışmamıza katılan doğum tartısı 1600-4520 g arasında değişen 912 çocuğun seronegatif olanlarında doğum tartısı anlamlı olarak daha düşük saptanmış, ancak bunların hepsinde hatırlatma dozu sonrası immünolojik bellek yanıtı belirlenmiştir.

Anne sütü alımının, immün sistemi uyararak antijenlere karşı yanıtı uyarması dolayısıyla da aşı yanıtlarını artırdığı bildirilmektedir²⁷. Araştırmamızda da tek başına anne sütüyle beslenenlerin seronegatiflik oranı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Tablo II).

Nikotin, doğrudan ve adrenokortikotropik hormon ve katekolamin salgılatma yoluyla dolaylı olarak immün sistemi baskılayabilir²⁸. Winter ve arkadaşları²⁹ yetişkin bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada, sigara kullanımının antikor yanıtını anlamlı derecede olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir. Anti-HBs düzeyleri ile ailede sigara içme öyküsü arasında bir ilişki saptanmayan çalışmamızda, pasif içicilik konusunda ayrıntılı sorgulama yapılmamış sadece evde sigara içen birey varlığı öğrenilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamız, süt çocuklarında, hepatit B aşılması sonrası, okul öncesi dönemde gelişen immün yanıtı inceleyen en geniş kapsamlı çalışmalardan birisidir ve aşı uygulaması açısından önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Ancak araştırmamızın yaş aralığı oldukça geniştir ve çocuklar orta-yüksek sosyoekonomik gruptandır. Çalışmamızın bir diğer önemli özelliği ise, süt çocukluğu döneminde üç doz aşılanmış, 1-5 yaş arası çocuklarda, antikor düzeyi ölçülemeyecek düzeyde saptanmış olmasına rağmen, hatırlatma (booster) dozu sonrasında gelişen antikor yanıtının gösterilmesidir. Bu yanıt hepatit B'ye karşı aşılama ile kazanılmış bağışıklığın kaybolmadığını ve immünolojik belleğin devam ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak araştırmamızın verileri, aşıli çocuklarda immünolojik bellek yanıtının önemli olduğuna dikkati çekmekte ve seronegatif olgularda tekrar aşılama

yapmanın gereksiz bir uygulama olacağı izlenimi doğurmaktadır. Ancak kesin bir kaniya varabilmek için daha geniş kapsamlı ve farklı sosyoekonomik grupları içine alan araştırmaların yürütülmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sidal M, Unuvar E, Oguz F, Cihan C, Onel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2): 141-4.
2. Noyan N, Aycan S. Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı* 2002; 2 (2): 1-8.
3. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Summaries of Infectious Diseases*, pp: 335-55. In: *Red Book, 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2006, 27th ed. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, USA.
4. Sonmez E, Sonmez AS, Bayindir Y, Coskun D, Ariturk S. Anti-hepatitis B response to hepatitis B vaccine administered simultaneously with tetanus toxoid in nonresponder individuals. *Vaccine* 2002; 21(3-4): 243-6.
5. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9(10): 747-50.
6. Banatvala JE, van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters?. *J Viral Hepat* 2003; 10(1): 1-6.
7. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999; 179(2): 489-92.
8. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part I: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54(RR16): 1-32.
9. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (7): 650-5.
10. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 796-800.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults. *MMWR* 2006; 55(RR16): 1-25.
12. Banatvala JE, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2001; 19(7-8): 877-85.
13. Samandari T, Fiore AE, Negus S, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescent vaccinated during infancy. *Pediatrics* 2007; 120(2): e373 -81.
14. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine* 2010; 28(3): 730-6.
15. Pokorska-Lis M, Marczyńska M. Are teenagers immunized in infancy still protected against hepatitis B? *Przegl Lek* 2010; 67(1): 13-7.
16. Lin CC, Yang CY, Shih CT, Chen BH, Huang YL. Waning immunity and booster responses in nursing and medical technology students who had received plasma-derived or recombinant hepatitis B vaccine during infancy. *Am J Infect Control* 2011; 39(5): 408-14.
17. Bialek SR, Bower WA, Novak R, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15 year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10): 881-5.
18. Chaves SS, Groeger J, Helgenberger L, et al. Improved anamnestic response among adolescents boosted with a higher dose of the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2010; 28(16): 2860-4.

19. Kutlu T, Soycan E, Karataylı E, Turkyılmaz A, Yurdaydin C, Bozdayı A. The first identified hepatitis B virus vaccine escape mutation in Turkey. *J Clin Virol* 2006; 35(2): 201-2.
20. Karaoglu L, Pehlivan E, Gunes G, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccination in children aged 1-3 years in Malatya, Turkey. *New Microbiol* 2003; 26(4): 311-9.
21. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 333-41.
22. Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. Hepatitis B seroprevalence and anamnestic response amongst Taiwanese young adults with full vaccination in infancy, 20 years subsequent to national hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2007; 25(47): 8085-90.
23. Arora NK, Ganguly S, Agadi SN, et al. Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose? *Acta Paediatr* 2002; 91(9): 995-1001.
24. Bhavé S, Bhise S, Chavan SC, et al. Hepatitis B vaccination in premature and birth weight (LBW) babies. *Indian Pediatr* 2002; 39(7): 625-31.
25. Gold Y, Somech R, Mandel D, Peled Y, Reif S. Decreased immune response to hepatitis B eight years after routine vaccination in Israel. *Acta Paediatr* 2003; 92(10): 1158-62.
26. Hassan S, Ziba F. Antibody titer in Iranian children 6 years after hepatitis B vaccine administration. *Vaccine* 2007; 25(17): 3511-4.
27. Hanson LA. Human milk and host defence; immediate and long-term effect. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(430): 42-6.
28. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998; 83(1-2): 148-56.
29. Winter AP, Follett EA, McIntyre J, Stewart J, Symington IS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; 12(9): 771-2.